

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**Смотрицька Тетяна Володимирівна**

УДК: 616.831-005.1-085:612.13

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Гострий мозковий інсульт: варіабельність артеріального тиску  
в структурі інших предикторів перебігу та наслідків**

14.01.15 – нервові хвороби

Галузь знань: 22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

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

\_\_\_\_\_ Смотрицька Т.В.

Науковий керівник: професор, д.мед.н. Московко Сергій Петрович

Вінниця – 2019 р.

## АНОТАЦІЯ

Смотрицька Т.В. Гострий мозковий інсульт: варіабельність артеріального тиску в структурі інших предикторів перебігу та наслідків. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.05 «Нервові хвороби»- ДВНЗ «Ужгородський національний університет» Міністерства освіти та науки України, Ужгород, 2019.

У дисертації наведено нове вирішення наукової задачі щодо впливу на перебіг гострого періоду мозкового інсульту, його безпосередні та віддалені наслідки зміни та варіабельності артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту. Отримані нові наукові підтвердження прогностичного впливу низки клініко-демографічних факторів на наслідки інсульту, а також обґрунтовано достовірний вплив та суттєву прогностичну цінність показників варіабельності артеріального тиску, особливо – в найгострішому періоді, на ступінь відновлення неврологічного дефіциту та функціональні спроможності хворих після перенесеного інсульту. В умовах реальної клінічної практики обґрунтовано ефективність застосування системної тромболітичної терапії у хворих з ішемічним інсультом у межах вікна «теоретичних можливостей» 0 – 4,5 годин.

Дослідження проведено в *чотири етапи*, під час яких здійснено збір інформації про актуальність та стан проблеми за темою дисертації в Україні та за її межами, сформовано базу даних, здійснено обробку та аналіз отриманих даних. Проведена робота дозволила досягти мету даного дослідження-підвищення точності діагностики та визначення прогностичної ваги сукупності клініко-демографічних факторів та варіабельності артеріального тиску на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки мозкового інсульту на підставі клініко-неврологічного дослідження та спостереження за хворими в найгострішому та гострому періодах мозкового інсульту.

На *першому етапі* проведено збір та опрацювання існуючих

інформаційних даних щодо прогностичної цінності показника варіабельності артеріального тиску в найгострішому та гострому періодах мозкового інсульту як самостійного фактору ризику мозкового інсульту, так і в структурі інших клініко-демографічних факторів в Україні та за її межами.

На *другому етапі* розроблено методологію проведення дослідження з застосуванням клініко-неврологічних методів оцінки стану пацієнтів, шкальних оцінок (шкала ком Глазго, шкала оцінки неврологічного дефіциту при інсульті Національного інституту здоров'я США (NIHSS), модифікована шкала загальної спроможності та рівня самообслуговування Ренкіна (mRS), індекс можливостей виконання завдань у повсякденному житті та побуті Бартеля (Bartelindex, BI), коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE), інструментальних методів (вимір та моніторинг артеріального тиску, аксіальна комп'ютерна томографія головного мозку), статистичної обробки отриманих даних. Сформовано об'єкт дослідження-мозковий інсульт в найгострішому та гострому періоді.

У проспективному спостережному дослідженні взяли участь 478 хворих, які знаходились на лікуванні у відділенні гострої судинно-мозкової патології «КЗ Вінницька обласна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенко» в період травня 2013 року по березень 2016 року (з них 420 пацієнтів з ішемічним інсультом та 58-з геморагічним; в досліджувану групу хворих з ішемічним інсультом включено 220 пацієнтів, яким виконана процедура тромболізису в межах «терапевтичного вікна», що складає 56,1% від усіх охоплених пацієнтів з ішемічним інсультом). Відділення організоване за принципами «StrokeUnit» (22 ліжка) і працює за відповідними протоколами та маршрутами пацієнта, спрямованими на оптимальне скорочення часу «від початку симптомів до дверей», якнайшвидше обстеження (включаючи СКТ головного мозку), госпіталізацію та початок надання допомоги.

На *третьому етапі* дослідження проведено визначення ролі різних клініко-демографічних факторів на перебіг госпітального періоду та наслідки (безпосередні та віддалені) мозкового інсульту. Отримані дані дозволили

більш чітко розуміти, які хворі складають групу ризику ускладненого перебігу госпітального періоду мозкового інсульту, а також удосконалити уявлення про фактори ризику негативних безпосередніх та віддалених його наслідків. Оцінка безпосередніх та віддалених наслідків результатів лікування у групі хворих з ішемічним інсультом, яким була проведена тромболітична терапія демонструє значну перевагу мати менший ризик негативних наслідків (незважаючи на значно важкий неврологічний дефіцит при вступі за шкалою NIHSS) порівняно з групою пацієнтів, яким процедура тромболізу не проводилась. Це підтверджує доцільність застосування тромболітичної терапії як найбільш ефективного методу лікування ішемічного інсульту.

На *четвертому етапі* проведено дослідження різних параметрів артеріального тиску в пацієнтів з мозковим інсультом в різні часові проміжки та проаналізовано вплив цих показників на перебіг госпітального періоду, безпосередні та віддалені наслідки. З огляду на отримані дані, можна стверджувати, що наведені результати впливу показників артеріального тиску, в тому числі і його варіабельність у різні проміжки спостереження, проаналізовані в різних методологічних підходах, достовірно підтверджують їхній самостійний вплив на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки інсульту, повинні враховуватись під час спостереження за хворими, є маркером вірогідного негативного прогнозу та можуть бути об'єктом терапевтичного втручання.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що вперше в Україні:

- на основі аналізу даних репрезентативної послідовної групи хворих з інсультом було досліджено індивідуальну варіабельність артеріального тиску в найгострішому та гострому періодах, уперше досліджено поведінку артеріального тиску в різні періоди часу;
- уперше проведено комплексний аналіз клінічних та демографічних факторів, які суттєво і з різною вірогідністю впливають на перебіг госпітального періоду, безпосередні та віддалені наслідки інсульту; отримано

нові дані щодо факторів, які можуть впливати на варіабельність артеріального тиску в гострому періоді інсульту;

- встановлено, що параметри АТ (середній, максимальне значення, розмах коливань та показники варіативності) мають більш значний прогностичний вплив на наслідки (оцінка на 90-й день) в перші 72 години спостереження, порівняно з подальшим періодом; варіабельність та номінальні значення систолічного тиску мають більш очевидний вплив на наслідки інсульту, ніж такі ж показники діастолічного, який проявляє себе більш ригідним щодо коливань у часі;

- підтверджено ефективність застосування тромболітичної терапії при ішемічному інсульті, яка має кращий результат у віддаленому періоді, навіть при більш важкому інсульті на початку захворювання при клінічному вимірі;

- встановлено, що перші встановлені рівні артеріального тиску (на місці події, при госпіталізації до стаціонару) достовірно вищі у випадках геморагічного інсульту, ніж ішемічного; в подальшому варіабельність артеріального тиску при геморагічному інсульті, хоча і залишається високою, не демонструє прогностичних властивостей стосовно кінцевих наслідків інсульту.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дозволили сформулювати рекомендації щодо діагностичного використання параметру варіабельності артеріального тиску в гострому періоді МІ, що дозволяє припускати прогноз виходу пацієнта після МІ в кожному індивідуальному випадку; оптимізувати ведення пацієнтів з різними типами інсульту в найгострішому та гострому періодах та вибирати найдоцільнішу тактику ведення. Отримані дані щодо впливу окремих клініко-демографічних факторів на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки ішемічного інсульту в сукупності з урахуванням параметрів варіативності тиску можуть бути використані в практичному веденні пацієнтів, ураховані при формуванні терапевтичної тактики та прогнозу.

**Ключові слова:** мозковий інсульт, варіабельність артеріального тиску, тромболітична терапія.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Смотрицька Т.В. Вплив патології мілких судин головного мозку на мозкову тканину. Особливості нейровізуалізаційних характеристик головного мозку хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу на фоні лейкоараіозу / Т.В. Смотрицька, С.А. Костриков // Вісник морфології. – 2016. – № 1, Т. 22. – С. 120-125.

2. Смотрицька Т.В. Нейровізуалізаційні особливості головного мозку пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу на фоні лакунарного ураження головного мозку та атрофії мозкової тканини. Взаємодія різних ознак патології мілких судин головного мозку між собою / Т.В. Смотрицька, С.О. Костриков // Biomedical and biosociety anthropology. – 2016. – № 26. – С. 124-129.

3. Московко С.П. Варіабельність артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту-сучасний погляд на проблему / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // ScienceRise: Medical Science. – 2017. – № 3 (11). – С. 39-43. ISSN 2519-478X. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).

4. Московко С.П. Динаміка артеріального тиску в найгострішому періоді мозкового інсульту / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. – 2017. – №7 (43). – С. 25-28 ISSN 2304-7437. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).

5. Смотрицька Т.В. Аналіз результатів тромболітичної терапії за період 2014-2016 рр. в умовах спеціалізованого обласного інсультного

Відділення / Т. Г. Височанська, Т. В. Смотрицька, Р. С. Бартюк,  
О. О. Бородій, О. В. Височанський, Н. В. Карпенко, Т. В. Костенко,  
Н. І. Коропчук, Г. О. Кривенко, С. І. Матіюк, Л. В. Сініцька

// Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. – 2017. – № 7 (43). – С. 79-81. ISSN 2304-7437. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Динаміка оцінок стану пацієнтів після лікування у відділенні гострої судинно-мозкової патології (StrokeUnit) / Т.Г. Височанська, Т.В. Костенко, І.В. Капітанчук, Т.В. Смотрицька // Сучасні аспекти клінічної неврології : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю : тези доп., м. Івано-Франківськ, 1 березня 2013р. – Івано-Франківськ: (б.в.). – С. 9-10. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).

7. Смотрицька Т.В. Загальна характеристика показників варіабельності артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту / Т.В. Смотрицька // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25, Вип. 1 (90). – С. 106. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків). ISSN 2079-0325.

8. Вплив організаційних заходів на імплементацію тромболітичної терапії при інсульті/Т. Г. Височанська, Р. С. Бартюк, О. О. Бородій, О. В. Височанський, Н. В. Карпенко, Т. В. Костенко, Н. І. Коробчук, І. В. Капітанчук, Г. О. Кривенко, С. І. Матіюк, Л. В. Сініцька, Т. В. Смотрицька, Д.О. Фікс, Ю.А. Шмигельська, Ю.А. Щербанюк, Ю.В. Чирка // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25, Вип. 1 (90). – С. 72. ISSN 2079-0325.

9. Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька, Т.Г. Височанська, Р.С. Бартюк, Д.О. Фікс // Інсульт та судинно-мозкові захворювання : матеріали IV Національного конгресу, Київ, 1-3 листопада 2018. – С. 32-34. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).

10. Smotrytska T. Use of Cerebrolysin after rt-PA: single-center cohort analysis of 3-month results / S. Moskovko, T. Vysochanska, R. Bartiuk,

O. Vysochanskiy, T. Kostenko, N. Karpenko, N. Korobchuk, S. Matiyuk, I. Sinitska, T. Smotritska, D. Fix, J. Schmigelska, J. Scherbaniuk, G. Moskovko // 4<sup>th</sup> Congress of European Academy of Neurology (EAN), June 16–19, 2018. – Abstracts: Lisbon, Portugal, 2018.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

11. Імплементация національних клінічних настанов з надання допомоги хворим з мозковим інсультом та ТІА в спеціалізованому медичному закладі третинного рівня / В.Л. Клочко, Т.Г. Височанська, О.В. Височанський, Л.В. Вознюк, Г.Г. Гельман, І.В. Капітанчук, Н.В. Карпенко, Н.В. Коробчук, Т.В. Костенко, С.І. Матіюк, Є.В. Паненко, Т.В. Смотрицька, С.П. Московко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – № 5 (59). – С. 137-140.

12. Чинний локальний протокол надання допомоги хворим із мозковим інсультом та ТІА у спеціалізованому медичному закладі третинного рівня / В.Л. Клочко, Т.Г. Височанська, О.В. Височанський, Л.В. Вознюк, Г.Г. Гельман, І.В. Капітанчук, Н.В. Карпенко, Н.В. Коробчук, Т.В. Костенко, С.І. Матіюк, Є.В. Паненко, Т.В. Смотрицька, С.П. Московко // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 4 (58). – С. 24-26.

13. Powiklaniepoterapiitrombolitycznejwpostaciobrzekuangioneurotyczne gojezyka / T.G. Vysochanska, G.O. Kryvenko, T.V. Kostenko, T.V. Smotrytska // Wiadomoscilekarskie. – 2015. – LXVIII. – № 3. – С. 439.



## ANNOTATION

Smotrytska T.V. Acute stroke: variability of blood pressure in the structure of other predictors of the course of the disease and its consequences. Qualifying scientific work in form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, Candidate of Medical Sciences, specialty 14.01.05 "Diseases of Nervous System" - Uzhgorod National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhgorod, 2019.

The dissertation presents a new solution to the scientific problem of influencing the course of the acute stroke period, its direct and distant consequences of change and variability of blood pressure in the acute stroke period. New scientific confirmations of the prognostic impact of a number of clinical and demographic factors on the effects of stroke have been obtained, as well as the reliable influence and significant prognostic value of indicators of blood pressure variability, especially in the early acute period, on the degree of recovery of neurologic deficits and function. In the real clinical practice, the effectiveness of the use of systemic thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke within the "theoretical possibilities" window of 0 - 4,5 hours is substantiated.

The research was conducted in four stages, during which the collection of information on the relevance and status of the problem on the topic of the dissertation in Ukraine and beyond was conducted, the database was created, the data obtained were processed and analyzed. The performed work has allowed to achieve the purpose of this research - to increase the accuracy of diagnostic evaluation and to determine the prognostic value of a set of clinical and demographic factors and variability of blood pressure during the course of the disease, immediate and long-term effects of a stroke based on the clinical and neurological examination and observation of patients in the early acute and acute periods.

At the *first stage*, the collection and processing of existing information on

the prognostic value of the blood pressure variability index in the early acute and acute periods of stroke as an independent risk factor for stroke, as well as in the structure of other clinical and demographic factors in Ukraine and beyond, were conducted.

In the *second stage*, a methodology for conducting a study using clinical and neurological methods of assessing patients' status, scale assessments (Glasgow Coma Scale, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), a modified Rankin Scale (mRS), Barthel index (BI), Mini-Mental State Examination (MMSE), Animal Fluency test (AFT), instrumental methods (measurement and monitoring of blood pressure, axial computed tomography of the brain), and statistical processing of the data obtained. The object of study, namely stroke in the early acute and acute periods was formed.

478 patients, who were treated in the department of acute vascular and brain pathology “Communal Institution Vinnytsia Regional Psychoneurological Hospital named after acad. O.I. Yushchenko” from May 2013 to March 2016 (including 420 patients with ischemic and 58 with hemorrhagic stroke; 220 patients undergoing thrombolysis within the “therapeutic window”, that was 56.1% of all patients with ischemic stroke) participated in the prospective observational study. The unit was organized on the basis of the “Stroke Unit” (22 beds) and was operated according to appropriate patient protocols and routes, aiming at optimal reduction of time from the onset of symptoms to the door, prompt examination (including brain CT), hospitalization and start of treatment.

In the *third stage* of the study, the role of various clinical and demographic factors in the course of the hospitalization period and the consequences (immediate and long-term) of stroke were evaluated. The data obtained made it possible to more clearly understand which patients are at risk for the complicated course of the hospital period of stroke, as well as to improve understanding of the risk factors of its negative immediate and long-term consequences. The evaluation of the immediate and long-term effects of treatment outcomes in the group of patients

with ischemic stroke who underwent thrombolytic therapy demonstrates a significant advantage of having a lower risk of adverse effects (despite significantly severe neurological deficits on admission on a NIHSS scale). This confirms the feasibility of using thrombolytic therapy as the most effective treatment for ischemic stroke

In the *fourth stage*, the evaluation of different parameters of blood pressure in patients with stroke at different time intervals was conducted and the impact of these indicators on the course of the hospital period, as well as the immediate and long-term consequences were analyzed. Based on the data obtained, it can be argued that the results of the influence of blood pressure indicators, including its variability at different intervals of observation, that were analyzed in different methodological approaches, reliably confirm their independent influence on the course of the disease, immediate and long-term effects, have to be considered while observing patients, as they are a marker of a likely negative prognosis and may be subject to therapeutic intervention.

The scientific novelty of the obtained results is that for the first time in Ukraine:

- individual blood pressure variability in early acute and acute periods was investigated on the basis of analysis of data from a representative consecutive group of patients with stroke;

- comprehensive analysis of clinical and demographic factors, which significantly and with different probability influence the course of the disease during the hospital period, the immediate and long-term consequences of a stroke; new data on factors that may affect blood pressure variability in acute stroke have been obtained;

- it was established that the parameters of blood pressure (mean, maximum value, swing range and variability indicators) have a more significant prognostic impact on the effects (assessment on day 90) in the first 72 hours of observation, compared to the subsequent period; the variability and nominal values of systolic

pressure have a more pronounced effect on the consequences of stroke than the same diastolic rate, which is more rigid with respect to time fluctuations;

- confirmed the effectiveness of thrombolytic therapy in ischemic stroke, which has the best outcome in the long term, even with more severe deficit at the beginning of the disease based on the clinical evaluation;
- it was found that the first established blood pressure levels (at the scene, at the admittance to the hospital) were significantly higher in cases of hemorrhagic than ischemic stroke; furthermore, blood pressure variability in hemorrhagic stroke, although high, did not show prognostic properties with respect to the terminal consequences of stroke.

The practical significance of the results obtained. The obtained results made it possible to formulate recommendations on the diagnostic use of the parameter of variability of blood pressure in the acute period of cerebral stroke, which allows to assume the prognosis of the clinical outcome after cerebral stroke in each individual case; optimize the management of patients with different types of stroke in the early acute and acute periods and choose the most appropriate management tactics. Obtained data on the influence of individual clinical and demographic factors on the course, immediate and long-term consequences of ischemic stroke in combination with the blood pressure variability parameters can be used in the practical management of patients, taken into account in the formation of therapeutic tactics and prognosis.

**Key words:** stroke, variability of blood pressure, thrombolytic therapy.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. Артеріальний тиск у гострому періоді мозкового інсульту: механізми змін, динаміка та вплив на перебіг та наслідки мозкової катастрофи .....	22
1.1. Епідеміологічні характеристики та фактори виникнення мозкового інсульту .....	22
1.2. Фактори, що впливають на перебіг та наслідки інсульту .....	24
1.3. Зміни артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту – чинники та наслідки .....	26
1.4. Стратегії менеджменту артеріального тиску при інсульті .....	28
1.5. Варіабельність артеріального тиску – самостійний фактор ризику негативних наслідків та можлива терапевтична ціль .....	30
Висновки до розділу 1 .....	36
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження .....	37
2.1. Загальна характеристика хворих.....	37
2. 2. Методи та дизайн дослідження.....	43
2.3 Статистична обробка отриманих даних... ..	49
РОЗДІЛ 3. Фактори, що впливають на перебіг гострого періоду та наслідки інсульту.....	50
3.1. Фактори впливу на перебіг та наслідки при ішемічному інсульті...51	
3.2. Вплив застосування тромболітичної терапії ішемічного інсульту на його перебіг та наслідки... ..	64
Висновки за розділом 3 .....	69
РОЗДІЛ 4. Вплив параметрів артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту на його перебіг та наслідки.....	73
4.1. Загальна характеристика параметрів артеріального тиску при мозковому інсульті.....	73

	13
4.2. Аналіз ризиків негативного віддаленого наслідку інсульту залежно від параметрів артеріального тиску в гострому та підгострому періодах захворювання.....	89
Висновки за розділом 4 .....	97
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	98
ВИСНОВКИ .....	112
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	118
ДОДАТКИ .....	148

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ІІ	- ішемічний інсульт
АТ	- артеріальний тиск
БІ	- індекс Бартеля
ГІ	- геморагічний інсульт
ВАТ	- варіабельність артеріального тиску
ВР	- відношення ризиків
ВШ	- відношення шансів
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ІХС	- ішемічна хвороба серця
МІ	- мозковий інсульт
САТ	- систолічний артеріальний тиск
СДАТ	- середньодинамічний артеріальний тиск
ТЛТ	- тромболітична терапія
ФП	- фібриляція передсердь
CV	- коефіцієнт варіативності показника

## ВСТУП

Інсульт залишається другою найчастішою причиною смертності (11,8% усіх смертей після ішемічної хвороби серця, ІХС – 14,8%) та третьою найпоширенішою причиною інвалідизації (4,5%, ІХС – 6,1%) в світі [81]. Незважаючи на відносне зниження смертності від мозкового інсульту (МІ) (за рахунок розвинутих країн!) з 142/100.000 населення в 1990 році до 110/100.000 у 2013 році, число уражених інсультом сягає майже 25,7 мільйони осіб, число померлих щороку – 6,5 мільйони (51% – від ішемічного інсульту (ІІ) і число нових випадків інсульту щорічно становить 10,5 мільйона [80, 111].

Численні фактори ризику МІ та основних його підтипів уже визначені і становлять основу для глобальних та індивідуальних профілактичних стратегій [136, 212, 218]. Але в центрі уваги науковців та практичних лікарів залишається гострий період інсульту, можливості ефективного втручання та запобігання передбаченим ускладненням, які негативно можуть впливати на загальний результат, збільшувати ризики летальності та поглиблювати інвалідизацію [69, 159].

З численних факторів, що можуть безпосередньо впливати на наслідки МІ в гострому періоді (вік, функціональний стан перед інсультом, тяжкість та локалізація інсульту, наявні супутні захворювання тощо) і які потребують певного алгоритму поведінки, найбільшу загадку становить післяінсультна гіпертензія, яка спостерігається майже у 80% пацієнтів із гострою мозковою ішемією в найгострішому періоді [180, 217]. Незважаючи на таку високу поширеність феномену, оптимальний менеджмент підвищеного артеріального тиску (АТ) в гострій фазі залишається предметом дебатів з дуже невеликим рівнем консенсусу [192]. Результати невеликих досліджень зв'язку рівня АТ з ранніми наслідками інсульту достатньо контрверсійні, а дані від великих рандомізованих випробувань демонструють непослідовні результати [172, 176].



Останнім часом як новий фактор ризику, що може бути незалежним предиктором першого в житті або повторного інсульту, розпізнається варіабельність артеріального тиску (ВАТ) [163]. Більше того, антагоністи кальцію та діуретики, що зменшують ВАТ, виявились кращими в профілактиці інсульту, незалежно від рівня систолічного АТ, натомість як бета-блокатори, що підвищують варіабельність у дозозалежний спосіб, продемонстрували слабшу потенцію у якості протиінсультного профілактичного засобу [162, 199].

В обмеженій кількості досліджень вивчався вплив ВАТ на безпосередні наслідки ішемічного інсульту і визначений зв'язок більшої варіабельності в гострому періоді та поганого функціонального виходу або смерті [183]. У пацієнтів, що лікувались за допомогою системного тромболізу, більша варіативність АТ корелювала зі збільшенням прогресування вогнища ураження, тяжчим перебігом, а також зі збільшенням ризику паренхіматозних геморагій, які можуть бути ускладненням від застосування тромболітика (rt-PA) [66, 215].

Опубліковані нещодавно дані великого ретроспективного дослідження впливу ВАТ в підгострому періоді ІІ на віддалені (3 місяці) результати продемонстрували незалежну та лінійну асоціацію збільшеної варіабельності (але несереднього рівня систолічного АТ) з високими шансами смерті або глибокої функціональної залежності [107]. Але недостатньо з'ясованими залишаються питання відношення до наслідків інших параметрів тиску (діастолічний, середньодинамічний), значення періоду виміру (найгостріший, гострий), розмірів, локалізації та тяжкості ураження, типу інсульту (зокрема геморагічного), параметрів перебігу, лікування тощо. Це зумовило актуальність та доцільність цієї дисертаційної роботи, формулювання мети та завдань нашого дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційна робота виконувалась в структурі планової науково-дослідної

роботи кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Клініко-епідеміологічна характеристика основних захворювань нервової системи в Подільському регіоні України», № держреєстрації 0196U004916. У її виконанні автор проводила збір епідеміологічного матеріалу, його статистичне опрацювання, аналіз.

**Мета дослідження:** підвищення точності діагностики та визначення прогностичної ваги сукупності клініко-демографічних факторів та варіабельності артеріального тиску на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки мозкового інсульту на підставі клініко-неврологічного дослідження та спостереження за хворими в найгострішому та гострому періодах мозкового інсульту.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити вплив факторів перебігу інсульту (клініко-демографічні, коморбідність, вид та підтип інсульту, локалізація та розмір ураження мозку, тяжкість тощо) на безпосередні та віддалені (90-й день) наслідки захворювання.
2. Встановити параметри, динаміку змін та основні тренди артеріального тиску у хворих у найгострішому та гострому періодах мозкового інсульту.
3. Встановити відмінності патерну та варіабельності артеріального тиску у хворих з ішемічним інсультом в умовах різного лікування (звичайна терапія або виконання процедури тромболізису).
4. Визначити прогностичний зв'язок варіабельності артеріального тиску в найгострішому та гострому періодах із безпосередніми та віддаленими наслідками інсульту.

**Об'єкт дослідження:** мозковий інсульт в найгострішому та гострому періоді.

**Предмет дослідження:** фактори, що впливають на перебіг та безпосередні та віддалені наслідки мозкового інсульту, в тому числі динаміка

артеріального тиску в найгострішому та гострому періодах його варіабельність, як предиктор наслідку інсульту.

**Методи дослідження:** клініко-неврологічні з використанням шкальної оцінки – шкала ком Глазго, шкала оцінки неврологічного дефіциту при інсульті Національного інституту здоров'я США (NIHSS), модифікована шкала загальної спроможності та рівня самообслуговування Ренкіна (mRS), індекс можливостей виконання завдань у повсякденному житті та побуті Бартеля (Bartelindex, BI), коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE), короткий тест на когнітивні спроможності (AnimalFluenttest, AFT), інструментальні – вимір та моніторинг артеріального тиску, аксіальна комп'ютерна томографія головного мозку, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі аналізу даних репрезентативної послідовної групи хворих з інсультом було досліджено індивідуальну варіабельність артеріального тиску в найгострішому та гострому періодах, уперше досліджено зміни артеріального тиску в різні періоди часу.

Уперше проведено комплексний аналіз клінічних та демографічних факторів, які суттєво і з різною вірогідністю впливають на перебіг госпітального періоду, безпосередні та середньовіддалені наслідки інсульту. Отримано нові дані щодо факторів, які можуть впливати на варіабельність артеріального тиску в гострому періоді інсульту.

Встановлено, що параметри артеріального тиску (середній, максимальне значення, розмах коливань та показники варіативності) мають більш значний прогностичний вплив на наслідки (оцінка на 90-й день) в перші 72 години спостереження порівняно з подальшим періодом.

Варіабельність та номінальні значення систолічного тиску мають більш очевидний вплив на наслідки інсульту, ніж такі ж показники діастолічного, який проявляє себе більш ригідним щодо коливань у часі.

Підтверджено ефективність застосування тромболітичної терапії при

ішемічному інсульті, яка має кращий результат у віддаленому періоді, навіть при більш тяжкому інсульті на початку захворювання при клінічному вимірі.

Прогностичне значення варіабельності артеріального тиску при застосуванні тромболітичної терапії в найгострішому періоді зберігається так само, як і при традиційному веденні хворих.

Виявлено, що перші встановлені рівні артеріального тиску (на місці події, при госпіталізації) достовірно вищі у випадках геморагічного інсульту, ніж ішемічного. В подальшому варіабельність артеріального тиску при геморагічному інсульті, хоча і залишається високою, не демонструє прогностичних властивостей щодо кінцевих наслідків МІ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати дозволили сформулювати рекомендації щодо діагностичного використання параметру варіабельності артеріального тиску в гострому періоді МІ, що дозволяє припускати прогноз виходу пацієнта після МІ в кожному індивідуальному випадку; оптимізувати ведення пацієнтів з різними типами інсульту в найгострішому та гострому періодах та вибирати найдоцільнішу тактику ведення; також дозволили розробити рекомендації щодо призначення гіпотензивної терапії в гострому періоді МІ (оптимальні препарати) з метою зменшення показників варіабельності тиску. Отримані дані щодо впливу окремих клініко-демографічних факторів на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки ішемічного інсульту в сукупності з урахуванням параметрів варіативності тиску можуть бути використані в практичному веденні пацієнтів, ураховані при формуванні терапевтичної тактики та прогнозу.

Основні наукові та практичні результати дисертаційної роботи використовуються в лекційних курсах та практичній роботі кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова та кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, а також у практичній роботі відділення судинної неврології (інсультне) Вінницької обласної

психоневрологічної лікарні імені академіка О.І. Ющенка та Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Крім того, впроваджені в роботу відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, у роботу інсультного відділення та відділення №3 Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом особисто розроблено дизайн дослідження, карту обстеження пацієнтів та структуру бази даних, відібрані методи дослідження та аналізу; самостійно проведено збір клінічного матеріалу, заповнено базу даних та проведено її статистичний аналіз. Дисертант особисто виконала інформаційний пошук та здійснила аналітичну інтерпретацію матеріалу, сформулювала висновки, написала повний текст дисертації, заповнила таблиці тощо.

**Апробація результатів дисертаційної роботи.** Результати досліджень, що включені до дисертації, оприлюднено у матеріалах таких наукових форумів:

1. На міжнародному рівні: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології», Поляниця, 28 лютого-2 березня 2013р., 25<sup>th</sup>InternationalMondzeeMedicalMeeting (IMMM), Salzburg, AustriaSep., 13 – 15, 2018, 4<sup>th</sup>CongressEuropeanAcademyofNeurology, June 16 – 19, 2018, Lisbon, Portugal; 4<sup>th</sup>SummerStrokeSymposiumJuly, 21 – 23 2018, Kiev, Ukraine.

2. На національному рівні: V Науково-освітній форум «Академія інсульту», Київ, 12-15 листопада 2015р.; IV Національний конгрес «Інсульт та судинно-мозкові захворювання», Київ, 1-3 листопада 2018р.

**Публікації.** Основні результати дисертаційної роботи викладено у 13 наукових публікаціях, з яких 8 статей, у тому числі 5 у провідних наукових фахових виданнях України, 3 - у виданнях, прирівняних до міжнародних, 5 – у матеріалах науково-практичних конференцій (в тому числі конференцій з міжнародною участю - 2).

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 163 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 21 таблицею. Складається із вступу, аналітичного огляду літератури, розділу з описом матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, що містить 218 посилань (25- кирилицею, 193- латиницею), додатків.

## **РОЗДІЛ 1**

### **АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІНСУЛЬТУ: МЕХАНІЗМИ ЗМІН, ДИНАМІКА ТА ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ТА НАСЛІДКИ МОЗКОВОЇ КАТАСТРОФИ**

#### **1.1 Епідеміологічні характеристики та фактори виникнення мозкового інсульту**

Мозковий інсульт виходить на друге місце як причина загальної смертності в популяціях розвинутих країн (і тих, що наближаються до них за загальними параметрами) та стійко домінує у якості найбільшого постачальника стійкої втрати працездатності, загальної неспроможності та втрачених років якісного життя [124, 211]. За даними, наведеними в Керівництві для профілактики інсульту у жінок American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) в 2014 році [52], інсульт є п'ятою головною причиною смерті у чоловіків, але третьою – у жінок [89]. Поширеність інсульту зростає з віком і тренд абсолютного зростання кількості випадків, головним чином, зумовлений постарінням популяції [28, 130, 158]. Ця популяційна тенденція зумовила і сучасну структуру інсульту – абсолютне переважання (до 75 – 80%) ішемічного інсульту над геморагічним [26, 44, 88, 190, 210].

Етіологія МІ залишається сферою для інтенсивного пошуку в зв'язку з різноманітністю механізмів розвитку як ішемічного, так і геморагічного пошкодження мозку. Вірогідність розвитку судинної мозкової катастрофи у конкретної особи пов'язують з так званими «факторами ризику» та їх комбінацією, а конкретний механізм може бути доволі непередбачуваним. До основних факторів ризику інсульту належать, крім віку, артеріальна гіпертензія, діабет, дисліпідемія, паління цигарок, чоловіча стать, а також підвищений гематокрит, фібриноген, вживання наркотичних речовин, малорухомий спосіб життя, гіперурікемія тощо [20, 53, 123, 207]. За впливом на ризик, артеріальна гіпертонія вважається другою після віку і навіть

виходить на перший план стосовно геморагічного інсульту (у віці до 70 років, коли починає домінувати амілоїдоз судин мозку) [44, 88].

Етіопатогенез ішемічного інсульту вважається більш складним і різноманітним, що породило термін «гетерогенність», широко вживаний у практиці. Основними чинниками раптової фокальної ішемії мозку є захворювання великих магістральних судин (шиї, інтракраніальних відділів), що переважно вражаються атеросклеротичним процесом з розвитком у багатьох випадках стенозувальних процесів [26]. Другим із провідних механізмів є кардіогенна емболія судин мозку, основним постачальником якої є мерехтлива аритмія, постійна або пароксизмальна форми фібриляції передсердь [89]. Останніми роками цей механізм, або подібний за результатом (емболія мозкових судин), намагаються розширити за рахунок так званого феномену ESUS (EmbolicStrokeUndeterminedSource – Емболічний Інсульт Невизначеного Джерела), який, як вважають, може поглинути значну частку так званих загадкових, криптогенних ішемічних інсультів (у клінічній практиці – до 25 – 35% всіх випадків) [96, 134]. Третій з визнаних механізмів – ураження (захворювання) дрібних судин мозку [102, 182, 213]. Цей механізм продукує невеликі за розміром пошкодження тканини мозку (до 2 см), так звані «лакунарні» інфаркти, переважно в глибоких відділах мозку, в зоні пенетрувальних артерій (Hubner) – базальних гангліях, перивентрикулярній білій речовині півкуль та в стовбурі мозку. Зазвичай, такі пошкодження асоціюються з т.зв. перивентрикулярним лейкоаріозом (на МРТ та КТ-зображеннях при нейровізуалізації) та розширенням периваскулярних просторів Робін-Вірхова [35, 67, 147, 148]. Природа захворювання дрібних судин мозку достеменно не встановлена [197], але важливий той факт, що зміни мозку є значно більшими при наявності артеріальної гіпертензії (хоча вона і не вважається, власне, чинником захворювання дрібних судин мозку, швидше – коморбідним станом). Попри все, поза самостійною роллю захворювання дрібних судин мозку (ЗМСМ) як механізму інсульту, сама її наявність (виявлення ключових ознак при нейровізуалізації) значно збільшує ризик інсульту будь-якого механізму



утворення, особливо у людей, старших 65 років [46]. Це належить не лише до ішемічних ознак ЗМСМ, але й до геморагічних (мікрогеморагії в корі мозку та зоні базальних гангліїв, ознаки кіркового гемосидерозу тощо) [177].

## **1.2 Фактори, що впливають на перебіг та наслідки інсульту**

З моменту, коли стає відомо про випадок МІ, а надто, з моменту госпіталізації хворого до лікувального закладу, особлива увага приділяється структурі клінічних та демографічних факторів, які можуть вплинути на перебіг захворювання, його безпосередні та віддалені наслідки, а отже підкріплювати впевнений прогноз на майбутнє [119]. Це питання належить до ключових у системі ведення хворих і йому приділяється особлива увага. Однак вплив багатьох факторів організаційного характеру (наявна система ведення хворих у тому чи іншому центрі), розмір вибірки для оцінювання, структура інсультів у конкретній вибірці тощо можуть впливати на висновки.

Традиційно стосовно прогнозу перебігу МІ вважається гіршою прогностичною ситуацією його геморагічний характер [189], що зумовлено в найбільшій мірі розмірами гематоми та можливістю її експансії в перші 48–72 години та тим мас-ефектом, що викликає зміщення та компресію серединних, важливих для гомеостазу та свідомості структур. Прогностичні фактори для ішемічного інсульту в різних дослідженнях дещо відрізняються, хоча провідними та сталими вважаються вік хворих (зазвичай, старше 80 років) та оцінка тяжкості інсульту за шкалою NIHSS [62, 57, 122, 144, 145]. В роботі D. Asuzu (2017) наводиться таблиця чинних оцінних систем, шкал для встановлення прогнозу перебігу та наслідків ішемічного інсульту, де у 7 випадках з 8 шкал присутній вік, 8/8 – оцінка NIHSS при вступі, 7/8 – підвищення рівня глюкози або наявний цукровий діабет, 3/8 – ранні ознаки інфаркту на комп'ютерній томографії при госпіталізації або симптом гіпертензивної судини [37]. В 3/8 шкал згадується інтервал від початку симптомів до початку лікування (мається на увазі – реканалізаційне втручання, процедура тромболізу) і в одній шкалі (SITS-ICH) згадується

про роль підвищеного систолічного тиску. Автор вважає роль швидкості втручання вельми важливою і наводить навіть порівняння спрацьовування цього фактору залежно від того, чи госпіталізують пацієнту робочий час до лікарні, чи поза межами цього часу (ввечері, вночі чи у вихідні дні) [38].

До важливих клінічних факторів окремі автори відносять наявність у госпітальному періоді (незалежно від часу розвитку) фібриляції передсердь, що здебільшого впливає на перебіг та ранню смертність [141, 101], а також появу судомних нападів у процесі госпітального періоду [78]. Однак найбільш динамічним фактором, яким можливо керувати, є використання реперфузійних технік (тромболізис та механічна тромбекстракція) [65, 122, 128, 138]. При цьому, все більша увага надається оцінці статусу колатерального кровотоку, що оцінюється на момент після проведення відповідних процедур [65, 156], навіть якщо процедура була успішною.

Останнім часом набуває розвиток пошук метаболомних предикторів перебігу та віддаленого наслідку інсульту. Показники гемореології, натуральних антикоагулянтів, вмісту альбуміну [97], а також комбінацій рівня тромбоцитів, ліпідів крові та комплексні оцінки метаболу в гострому періоді [16] вважаються перспективними в плані прогнозу, включаються в різноманітні та складні прогностичні моделі [106, 144], хоча, на наш погляд, роблять процедуру прогностичних рішень занадто кропіткою при незначній предиктивній силі.

Більш важливим, з нашої точки зору, могло б бути врахування ознак захворювання дрібних судин та відповідні нейровізуалізаційні кореляти (лейкоаріоз у білій речовині, сліди лакунарних епізодів різної природи, атрофія мозку за віковими індивідуальними межами тощо). Загальна точка зору, що кінцевий наслідок інсульту гірший при наявності таких ознак, знаходиться в процесі отримання сталих доказів [68, 165].

У наших попередніх роботах [9, 10] ми теж приділили цьому питанню увагу, але використовували у якості джерела доказів про захворювання дрібних судин дані комп'ютерної томографії, а не конвенційне у таких випадках магнітно-резонансне дослідження. Мотивом для такого підходу

було те, що першим і невідкладним методом нейровізуалізації для досліджуваної нами групи хворих була саме комп'ютерна томографія і в умовах дефіциту часу при прийнятті рішення щодо тромболітичної терапії вельми важливо отримати від останньої якомога більше цінної інформації. Принагідно слід зазначити, що особливістю досліджуваної нами групи була значна частка пацієнтів, госпіталізованих у “терапевтичному вікні” (до 4,5 годин від початку симптомів інсульту більша частина хворих), і нейровізуалізаційних ознак інсульту, які б могли оцінюватись у сенсі його розміру та локалізації, не було. Це було передумовою застосування тромболітичної терапії, але, з іншого боку, не дозволяло внести дані нейровізуалізації прямо в аналіз сукупності факторів впливу на перебіг та наслідки. Між тим, встановлено важливі закономірності: при наявності ознак поширеного лейкоараїозу, лакунарного ураження мозкової речовини та очевидної атрофії мозку в різних варіантах сполучень вірогідність ознак набряку мозку суттєво зростає і це є негативним прогностичним фактором стосовно перебігу захворювання та його наслідків.

На завершення слід наголосити, що аналіз поточної літератури демонструє неоднозначність оцінки різних клінічних та демографічних факторів [122, 145, 198] і є важливим провести вимір спроможності окремих з них та сукупності факторів у прогнозі перебігу, безпосередніх та віддалених наслідків інсульту у достатній групі хворих в умовах поточної клінічної практики. Тим більше, що можна припустити, що окремі фактори можуть неоднаково впливати на перебіг та наслідки. Їхню оцінку в цьому випадку слід проводити окремо (різні кінцеві точки оцінки). Також важливо порівняти потужність впливу окремих факторів між собою, а також виявити їхнє ставлення до фактору змін артеріального тиску в гострому періоді інсульту, що є одним з головних завдань дослідження і про що йтиметься в подальшому.

### **1.3 Зміни артеріального тиску в гострому періоді інсульту – чинники та наслідки**

Як уже наголошувалось, усі поточні клінічні рекомендації однострійно кваліфікують (на рівні доказовості Ia/A) підвищений артеріальний тиск як головний фактор ризику цереброваскулярних захворювань, особливо – інсультів [58, 120, 184]. З популяційної точки зору (Ia/A), зниження артеріального тиску є, вірогідно, найбільш потужним та ефективним методом для досягнення мети профілактики МІ [90, 184]. У той же час, значні суперечності існують у питанні, чи слід знижувати (контролювати в певних межах) тиск у пацієнтів з гострим МІ – у період його розвитку (від IV/B-проти до Ib/B-за)[27, 41]. Суперечливі позиції (IV/B) висловлюються і стосовно того, до якого рівня слід контролювати артеріальний тиск після завершення післяінсультної реабілітації [94, 103, 150, 168].

Поведінка артеріального тиску при інсульті, а головне патофізіологічні механізми такої поведінки залишаються до цієї пори недостатньо вивченими, доволі незрозумілими та є предметом досліджень, що продовжуються з використанням різноманітних методологічних підходів [152]. Епідеміологічні дані показують, що підвищений артеріальний тиск ( $> 140/90$  mmHg) спостерігається приблизно у 75% пацієнтів з розвитком гострого інсульту [76], а систолічний артеріальний тиск (САТ)  $> 180$  mmHg – майже у 60%, з певним переважанням частот у осіб з попереднім анамнезом гіпертензії, тих, хто мав геморагічний інсульт, а також у пацієнтів з більшою тяжкістю інсульту. У більшості пацієнтів з гострим МІ та феноменом гіпертензії артеріальний тиск майже завжди падає самостійно, без додаткових втручань – від першого дня до кількох тижнів. Це, можливо, відображає той факт, що підвищення тиску часто пов'язане з іншими факторами: біль, розтягнення сечового міхура, психологічний стрес, фізіологічна реакція на загальну чи мозкову гіпоксію або підвищений внутрішньочерепний тиск («рефлекс Кушінга») [152]. Разом з тим, систематичний огляд 32 спостережних досліджень (що включили більш ніж 10000 випадків, рівень доказовості Ib/B) продемонстрував, що високий систолічний або діастолічний тиск асоціювався з 1,5 – 5-кратним підвищенням ризику смерті чи потенційно більш важливим композитним

показником смерті та залежності [56, 205]. З іншої великої бази даних випливає, що кожні 10 mmHg перевищення рівня САТ над 180 mmHg збільшують ризик неврологічного погіршення на 40% та ризик поганого наслідку мозкової катастрофи на 23% [118]. З іншого боку, хоча гіпертензія значно переважає серед хворих на гострий інсульт, артеріальна гіпотонія є передвісником поганого прогнозу: в подібному дослідженні (база даних, ІІb/V) понижений тиск < 100/70 mmHg асоціювався зі значно гіршим прогнозом, ніж для пацієнтів з тиском в межах 100/70 - 150/90 mmHg [82]. У цілому, перше міжнародне інсультне дослідження (InternationalStrokeTrial, ІІa/V) зробило висновок, що найкращий кінцевий результат зустрічається серед пацієнтів з ішемічним інсультом з помірно підвищеним або верхньо-нормальним артеріальним тиском (оптимум систолічного тиску близько 150 mmHg). Вищий тиск незалежно асоціювався зі збільшенням ризику смерті від набряку мозку, в той час як понижений тиск був пов'язаний з тяжкими клінічними інсультними синдромами та стрибком смертності від коронарних серцевих проблем [118].

#### **1.4 Стратегії менеджменту артеріального тиску при інсульті**

Є достатньо теоретичних міркувань, за якими зниження підвищеного артеріального тиску в гострому періоді інсульту має бути позитивним: зниження мозкового набряку, зменшення ризику геморагічної трансформації при ішемії, профілактика подальшого ураження мозкових судин, запобігання ранньому повторному інсульту тощо. До менш поширених наслідків гострої гіпертензії при інсульті відносять ризики гострої гіпертензивної енцефалопатії, набряку легень, аортальну дисекцію тощо. Але незаперечної доказовості у великих клінічних випробуваннях ці положення так і досі не набули [27]. Більше того, існують уявлення та припущення, що зниження тиску в гострому періоді МІ призводить до погіршення неврологічного дефіциту внаслідок зниження перфузійного тиску в ділянці кровоживлення та розширення зони пенумбри [27]. Ці побоювання стосовно побічних ефектів зниження тиску в гострому періоді (передусім – стрімкого) отримали

підтвердження в кількох дослідженнях (Ib/A) німодіпіну (проти плацебо), який продемонстрував позитивний ефект при субарахноїдальному крововиливі. Нажаль, у випадку великого ішемічного інсульту та високого тиску перед лікуванням, його застосування призводило до гіршого виходу, ніж в групі плацебо [82]. Аналіз іншого дослідження показує, що кожні 10 mm Hg редукції систолічного тиску в перші 24 години асоціювався з підвищенням на 89% ризику поганого наслідку [140]. А при зниженні тиску > 20 mm Hg німодіпіном значно збільшується ризик раннього погіршення неврологічного стану, розширення вогнища, а також смерті [56]. Оскільки поточна тенденція в інсультології є розширення застосування тромболітичної терапії (насамперед з альтеплазою), яка протипоказана при підвищенні артеріального тиску більше, ніж 185/110 mm Hg, поточні рекомендації радять антигіпертензивну терапію ТІЛЬКИ тоді, коли тиск перевищує 180 – 230/ 105 – 120 mm Hg [27, 150]. Широкі межі коливань демонструють недостатність узгодженості в цілому для прийняття рішення, коли починати активні дії в гострій ситуації.

Контроверсійність у цьому питанні дещо зменшується, коли йдеться про зниження гіпертензії після 24 годин від початку інсульту. Найбільш відоме рандомізоване клінічне дослідження (Ia/A), в якому антигіпертензивний засіб (кандесартан) призначався через 24 години від початку симптомів у порівнянні з плацебо на перші 7 діб (з титрацією від 4 – 16 мг на день до 32 мг на добу, якщо тиск залишався більшим за 160/100 mm Hg на 2 добу) [176]. Дослідження було припинено довчасно, оскільки очевидно було продемонстровано перевагу препарату над плацебо стосовно комбінованої точки – сукупності кардіо-васкулярних ускладнень (хоча різниця по повторних інсультах виявилась натомість недостовірною). В інших, менш масштабних дослідженнях (Ib//B), було продемонстровано зниження артеріального тиску та певне покращення короткострокових наслідків інсульту коли пацієнти отримували в період після 24 годин амлодипін або каптоприл [161]. У той же час, тіазидний діуретик

(бендрофлуазид, поширений у Великій Британії) не показав достатнього зниження тиску за результатами невеликого дослідження [74].

Коли йдеться про геморагічний інсульт, існує більш узгоджена думка серед лікарів та дослідників. Дослідження INTERACT (інтенсивна редукція артеріального тиску при гострому внутрішньомозковому крововиливі) з первинною кінцевою точкою у зміні об'єму гематоми, за даними КТ, порівнювало інтенсивне зниження тиску (до рівня 140 mmHg) зі звичайним підходом (цільовий тиск 180 mmHg) [29]. Не було обмежень на препарати, які застосовувались. У результаті показано, що в групі інтенсивного зниження тиску значно менший відсоток експансії гематоми в період 0 – 24 години від початку симптомів інсульту (13,7% проти 36,3%,  $p = 0,04$ ). Подібні тенденції продемонстровані і в подальших дослідженнях. Але рекомендація інтенсивного зниження тиску, хоча і залишається позицією розумної клінічної практики, поки не досягла рівня впевненої терапевтичної стратегії [30, 34, 154, 155, 174, 188, 193, 204]. Питання залишається контroversійним [31].

### **1.5 Варіабельність артеріального тиску – самостійний фактор ризику негативних наслідків та можлива терапевтична ціль**

Хоча дослідження прямого впливу рівня артеріального тиску в найгострішому періоді МІ у на його наслідки залишаються домінуючими в поточній літературі [55, 203, 205], все більшу увагу привертає вивчення поведінкового патерну артеріального тиску впродовж певного періоду після мозкової катастрофи. Як і інші вітальні показники (пульс, частота дихання, температура тіла, а також лабораторні параметри – цукор крові, формула крові, електроліти тощо), артеріальний тиск може коливатись в короткі проміжки часу і це відображає стан інтимних регуляторних процесів в організмі на фоні стресу раптового захворювання. Існують декілька підтипів варіабельності артеріального тиску – від коливань у межах одного візиту пацієнта при кількаразовому вимірі тиску, до виміру розмахів упродовж

триваліших періодів – доба, тиждень, місяці спостереження тощо [22]. Проводилась також спектральна оцінка варіативності тиску (використовувався математичний апарат спектрального аналізу за Фур'є, як при вивченні варіабельності пульсу) [18]. Автори демонструють, що у практично здорових людей з віком зростає варіативність систолічного тиску і в меншій мірі – діастолічного.

Варіабельність артеріального тиску як самостійного параметра в першу чергу цікавила дослідників у якості предиктора розвитку гіпертонічної хвороби та її ускладнень [166], а також у сенсі впливу різноманітних препаратів антигіпертензивної терапії [1, 16, 17, 19, 24, 25, 84, 143]. Ще у відомому дослідженні ASCOT-BPLA (2005) було звернено увагу на вплив окремих комбінацій антигіпертензивної терапії на варіабельність артеріального тиску і, внаслідок, – на вплив на частоту ускладнень гіпертонічної хвороби, включаючи ризики інсульту [63]. Виявлені переваги комбінації антагоніста кальцію з інгібітором АПФ порівняно з бета-адреноблокатором у поєднанні з тiazидним діуретиком, що знайшло відображення в рекомендаціях Національного інституту клінічної майстерності (NICE) у 2011 році [132]. Це питання і в подальшому дискутується з тим чи іншим успіхом на користь окремих класів препаратів, залишаючись не до кінця вирішеним [163, 200, 201].

Окремі дослідження були присвячені вивченню ролі фактора варіабельності артеріального тиску як предиктора когнітивного зниження та розвитку судинного ураження головного мозку. Так, Sabayan B. зі співав. (2013) вивчали вплив коливань тиску в режимі візит-до-візиту на виміри когнітивного зниження в групі 5500 пацієнтів старшого віку (в середньому – 75 років) і знайшли чітку залежність більшої варіабельності та значного порушення виконання основних когнітивних тестів [166]. В аналітичному коментарі у *NeurologyToday* [164] підкреслювалось, що індивіди з вищим показником варіабельності тиску (і систолічного, і діастолічного) мали достовірно менший обсяг гіпокампу ( $p < 0,01$ ), а також менший об'єм мигдалика та лущини ( $p = 0,04$ ). В подальших дослідженнях ці дані були



підтверджені, але із застереженням щодо значного зниження тиску у людей такого віку [137, 167].

Окремі автори наполягають, що підвищена варіативність систолічного та діастолічного тиску, навіть при врахуванні послідовності домашніх вимірів, може слугувати простим та достовірним предиктором судинних подій (серце, мозок) [109, 196]. У той час як одні не знаходять залежності показників тиску та когнітивного зниження [98], інші вбачають прямий зв'язок когнітивних проблем з підвищенням тільки діастолічного тиску [191], хоча за даними аналізу Фремінгемського спостережного дослідження до числа факторів ризику когнітивного зниження належить саме підвищення систолічного артеріального тиску [194]. Нещодавно з'ясувалось, що має значення рівень тиску та його зміни в період від середнього до старшого віку [125]. Підвищений АТ у середньому віці, його персистування у старшому, похилому віці, а також стрімке зниження тиску при переході від середнього до похилого віку (у негіпертоніків) майже вдвічі збільшує ризик розвитку деменції.

Цікавими є дослідження зв'язку короточасних (добових) коливань артеріального тиску [170] або коливань у діапазоні виміру 24 місяців [49] із проявами цереброваскулярних захворювань – змінами великих судин мозку чи проявами захворювання дрібних судин, що виявляються при ультразвуковому або магнітно-резонансному дослідженні. Можливо, механізми нестабільності артеріального тиску первинно призводять до морфологічних змін у великих та дрібних судинах мозку і, опосередковано, слугують чинником розвитку судинних ускладнень та прогресуючого когнітивного зниження в більш пізньому віці. Такий ланцюг подій природно може мати місце, зважаючи на наведені вище дані різноманітних за дизайном, але великомасштабних когортних досліджень.

Основною метою цього дослідження є вивчення впливу варіабельності артеріального тиску в обставинах гострого мозкового інсульту на наслідки мозкової катастрофи. Тому стан питання в цьому аспекті є найбільш цікавим. Декілька невеликих за розміром когорт досліджень були присвячені впливу

варіабельності тиску впродовж перших годин госпіталізації на наслідки інсульту у пацієнтів з ішемічним процесом [183, 216]. В одному було показано, що широка варіативність тиску асоціювалась з підвищеним ризиком смерті на 90-й день. А у другому (субгруповий аналіз дослідження ECASS) – знижена варіабельність як систолічного, так і діастолічного тисків в перші 72 години захворювання виявились предикторами кращого наслідку (на 90-й день). Важливо, що в обох дослідженнях вивчалась варіабельність тиску та інші його параметри – максимальний, розмах, середній тощо- в перші 24–72 години після початку симптомів, зважаючи на природну динаміку та тенденцію до нормалізації в наступний період. Аналогічне за дизайном дослідження ChungJ.W. зі співав. (2015) робить акцент на зв'язок варіабельності в перші 72 години та ризику раннього неврологічного погіршення впродовж перебігу ішемічного інсульту [59]. При цьому, автори підкреслюють, що раннє неврологічне погіршення не залежить від номінальних показників тиску чи інших потенціальних клінічних факторів, а ось збільшення варіабельності на одне стандартне відхилення призводить до зростання ризиків на 14–21%. Важливе та цікаве методологічне зауваження: в абсолютній більшості досліджень підкреслюється необхідність дотримуватись техніки виміру на одній обраній руці, тому що наявна асиметрія ( $> 10 \text{ mmHg}$ ) систолічного чи діастолічного тисків при вимірі на обох руках, як з'ясувалося, є самостійним негативним предиктором ризику смерті у пацієнтів з ішемічним інсультом [110].

Поведінка артеріального тиску в гострому періоді ішемічного інсульту зумовлює відповідну терапевтичну тактику, хоча доцільність корекції тиску, особливо в найгострішому періоді, продовжує залишатися контроверсійним питанням [91, 146] і рекомендації базуються швидше на власному досвіді експертів, досвіді великих центрів тощо. В останньому керівництві Європейської академії неврології та Європейської інсультної організації (EANandESOconsensus, 2017) з прегоспітального менеджмента інсульту лікування гіпертензії на цьому етапі захворювання не рекомендовані, оскільки докази на користь такої позиції визнані низькими та слабкими [113].

Однак в оглядовій роботі (під рубрикою «Fivenewthings») R. Bowry, D. NovaikleetN.R. Gonzales (2014), поряд з викладенням узгоджених принципів менеджменту підвищеного тиску, наголошують на важливості впливати на підвищену варіабельність тиску та уникати її при виборі терапії [48]. З цим погоджуються й інші дослідники [36, 73, 114, 115, 116, 149, 160, 183]. Окремі з них приділяють також увагу етіології ішемічного інсульту, його патогенетичному підтипу: прогноз поганого наслідку може залежати не лише від номінальних значень тиску при госпіталізації та його патерну коливань, але й від того, який саме інсульт відбувся (кардіоемболічний, лакунарний тощо) [135].

Питання малюнка та поведінки артеріального тиску, в тому числі й показники його варіабельності в різні терміни перебігу, стоїть так саме гостро як при геморагічному, так і при ішемічному інсульті. Нині вважається розумним консенсусом агресивне ведення хворих з внутрішньо-мозковим крововиливом (контрольоване зниження тиску нижче 140 мм рт. ст.). Це єдина можливість вплинути на експансію гематоми в перші 48 годин розвитку процесу [47, 153, 171, 193]. Але при загальних рамках рекомендацій щодо зниження тиску (в номінальному виразі) [34] особлива увага звертається на параметр варіативності тиску в найгострішому періоді. Так, аналіз результатів дослідження INTERACT [164] та особливо INTERACT2 [121, 186] підтвердив прямий позитивний зв'язок між варіабельністю систолічного тиску (SD) в найгострішому і гострому періодах і поганим безпосереднім наслідком крововиливу. Неврологічне погіршення асоціювалось з варіабельністю, але експансія гематоми – ні [186]. Однак в іншій групі хворих (Корея) JeonJ.P., KimC., KimS.E. нещодавно (2018) показали, що середні абсолютні зміни систолічного тиску та коефіцієнти варіації асоціюються і з поганим наслідком, і з експансією гематоми [104]. Автори особливо підкреслюють, що основою тактики зниження тиску є уникання раптових «пікових» підскоків, що, власне, і формує високі показники варіативності.

До тієї ж категорії можна віднести і дослідження Коґґ. з співав. (2010), яке з'ясовувало відношення параметрів тиску в гострому періоді на розвиток геморагічної трансформації ішемічного інсульту [112]. У висновку – майже всі параметри систолічного та діастолічного тисків (категоризовані заквартилями), включаючи коефіцієнти варіації, були достовірно асоційовані з трансформацією, незалежно від середнього систолічного тиску, віку, інтервалу від початку до госпіталізації, первинної тяжкості інсульту, діабету, підтипу інсульту, тромболісису, рівня глюкози тощо. Особливо підкреслено, що процедура тромболісису не впливала на показники варіабельності тиску.

Взагалі, відношення змін параметрів тиску до прогнозу виконання процедури тромболісису, зокрема прийняття рішення і прогноз наслідків, є надзвичайно актуальною проблемою в зв'язку зі значним розширенням використання такого терапевтичного підходу [45] і з консенсусною думкою про подальшу експансію цієї стратегії [133]. Проблема, яка існує в зв'язку з тромболітичною терапією, це перевищення критичних меж тиску в момент прийняття рішення (185/105 мм рт. ст.). Існують дослідження, які доводять безпечність активного зниження тиску до моменту початку тромболітичної терапії, особливо стосовно ризику геморагічної трансформації [70]. Такого ризику немає, але успішне зниження рівня тиску до безпечної межі достовірно збільшує пропорцію пацієнтів, що отримують тромболітичну терапію. Подальша активність пов'язана з можливістю контролю (зниження) тиску одразу після процедури тромболісису [100]. Але окремі автори звертаються в цьому відношенні до дослідження впливу варіабельності артеріального тиску на результати лікування при застосуванні тромболісису [66]. Встановлено, що більша варіабельність тиску (систолічного) корелює з більшим розміром (зростанням) DWI-зваженого вогнища ураження та поганим наслідком лікування, хоча це стосується пацієнтів, у яких не вдалося досягнути реканалізації. У тих, у яких судину «відкрили», такої залежності немає: відновлення кровотоку різко змінює залежності, і попередні зміни тиску вже не впливають на результат.

Найбільшу нашу увагу, як зазначалось у вступі до дисертаційної роботи, привернуло дослідження KangJ. з співавт. (2012), у якому на великій групі хворих з ішемічним інсультом (2271 пацієнт) продемонстровано суттєвий та достовірний вплив параметрів варіативності артеріального тиску на наслідки інсульту (90-й день) [107]. Незважаючи на ретроспективний характер оцінки (що може мати і позитивні риси – невтручання у характер первинних даних та незалежність), відсутність аналізу впливу параметрів на безпосередні результати й перебіг захворювання та відсутність аналізу підгрупи з тромболітичною терапією [192], це дослідження демонструє дуже важливі закономірності – достовірний вплив варіабельності артеріального тиску на наслідки, при чому в умовах реальної клінічної практики. Нещодавно ці дані отримали підтвердження в іншій групі хворих (інша расова приналежність), що говорить на користь універсальності висновків [178].

### **Висновки за розділом 1**

У результаті аналізу поточної літератури стає зрозумілим, що параметри варіативності артеріального тиску в найгострішому та гострому періодах інсульту мають самостійне прогностичне значення стосовно кінцевого результату. Але багато питань залишаються невирішеними, в тому числі прогностична вага варіабельності в різні часові періоди, ставлення до типу лікування, зокрема тромболізу, та співвідношення з прогностичною силою інших клінічних параметрів. Це зумовлює актуальність вирішення подібних питань у прогностичному дослідженні, організованому за окремим дизайном, але в межах поточної клінічної практики, без інтервенції в індивідуальне лікування пацієнтів. Отримані відомості дозволили сформулювати мету та завдання цього дослідження.

Результати цього розділу представлені у 3 статтях, 2 з яких – у виданні, оговореному Дак МОН України та 1 – у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз: [1, 2, 3]

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика хворих

У проспективному спостережному дослідженні взяли участь 478 хворих, які знаходились на лікуванні у відділенні гострої судинно-мозкової патології «КЗ Вінницька обласна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка» (головний лікар – заслужений лікар України В.Л. Ключко) в період травня 2013 року по березень 2016 року. Відділення організоване за принципами «StrokeUnit» (22 ліжка) і працює за відповідними протоколами та маршрутами пацієнта, спрямованими на оптимальне скорочення часу «від початку симптомів до дверей», якнайшвидше обстеження (включаючи СКТ головного мозку), госпіталізацію та початок надання допомоги (завідуюча відділення – заслужений лікар України Т.Г. Височанська).

Дослідження виконані з дозволу комісії з питань біоетики ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України» (протокол № 7 від 2013 р.), з дотриманням основних положень GSP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 4 квітня 1997 року), і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу вченого України (2009). В усіх пацієнтів отримано добровільну інформовану згоду на участь в дослідженні, за умови афатичних розладів чи тяжкості стану пацієнта інформовану згоду підписував офіційний представник (дружина/чоловік, діти).

Демографічна характеристика групи хворих представлена в таблиці 2.1.

**Демографічна характеристика групи хворих (статева та вікова структура)**

Віковий діапазон	Усього	Чоловіки	Жінки
21 – 35 років	6 (1,2%)	3	3
36 – 60 років	174 (36,4%)	120	54
61 – 75 років	237 (49,6%)	119	118
76 – 90 років	61 (12,8%)	28	33
Усього:	478 (100%)	270 (56,48%)	208 (43,52%)

Середній вік чоловіків у групі становив  $61,68 \pm 10,85$  років (медіана – 62 роки), жінок –  $65,24 \pm 11,25$  років (медіана – 67 років). Фактор віку та статі розглядається як суттєвий щодо до наслідку інсульту, але в значній мірі він модифікується залежно від підтипу гострого порушення мозкового кровообігу (ішемічний, геморагічний), розмірів та локалізації зони ураження головного мозку.

У дослідження включені 420 пацієнтів з ішемічним інсультом (87,9% групи), у 28 з яких діагностована геморагічна трансформація інфаркту мозку (6,67%) і 58 хворих з геморагічним інсультом (12,1%). З ішемічним інсультом більше спостерігали чоловіків – 235 (55,9%), ніж жінок (44,1%). Приблизно така ж перевага була у чоловіків у ситуації із геморагічним інсультом (35 та 23 особи, відповідно – 60,3% та 39,7%).

Мозкова катастрофа відбулася у 429 (89,7%) пацієнтів у передньому циркуляторному басейні і у 49 пацієнтів (10,3%) – у задньому басейні циркуляції крові у мозку. При ішемічних подіях локалізація процесу у 176 випадках (41,9%) зафіксована у правій півкулі, у 200 випадках – у лівій (47,6%) та у 44 випадках – у стовбурі мозку чи мозочка (10,5%). Аналогічно, при геморагічних катастрофах вогнище в правій півкулі діагностовано у 25

хворих (43,1%), в лівій – у 28 (48,3%), а в 5 випадках (8,6%) скупчення крові виявлено субтенторіально, в речовині стовбура або мозочка. Пацієнти з чистим субарахноїдальним крововиливом в дослідну групу не включались.

Вірогідна етіологія (патогенетичний механізм розвитку) для ішемічного інсульту встановлювалася за критеріями TOAST [26, 157]. Згідно з цим критерієм, атеротромботичний підтип інсульту, зумовлений патологією магістральних судин голови, діагностовано в 151 випадку (31,6% від всіх ішемічних подій). Чоловіків було 95 (63%), жінок – 56 (37%). Кардіоемболічний механізм інсульту встановлено в 184 випадках (38,5%): чоловіків – 100 (54,3%), жінок – 84 (45,7%). Відносно велика частка пацієнтів із кардіоемболічним інсультом, порівняно з загальнопопуляційною оцінкою в 20 – 25% [92], зумовлена тим, що в умовах роботи зазначеного інсультного центру, націленого на протокол виконання тромболітичної терапії, більші шанси потрапити на госпіталізацію в межах «терапевтичного вікна» мають саме пацієнти з кардіоемболічним механізмом розвитку раптового неврологічного дефіциту: значно прискорюється реакція оточення на раптову мозкову катастрофу і оптимально спрацьовують механізми звертання по допомогу, активується «код інсульту» в рамках процедури «пренотифікації» та виконується весь обсяг необхідних діагностичних та терапевтичних процедур.

Лакунарний підтип ішемічного інсульту, який встановлювався за даними клінічної презентації та за результатами нейровізуалізації (СКТ та МРТ головного мозку), діагностовано у 29 (6%) пацієнтів (19 чоловіків і 10 жінок). Інсульт іншої відомої етіології (переважно у молодих людей – аномалії розвитку та дисекції судин, коагулопатії) встановлено в 21 випадку (7 чоловіків і 14 жінок), а решта – 36 випадків (7,5% від загалу) становили пацієнти з криптогенним інсультом, переважно в тих обставинах, коли неможливо достовірно віддати перевагу тому чи іншому наявному фактору ризику – наявним доказам патології магістральних судин, мерехтливій аритмії (переважно у пароксизмальній формі прояву) та нейровізуалізаційним даним на користь патології дрібних судин мозку.



З метою оцінки впливу різних факторів на кінцевий результат перенесеного епізоду інсульту нами оцінювались можливі фактори ризику негативного наслідку (в дихотомічній оцінці: добрий наслідок – поганий наслідок). Групу хворих, що досліджувалась, характеризували такі показники:

1. За індексом маси тіла пацієнти розподілялись таким чином: нормальна вага – 203 (42,5%); ожиріння 1 ступеня – 174 (36,4%) (чоловіків 104 (59,8%), жінок – 70 (40,2%); ожиріння 2 ступеня – 70 (14,6%) пацієнтів (чоловіків 26 (37%), жінок – 44 (63%); ожиріння 3 ступеня – 31 (6,5%) хворих (чоловіків 6 (19,4%) і жінок 25 (80,6%). Між віком, статтю та ступенем ожиріння не знайдено жодних зв'язків в групі дослідження (коефіцієнт кореляції між показниками на рівні  $r = 0,013$ ,  $p > 0,05$ ).

2. Анамнез гіпертонічної хвороби. Бралися до уваги як свідчення самих хворих, їхніх родичів про коливання артеріального тиску в межах більш ніж 140/90 ммрт.ст., так і документальні свідчення з амбулаторних карток хворих, виписок з історій хвороб попередніх госпіталізацій тощо. Відсутні дані про гіпертонічну хворобу були у 63 хворих (13,2% від загалу): 45 чоловіків (71,4%) і 18 жінок (28,6%). Встановлений діагноз гіпертонічної хвороби до розвитку інсульту у 415 пацієнтів (86,8%): чоловіків – 225 (54,2%), жінок – 190 (45,8%). Ступінь розвитку гіпертонічної хвороби об'єктивно було важко встановити за браком достовірних даних (і така мета не ставилась у цьому дослідженні). Тому гіпертонічна хвороба в анамнезі розглядалась тільки як кондиціонувальний фактор («є/немає»).

3. Достовірний анамнез ішемічної хвороби серця встановлювався на документальних підставах (діагностована ІХС, стенокардія, перенесений інфаркт міокарда, вказана ступінь набутої серцевої недостатності тощо). Такі ознаки були у 392 пацієнтів (82%): у 213 чоловіків (54,3%) та у 179 жінок (45,7%).

4. Цукровий діабет 2 типу виявлено у 79 хворих (39 чоловіків і 40

жінок), що становить 16,5% від усіх пацієнтів досліджуваної групи.

5. Фібриляція передсердь відмічена у 231 пацієнта (48,3%) (121 чоловік та 110 жінок), що є доволі високим відсотком у порівнянні з популяцією в цілому. Бралися до уваги як постійна форма аритмії, діагностована під час перебування в інсультному стаціонарі, так і документально підтверджені дані про пароксизмальні порушення ритму в анамнезі, відомості про їхнє лікування тощо. Частково це пояснює асиметрію в розподілі патогенетичних підтипів ішемічного інсульту в групі, на що вказувалось вище.

6. На хронічні (супутні) захворювання в анамнезі вказували 399 пацієнтів групи (83,5%). До їх числа заносилися документовані хронічні захворювання легень, кишково-шлункового тракту, сечовидільної системи, ендокринні захворювання (крім цукрового діабету), хронічні патології суглобового, опорно-рухового апарату. Як правило, ці патології фіксувались у відносно компенсованій стадії і прямого впливу на перебіг гострого періоду інсульту не спостерігалось. Але враховувався можливий вплив хронічної коморбідності, як негативного фактору кінцевого наслідку інсульту.

7. Про наявні шкідливі звички повідомляли достатньо небагато пацієнтів: паління зафіксовано у 105 хворих (22%), з них у 22 осіб одночасно отримані відомості про зловживання алкоголем (4,6% від загалу). У 55 пацієнтів (11,5%) достовірно встановлено зловживання алкоголем, з них – 6 жінок.

8. Гострі порушення мозкового кровообігу в попередньому анамнезі відмічені у 141 (29,5%) пацієнта (89 чоловіків і 52 жінки), що відповідає загальним оцінкам частоти повторних інсультів в популяції.

9. Дуплексне сканування судин шиї виконане 457 хворим при госпіталізації/відділення (95,6%). Не виявлено гемодинамічно значимих стенозів магістральних судин у 141 пацієнтів (30,9%), встановлені гемодинамічно значущі стенози судин ( $> 50\% < 99\%$ ) у різних ділянках басейнів внутрішніх сонних артерій у 290 (63,4%), а у 26 хворих встановлена оклюзія загальної чи внутрішньої сонної артерії (5,7%) (в групі пацієнтів,

яким проводилась ТЛТ дуплексне сканування виконувалось після проведення процедури).

Дані про важливі фактори ризику та фактори, які можуть тим чи іншим чином впливати (та навіть визначати) на позитивний чи негативний наслідок епізоду гострого порушення мозкового кровообігу, зведені в таблицю 2.2.

*Таблиця 2.2*

**Важливі клініко-демографічні характеристики досліджуваної групи  
хворих з гострим інсультом (n = 478)**

№ з\п	Фактори ризику та вірогідні фактори впливу на наслідок інсульту	Число хворих	Відсоток у групі
1	Вага (за ІМТ): нормальна	203	42,5%
	Ожиріння 1 ступеня	174	36,4%
	Ожиріння 2 ступеня	70	14,6%
	Ожиріння 3 ступеня	31	6,5%
2	Анамнез гіпертонічної хвороби: немає	63	13,2%
	Наявний	415	86,8%
3	Діагноз ішемічної хвороби серця: є	392	82%
	немає	86	18%
4	Цукровий діабет 2 типу	79	16,5%
5	Порушення ритму серця (фібриляція передсердь)	231	48,3%
6	Коморбідні хронічні захворювання	399	83,5%
7	Шкідливі звички: паління	105	22%
	зловживання алкоголем	55	11,5%
8	Інсульт в анамнезі	141	29,5%
9	Результати дуплексного сканування (n = 457):		
	Гемодинамічно значущі стенози не виявлені	141	30,9%
	Стенози різного ступеня (> 50% < 99%)	290	63,4%
	Оклюдія в басейні сонних артерій	26	5,7%

Ще одним фактором, важливим як з точки зору впливу на кінцеві наслідки інсульту, так і з міркувань впливу на перебіг регуляції артеріального тиску в гострому та підгострому періодах порушення мозкового кровообігу, є вибір терапії – процедура реканалізації судини за допомогою системного тромболізису (внутрішньовенного введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену – rTPA, Actilyse®(Берінгер Інгельхайм, Німеччина). В досліджувану групу хворих з ішемічним інсультом включено 220 пацієнтів (125 чоловіків та 95 жінок), яким виконана процедура тромболізису в межах «терапевтичного вікна», що складає 56,1% від усіх охоплених пацієнтів з ішемічним інсультом. У межах до 3 годин від початку симптомів інсульту процедура виконана у 101 хворого (45,9% пацієнтів), від 3 до 4,5 годин – 112 хворих (50,9%) і в часовий проміжок 4,5-6 годин (враховуючи індивідуальні обставини та покази для виконання процедури, ймовірні ризики тощо) – в 7 випадках (3,2%). Ці хворі склали окрему підгрупу (група ТТ – тромболітичної терапії) для порівняння з пацієнтами звичайної терапії та догляду (група ЗТД) згідно з чинним клінічним протоколом.

## 2.2 Методи та дизайн дослідження

Клінічна оцінка стану хворих у найгострішому періоді при госпіталізації до відділення гострого інсульту проводилась за загальноприйнятими шкалами: свідомість оцінювалась в балах за шкалою ком Глазго (ШКГ) [187], неврологічний дефіцит внаслідок інсульту – за допомогою шкали Національного інституту здоров'я США NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [75, 131]. Згідно з прийнятим консенсусом сума балів за шкалою до 5 балів відповідає легкому інсульту (дефіциту), 6–13 балів розцінюють, як дефіцит середньої тяжкості, 14–20 балів – тяжкий інсульт, більше 20 балів – дуже тяжкий інсульт [6, 50]. У

нашому дослідженні використовувалась україномовна версія NIHSS [12]. Зважаючи на можливість інтрагоспітальної динаміки стану хворих на інсульт, оцінки за шкалами ШКТГ та NIHSS проводились через 3 та 6 годин від моменту госпіталізації, 12, 24, 72 години (найгостріший період інсульту) і в подальшому – при виписуванні з відділення. Для пацієнтів, що були відібрані для проведення тромболітичної терапії, оцінки проводились: в перші 2 години від введення тромболітику – кожні 15 хвилин, від 2 до 6 годин – кожні 30 хвилин, від 6 до 24 годин – щогодини, на другу добу – кожні чотири години [23].

Оцінка загального функціонального стану хворого (його спроможності до повсякденного життя, самообслуговування, здатності виконувати звичну роботу, зокрема хатню) проводилася за модифікованою шкалою Ренкін (modifiedRankinscale, mRS) [71, 206]. Шкала позитивно відрізняється не тільки високим рівнем збігу оцінок між окремими рейтерами, але й тим, що зрозуміло демонструє практично повний спектр обмежень активності у пацієнтів після інсульту [40]. Звичайно, оцінку за mRS проводили при госпіталізації пацієнта до відділення, при виписці, а також у терміни кінцевої оцінки результату – на 90-й день від початку симптомів. За допомогою структурованого інтерв'ю можливо отримати достовірні відомості (від пацієнта або від його близьких родичів, доглядачів, за допомогою телефону, якщо пацієнт не може особисто відвідати клініку для огляду).

За умовами дизайну дослідження, оцінка функціонального стану за mRS у віддаленому періоді – «кінцева точка» для дослідження – піддавалася трансформації у дихотомічний параметр. «Поганим» наслідком інсульту (погане відновлення функцій) вважалась оцінка mRS від 2 до 6 балів, якщо початкова тяжкість інсульту, оцінена за шкалою NIHSS, була  $\leq 7$  балів; mRS від 3 до 6, якщо оцінка за NIHSS була 8 – 14 балів та mRS від 4 до 6, якщо оцінка за NIHSS була  $\geq 15$  балів [175]. Такий підхід можна вважати за більш доцільний, тому що резидуальні наслідки переважно залежать від тяжкості

інсульту (первинна оцінка за шкалою NIHSS), території ураження і вплив інших, менш потужних коваріат на досягнення кінцевого результату може бути нівельований без урахування цієї індивідуальної характеристики.

Оцінка функціонального стану пацієнта доповнювалась індексом спроможності до самообслуговування Bartel (індекс Бартеля, БІ), який рутинно застосовується для дослідження хворих, що перенесли інсульт [61, 151]. БІ має добре встановлені клініметричні властивості та забезпечує реальний вимір залишкового дефіциту. БІ оцінювали на момент виписування хворих зі стаціонару та на етапі 90-го дня після інсульту як доповнення до оцінки за mRS.

Когнітивні наслідки інсульту оцінювались лише в момент виписування з відділення (не всі пацієнти могли бути оглянуті персонально на 90-й день) за допомогою скринінгової короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination, MMSE), згідно з якого відсутність когнітивних порушень визначалася при загальному результаті 28–30 балів, легкий когнітивний дефіцит – при 24–27 балах, деменція легкого ступеня при 20–23 балах. 11–19 балів позначали деменцію помірного ступеня виразності, а 10 та нижче балів розцінювались як ознака тяжкої деменції [83]. Когнітивна дисфункція є невід’ємною часткою післяінсультного дефіциту поряд з моторними, мовними порушеннями тощо, і її оцінка може бути більш релевантною в періоди 3-6 місяців від мозкової катастрофи. Але ми зважили на те, що кінцеві оцінки за mRS та БІ фактично включають в себе і когнітивний дефіцит, який впливає суттєво на повсякденне функціонування і який, до речі, неможливо формально відокремити від суто моторних спроможностей [51, 99].

Основний досліджуваний параметр – артеріальний тиск – вимірювали в лежачому положенні, на не паретичній руці механічним тонометром BP AG1-20 Microlife, який проходив постійну контрольовану повірку. Вимірювання тиску є частиною рутинної практики (сестринського) догляду

за хворими і результати вносились в медичну документацію (листи спостереження). Частота вимірювання для різних хворих могла дещо відрізнятися залежно від тяжкості стану та умов лікування (тромболітична терапія, наприклад). У пацієнтів, яким не проводилась ТЛТ, виміри АТ в першу добу проводились щогодини, з другої доби – кожні дві години. У пацієнтів з нестабільною гемодинамікою виміри АТ виконувалися монітором реанімаційно-хірургічним ЮМ-300. У пацієнтів, яким проведена ТЛТ, протягом першої доби виміри проводились в перші дві години кожні 15 хвилин, від 2 до 6 годин кожні 30 хвилин, від 6 до 24 годин щогодини, з другої доби кожні чотири години. Це дало можливість розділити всі виміри АТ на три категорій оцінки: рівні АТ в перші 72 години від початку симптоматики (АТ72), рівні АТ72+, тобто з четвертої доби до виписування, та АТ за весь період перебування пацієнта в стаціонарі (АТзаг). Для кожного з цих виділених періодів отримували показники максимального, мінімального, різниці між максимальним та мінімальним систолічним та діастолічним АТ, середні значення та їхнє стандартне відхилення в обраному часовому діапазоні. Окрім того, вираховувався середньодинамічний АТ для кожного індивідуального виміру за формулою Хікема:  $СДАТ = (САТ - ДАТ) / 3 + ДАТ$ , тобто сума третини пульсового АТ та діастолічного АТ [11] і вказані вище статистичні показники, аналогічно систолічному та діастолічному тиску. Всього отримували варіаційні ряди вимірювань тиску для кожного пацієнта довжиною від 15–20 до 40–45.

Оцінка варіативності показників проводилась обрахуванням коефіцієнта варіації (CV) для систолічного, діастолічного та середньодинамічного АТ у кожному часовому діапазоні за формулою:  $CV = SD / \text{Mean} \times 100$ , де SD є стандартним відхиленням показника, а Mean – середнє арифметичне варіаційного ряду.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначався за формулою Кетле – відношення маси тіла до зросту людини, піднесеного до квадрату (зріст у метрах, а маса

тіла у кілограмах). Нормальний ІМТ вважався при значенні 18,5-24,9; перед ожиріння – 25-29,9; ожиріння 1 ступеня 30-34,9; ожиріння 2 ступеня – 35-39,9; ожиріння 3 ступеня – більше 40.

Тип інсульту визначався за даними спіральної комп'ютерної томографії, виконаної на апараті СКТ GeneralElectricCT/e (Італія). Сканування в спіральному режимі, товщина зрізу тканини мозку 5 мм, крок 5 мм. Залежно від розміру голови проводилось від 26 до 31 скана, в середньому 28-30 сканів. Промєневе навантаження за одне дослідження становило 1,1-1,4 мЗв. Дослідження проводилося під час госпіталізації пацієнта у відділення, при необхідності виконувалось повторно (у випадку негативної динаміки неврологічного дефіциту); у групі пацієнтів, яким проводилась ТЛТ, СКТ, динаміка проводилась через добу після проведення ТЛТ (згідно з існуючих рекомендаціями) [23].

Особливістю цього дослідження, як вже наголошувалось у розділі 1.2, був аналіз коваріат стосовно впливу на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки інсульту у загальній групі хворих, без проведення оцінок у малих вибірках, як того вимагають умови реальної клінічної практики. Зважаючи на те, що дані СКТ отримані для пацієнтів у різний часовий проміжок і при виконанні головної умови – диференціації ішемічного та геморагічного типів ураження- існувала реальна різниця у даних стосовно розмірів ураження (в тому числі випадки з відсутністю змін на СКТ, що сприяло прийняттю рішення для проведення тромболітичної терапії), ми не використовували цих даних у якості коваріат при проведенні прогностичного аналізу. Натомість, аналіз СКТ-даних на обмеженій вибірці хворих (163 випадки) був проведений, але тільки з точки зору наявності ознак захворювання дрібних судин [9]. Ці дані опубліковані, але з огляду обмеженості вибірки в кінцевий аналіз групивони не ввійшли. Однак ми вважаємо цей напрямок досліджень перспективним і результати будуть використані в подальшому пошуку.

Окрім клінічних параметрів інсульту та його перебігу, у кожного



пацієнта реєструвалась схема гіпотензивної терапії, призначена індивідуально лікарем-куратором, протягом трьох місяців після інсульту в телефонному режимі уточнювалась комплаєнтність прийому ліків.

Дизайн дослідження, згідно зі сформульованою метою та завданнями, передбачав порівняння вищезазначених параметрів індивідуального перебігу інсульту та варіативності показників артеріального тиску з безпосередніми (виписування) та віддаленими наслідками мозкової катастрофи (за даними оцінок mRS та BI).

Періодизація інсульту в дослідженні мала таке значення: найгостріший період позначений першими 72 годинами від початку госпіталізації. Період від 72 годин до виписування з стаціонару (72+, від 4-ї доби до виписування), зазвичай, включає гострий період перебігу інсульту. Безумовно, він не обмежується цим терміном, але означає період часу контрольованого спостереження за хворим. Оцінка стану хворого (mRS, BartelIndex, NIHSS, MMSE) при виписуванні з стаціонару означала визначення безпосереднього наслідку інсульту. Віддалений наслідок інсульту (mRS, BartelIndex) оцінювався на 90-й день (3 місячний період) від початку симптомів інсульту. Всі клінічні параметри перебігу, включаючи і показники артеріального тиску, розраховані за вищеназваними формулами, в подальшому оцінювались за їхнім впливом на безпосередні та відділені наслідки інсульту. Зважаючи на різні потенціальні механізми, що домінують у різні періоди інсульту, показники артеріального тиску розраховувались у період 72 годин, період 72+ та за весь період стаціонарного спостереження. Таким чином, ми намагались з'ясувати тенденції закономірностей впливу окремих показників на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки інсульту, встановити їх потужність у термінах часу та стійкості.

### 2.3 Статистична обробка отриманих даних

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою електронних таблиць «Excel» та пакету статистичної обробки інформації «Statistica 6.0», що належать ЦНІТ Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA, EPIINFO6.

Для категоріальних коваріат визначалися частоти (%) ознак, для кількісних безперервних змінних - середнє значення, стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ), або медіана, 95% довірчий інтервал, квартилі та міжквартильний інтервал для масивів даних, розподіл яких суттєво відрізняється від нормального. Кількісні дані перевірялись на нормальний розподіл за допомогою тестів Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Вілکا, при супереченні закону нормального розподілу даних використовували U-критерій Манна-Уїтні (U-testMann-Whitney). Для знаходження відмінностей частот застосовувався метод визначення Хі-квадрат (Пірсона). Статистично достовірними вважались відмінності при  $p < 0,05$  (95%-й рівень значимості) і при  $p < 0,01$  (99%-й рівень значимості).

Також, зв'язок між різними показниками визначався за допомогою кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта Спірмена (R) або Пірсона (r) та за допомогою лінійної регресії. Сила кореляційних зв'язків оцінювалась як сильна при коефіцієнті кореляції  $> 0,7$ , помірний зв'язок при  $0,3-0,7$ , відсутність зв'язку при  $0,3$ .

Результати цього розділу представлені в 1 статті у виданні, оговореному Дак МОН України: [ 1 ]

### РОЗДІЛ 3

## ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ ТА НАСЛІДКИ ІНСУЛЬТУ

З міркувань очевидної різниці патофізіологічних процесів, що відбуваються у мозку в момент виникнення осередку ішемічного та геморагічного інсультів, вплив окремих клінічних та демографічних факторів на перебіг та наслідки мозкової катастрофи ми оцінювали окремо для нозологічних підтипів інсульту. При цьому не оцінювалася предикторна роль цих факторів у виникненні самого факту інсульту.

Кінцевими точками для визначення сприятливого або несприятливого перебігу та наслідків інсульту обрані поняття «неускладненого» чи «ускладненого» перебігу. Останнє включало перебування у стані порушеної свідомості довше, ніж 24 години від початку симптомів інсульту, або настання цих розладів пізніше, в процесі лікування, розвиток симптомів порушення функції легень (пневмонія), шлунково-кишкового тракту (кровотечі, повторні проноси), серцевої діяльності (гостра ішемія міокарда, декомпенсація серцевої недостатності, стійка раптова гіпотонія, що потребувала пресорної терапії) чи метаболічні порушення (ознаки печінкової чи ниркової недостатності), в тому числі і декомпенсація порушень вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет тощо. Все це призводило до додаткових терапевтичних зусиль, обмежувало програми ранньої активації та реабілітації хворих і подовжувало терміни перебування в стаціонарі. Як зазначалося у Розділі 2 (2.2), наслідки інсульту вимірювались у дещо нелінійний спосіб – залежно від оцінки тяжкості ураження в найгострішому періоді, в момент госпіталізації до відділення (за шкалою NIHSS). У цьому сенсі не можна адекватно порівнювати за єдиною шкалою (в нашому випадку – mRS на 90 день від початку) хворих з тяжким, середньої тяжкості чи «малим» інсультом, оскільки непоганий результат ( $mRS = 2-3$ )

для хворого зі значним порушенням неврологічних функцій (NIHSS > 18 балів) є абсолютно поганим для пацієнта з початковим дефіцитом < 8–10 балів. Кінцевою оцінкою функціонального відновлення на 90-й день після початку симптомів інсульту обрана, таким чином, дихотомія – «сприятливого» чи «несприятливого» наслідку).

### 3.1 Фактори впливу на перебіг та наслідки при ішемічному інсульті

Розподіл частот ускладненого та неускладненого перебігу, оцінки безпосередніх наслідків інсульту (поганий – добрий (Р.2, стор.44)) та оцінки наслідків на 90-й день захворювання (несприятливий – сприятливий (Р.2, стор.44)) за основними клініко-демографічними факторами в загальній групі хворих з ішемічним інсультом (n = 420) показані в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Розподіл частот основних клініко-демографічних факторів, що можуть впливати на клінічний перебіг, безпосередні та відділені наслідки при ішемічному інсульті в загальній групі хворих (n = 420)**

Фактор	Перебіг госпітального періоду, n, %		Оцінка безпосереднього наслідку інсульту, n, %		Оцінка наслідку інсульту на 90-й день, n, %	
	ускладнений	неускладнений	Поганий	добрий	несприятливий	сприятливий
1	2	3	4	5	6	7
Стать: чоловіки	133* <sup>1</sup> 57,9%	99 42,1%	143* <sup>2</sup> 60,9%	92 39,1%	100* <sup>3</sup> 42,6%	135 57,4%
жінки	123 66,5%	62 33,5%	137 74,1%	48 25,9%	112 60,5%	73 39,5%
Вік: ≤ 60 років	80* <sup>4</sup> 53%	71 47%	85* <sup>5</sup> 56,3%	66 43,7%	56* <sup>6</sup> 37,1%	95 62,9%
> 60 років	179 66,5%	90 33,5%	195 72,5%	74 27,5%	156 58%	113 42%

## Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
Анамнез ІХС: €	219* <sup>7</sup> 65,4%	116 34,6%	242* <sup>8</sup> 72,2%	93 27,8%	183* <sup>9</sup> 54,6%	152 45,4%
немає	40 47,1%	45 52,9%	38 44,7%	47 55,3%	29 34,1%	56 65,9%
Цукровий діабет: €	45* <sup>10</sup> 66,2%	23 33,8%	53* <sup>11</sup> 77,9%	15 22,1%	43* <sup>12</sup> 63,2%	25 36,8%
немає	214 60,8%	138 39,2%	227 64,5%	125 35,5%	169 48%	183 52%
Фібриляція передсердь (ФП): €	150* <sup>13</sup> 69,1%	67 30,9%	145* <sup>14</sup> 66,8%	72 33,2%	116* <sup>15</sup> 53,5%	101 46,5%
немає	109 53,7%	94 46,3%	135 66,3%	68 33,7%	96 47,3%	107 52,7%
Хронічні коморбідні захворювання: €	222* <sup>16</sup> 64,5%	122 35,5%	244* <sup>17</sup> 70,9%	100 29,1%	184* <sup>18</sup> 53,5%	160 46,5%
немає	37 48,7%	39 51,3%	36 47,4%	40 52,6%	28 36,8%	48 63,2%
Шкідливі звички: €	70* <sup>19</sup> 59,8%	47 40,2%	75* <sup>20</sup> 64,1%	42 35,9%	53* <sup>21</sup> 45,3%	64 54,7%
немає	189 62,4%	114 37,6%	205 67,7%	98 32,3%	159 52,5%	144 47,5%
Історія інсультів: €	87* <sup>22</sup> 64,9%	47 35,1%	96* <sup>23</sup> 71,6%	38 28,4%	75* <sup>24</sup> 44%	59 56%
немає	172 60,1%	114 39,9%	184 64,3%	102 35,7%	137 47,9%	149 52,1%
Час від початку до госпіталізації: < 4,5 год	173* <sup>25</sup> 65,8%	90 34,2%	162* <sup>26</sup> 61,6%	101 38,4%	116* <sup>27</sup> 44,1%	147 55,9%
> 4,5 год	86 54,8%	71 45,2%	118 75,2%	39 24,8%	96 61,1%	61 38,9%

## Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
Оцінка за шкалою NIHSS: $\leq 12$ балів	78* <sup>28</sup> 39,8%	118 60,2%	116* <sup>29</sup> 59,2%	80 40,8%	76* <sup>30</sup> 38,8%	120 61,2%
> 12 балів	181 80,8%	43 19,2%	164 73,2%	60 26,8%	136 60,7%	88 39,3%
NIHSS при виписуванні: $\leq 12$ балів	152* <sup>31</sup> 49,2%	157 50,8%	174* <sup>32</sup> 56,3%	135 43,7%	115* <sup>33</sup> 37,2%	194 62,8%
> 12 балів	107 96,4%	4 5,6%	106 95,5%	5 4,5%	97 87,4%	14 12,6%
Зменшення NIHSS: < 30%	136* <sup>34</sup> 25,3%	46 74,7%	169* <sup>35</sup> 92,9%	13 7,1%	148* <sup>36</sup> 81,3%	34 18,7%
$\geq 30\%$	123 51,7%	115 48,3%	111 46,6%	127 53,4%	64 26,9%	174 73,1%
Оцінка MMSE при виписуванні: $\geq 28$ балів	13* <sup>37</sup> 23,6%	42 76,4%	19* <sup>38</sup> 34,5%	36 65,5%	11* <sup>39</sup> 80%	44 20%
< 28 балів	246 67,4%	119 32,6%	261 71,5%	104 28,5%	201 55,1%	164 44,9%
< 20 балів	187 83,5%	36 16,5%	184 82,1%	39 17,9%	156 70%	67 30%
Локалізація вогнища: Права півкуля	104* <sup>40</sup> 59,1%	72 40,9%	119* <sup>41</sup> 67,6%	57 32,4%	87 * <sup>42</sup> 49,4%	89 50,6%
Ліва півкуля	131 65%	70 35%	133 66,5%	67 33,5%	103 48,5%	97 51,5%
Стовбур\мозочок	25 56,8%	19 43,2%	28 63,6%	16 36,4%	22 50%	22 50%
Дуплексне сканування: Є ознаки стенозу	162* <sup>43</sup> 62,5%	97 37,5%	181* <sup>44</sup> 69,9%	78 30,1%	139* <sup>45</sup> 53,7%	120 46,3%
Немає ознак стенозу	59 51,8%	55 48,2%	58 50,9%	56 49,1%	43 37,7%	71 62,3%
Оклюдія магістральної судини	19* <sup>46</sup> 73,1%	7 26,9%	22* <sup>47</sup> 84,6%	4 15,4%	15* <sup>48</sup> 57,7%	11 42,3%

Примітки: точне значення  $p$  при порівнянні частот для статевого фактору:

$$*^1 = 0,07; *^2 = 0,0046; *^3 = 0,0003.$$

При порівнянні частот для фактора віку:  $*^4 = 0,0143$   $*^5 = 0,0026$   
 $*^6 = 0,0002.$

При порівнянні частот для фактора анамнезу ІХС:  $*^7 = 0,0021$   
 $*^8 = 0,0000$

$$*^9 = 0,0008.$$

Для фактора цукрового діабету:  $*^{10} = 0,4022$   $*^{11} = 0,0325$   $*^{12} = 0,0222.$

Для фактора миготливої аритмії:  $*^{13} = 0,0013$   $*^{14} = 0,9136$   $*^{15} = 0,2048$

Для фактора коморбідної соматичної патології:  $*^{16} = 0,0107$   $*^{17} = 0,0001$   
 $*^{18} = 0,0087.$

Для фактора наявності шкідливих звичок:  $*^{19} = 0,6235$   $*^{20} = 0,4832$   
 $*^{21} = 0,1689.$

Для фактора історії інсультів:  $*^{22} = 0,3463$   $*^{23} = 0,1399$   $*^{24} = 0,4556.$

Для фактора часу від початку симптомів до госпіталізації:  $*^{25} = 0,0254$   
 $*^{26} = 0,0044$   $*^{27} = 0,0008.$

Для фактора оцінки тяжкості інсульту (NIHSS):  $*^{28} = 0,0000$   
 $*^{29} = 0,0000$   $*^{30} = 0,0000 .$

Для фактора оцінки неврологічного дефіциту при виписуванні:  
 $*^{31} = 0,0000$   $*^{32} = 0,0000$   $*^{33} = 0,0000.$

Для фактора регресу неврологічного дефіциту за період лікування:  
 $*^{34} = 0,0000$   $*^{35} = 0,0000$   $*^{36} = 0,0000.$

Для фактора оцінки когнітивного дефіциту внаслідок інсульту:  
 $*^{37} = 0,0000$   $*^{38} = 0,0000$   $*^{39} = 0,0005.$

Для фактора локалізації вогнища:  $*^{40} = 0,2392$   $*^{41} = 0,8208$   $*^{42} = 0,8616.$

Для фактора стенозувальних змін магістральних судин:  $*^{43} = 0,0784$   
 $*^{44} = 0,0005$   $*^{45} = 0,0046.$

Для порівняння: «немає ознак стенозу vsоклюзія магістральної судини»  $*^{46} = 0,0505$   $*^{47} = 0,0021$   $*^{48} = 0,0638.$

У загальній групі хворих з ішемічним інсультом було 235 чоловіків (55,95%) та 185 жінок (44,05%). Статевий фактор майже не впливав на оцінку клінічного перебігу госпітального періоду (ускладнений – неускладнений): відносний ризик (ВР) ускладненого перебігу для чоловіків в порівнянні з жінками склав 0,870 (95% ДІ – 0,750 – 1,011,  $p > 0,05$ ). З 5 випадків смерті в групі (1,19%) 3 були у чоловіків та 2 у жінок. Але при оцінці безпосереднього

наслідку інсульту (при виписуванні з стаціонару) виявилось, що відносний ризик негативного результату у чоловіків достовірно нижчий ( $BP = 0,822$ ; 95% ДІ – 0,719 – 0,939,  $p < 0,05$ ). При оцінці ж наслідку на 90-й день виявилось, що чоловіки мають достовірно менший ризик поганих результатів, тобто переносять мозкову катастрофу з меншими наслідками ( $BP = 0,703$ ; 95% ДІ – 0,582 – 0,849,  $p < 0,05$ ). Зниження відносного ризику становило 0,297.

Фактор віку, в якому хворі госпіталізовані з приводу теперішнього інсульту, безумовно, є надзвичайно важливим для очікуваного перебігу мозкової катастрофи та її наслідків. Порівняння часток (табл. 3.1) та ризиків демонструє, що відносний ризик мати ускладнений перебіг госпітального періоду для людей старших за 60 років порівняно з молодшими цього віку складає 1,256 (95% ДІ – 1,057–1,492,  $p < 0,05$ ), або відношення шансів складає 1,77 (95% ДІ – 1,17–2,65,  $F = 0,00666$ ,  $\chi^2 = 7,53$ , різниця достовірна). 4 з 5 летальних випадків були у пацієнтів, старших за 60 років (1,5% від цієї групи). В оцінці безпосереднього наслідку інсульту старший вік теж виступає як негативний фактор:  $BP = 1,288$  (95% ДІ – 1,099–1,509,  $p < 0,05$ ). Так саме і для оцінки ризиків негативного наслідку інсульту на 90-й день захворювання:  $BP = 1,564$  (95% ДІ – 1,241–1,971,  $p < 0,05$ ). Навіть більше: якщо ми будемо оцінювати частоти з позицій відношення шансів (ВШ)(відома методика кількісної оцінки тісноти зв'язку між окремими показниками в певній популяції), то старший вік надає майже подвійний шанс на негативну оцінку наслідків інсульту на 90-й день:  $ВШ = 2,342$  (95% ДІ – 1,555–3,527,  $p < 0,001$ ). Тут і в подальшому точні значення достовірності різниці між показниками, що порівнюються, надані в примітках до таблиці 3.1.

Наявність в анамнезі пацієнтів даних про ІХС (перенесений інфаркт міокарда, підтверджена стабільна та нестабільна стенокардія, що потребувала звертання і лікування, набута серцева недостатність через причину коронарної хвороби тощо) суттєво впливає на оцінювані показники.



Ускладнений перебіг стаціонарного періоду для пацієнтів, що мають такий анамнез порівняно з його відсутністю (що абсолютно не означає наявної клінічно «прихованої» патології) виражається у показнику відносного ризику 1,389 (95% ДІ – 1,094 – 1,763,  $p < 0,05$ ). Негативна оцінка безпосереднього наслідку процесу має  $BP = 1,616$  (95% ДІ – 1,264–2,066,  $p < 0,05$ ), а негативна оцінка віддаленого результату – 1,601 (95% ДІ – 1,173–2,185,  $p < 0,05$ ). Тобто хворі з відповідним анамнезом складають групу підвищеного ризику при розвитку в них інсульту, незалежно від наявних проявів ІХС під час лікування в гострому періоді.

Цукровий діабет (ЦД 2 типу) був встановлений у 68 пацієнтів з ішемічним інсультом (16,2%). Наявність у хворих ЦД (анамнестично або вперше встановленого під час поточної госпіталізації за прийнятими критеріями), який належить до відомих факторів ризику розвитку інсульту і взагалі до підвищеного ризику серцево-судинної патології та її ускладнень, майже не впливала на перебіг гострого періоду ( $BP = 1,089$ , 95% ДІ – 0,901 – 1,316,  $p > 0,05$ ). Це можна пояснити особливостями підходу до спостереження за хворими в умовах інсультного блоку, коли виконується щільний контроль за станом вуглеводного обміну та миттєве і адекватне реагування на наявні загрози та відхилення параметрів. Однак негативний вплив на безпосередні та віддалені наслідки все ж існує:  $BP = 1,209$  (95% ДІ – 1,042 – 1,402,  $p < 0,05$ ) для оцінки безпосередніх наслідків і  $BP = 1,317$  (95% ДІ – 1,066 – 1,627,  $p < 0,05$ ) для оцінки на 90-й день. Хворі з цукровим діабетом, таким чином, мають менші шанси на позитивне відновлення або це відновлення відбувається в меншій мірі та повільніше.

Фібриляція передсердь зафіксована у 217 пацієнтів досліджуваної групи (51,7%). Зустрічались як стабільна, хронічна форма порушення ритму, так і пароксизмальна. Поза залежністю від форми, її наявність ускладнювала перебіг гострого періоду ( $BP = 1,287$ , 95% ДІ – 1,102 – 1,504,  $p < 0,05$ ), але практично не впливала на оцінки безпосереднього наслідку інсульту ( $BP =$

1,005, 95% ДІ – 0,878 – 1,150,  $p > 0,05$ ) та на віддалений результат ( $BP = 1,130$ , 95% ДІ – 0,934 – 1,368,  $p > 0,05$ ). Можна припустити, що за умови відносно «стабільної» центральної гемодинаміки, яка існувала і до розвитку інсульту в більшості випадків та є усталеною адаптивною реакцією, її вплив на процеси репарації є мінімальним. Одним з практичних висновків може бути рекомендація невтручання у процеси ритму серця при відносно стабільних показниках загальної гемодинаміки та відсутності клінічних ознак декомпенсації кровообігу (зростання ознак серцевої недостатності тощо).

Наявні шкідливі звички (паління тютюну, зловживання алкоголем або те і друге разом) встановлені в анамнезі 117 пацієнтів (27,9%). Ми розуміємо, що виявлення цього фактора є доволі суб'єктивним (як в один бік, так і в інший, особливо стосовно зловживання алкоголю), але порівняння груп з наявним фактором та без нього не виявило впливу останнього ані на перебіг гострого періоду інсульту ( $BP = 0,959$ , 95% ДІ – 0,807 – 1,140,  $p > 0,05$ ), а ні на віддалені наслідки мозкової катастрофи ( $BP = 0,863$ , 95% ДІ – 0,689 – 1,082,  $p > 0,05$ ), хоча в останньому випадку можливо навіть побачити певні позитивні тенденції на користь шкідливих звичок (недостовірні). Не спекулюючи на гіпотезах про «пре-кондиціюючі» властивості хронічних шкідливих звичок, зазначимо, що сталі висновки, вірогідно, потребують більш масштабних досліджень.

Хронічні коморбідні соматичні захворювання виявлені у 344 хворих з ішемічним інсультом (81,9%). Це не викликає подиву, з огляду на середній вік пацієнтів. Аналізу піддавався лише факт наявності тієї чи іншої хронічної патології (документально підтверджений) або їх сукупності, без поділу відносно нозологічних приналежностей чи стадії компенсації-декомпенсації (не входило безпосередньо до завдань цього дослідження). Наявність одного чи кількох супутніх хронічних соматичних патологій негативним чином впливала на перебіг госпітального періоду лікування:  $BP = 1,326$  (95% ДІ – 1,039 – 1,691,  $p < 0,05$ ). Аналогічний вплив виявлений і стосовно оцінки

безпосереднього ( $BP = 1,497$ , 95% ДІ –  $1,170 - 1,916$ ,  $p < 0,05$ ) та віддаленого результату інсульту ( $BP = 1,452$ , 95% ДІ –  $1,064 - 1,980$ ,  $p < 0,05$ ). Виявлений вплив є незалежним, хоча механізми зменшення (та уповільнення) відновного потенціалу можуть бути різноманітними залежно від типу патології або створювати загальний соматоневрологічний синдром (гіпоксично-дисметаболічний), який визначає знижений потенціал реституції і у нервовій системі.

Історію попередніх інсультів мали в досліджуваній групі 134 пацієнти (31,9%), майже третина. Але суттєвого впливу ані на перебіг гострого періоду ( $BP = 1,080$ , 95% ДІ –  $0,923 - 1,262$ ,  $p > 0,05$ ), ані на безпосередню оцінку результату лікування ( $BP = 1,114$ , 95% ДІ –  $0,971 - 1,277$ ,  $p > 0,05$ ) чи віддалену оцінку наслідку ( $BP = 1,168$ , 95% ДІ –  $0,964 - 1,417$ ,  $p > 0,05$ ) попередні мозкові катастрофи не мали. Це може не стосуватися загальної оцінки сумарного моторного чи когнітивного наслідків повторного інсульту, але стосовно кінцевих точок, що обрані для категоріальної оцінки результатів відмінності між групами хворих із повторним та першим у житті (клінічно) інсультом, є недостовірними. Отже, апріорні очікування, що повторний інсульт буде мати більш ускладнений перебіг або гірший вихід за темпом та повнотою не є обґрунтованими.

Критичним моментом для подальшого розвитку подій у хворого з ішемічним інсультом вважається час від початку розвитку симптомів до госпіталізації. Саме це, виходячи з сучасних уявлень про патогенетичний каскад ішемії мозку, покладене в основу організації надання допомоги при інсульті. Зважаючи на встановлені конвенційні межі «терапевтичного вікна» для надання специфічної допомоги при ішемічному інсульті (системний тромболізис), ми розбили загальну групу хворих на дві залежно від терміну госпіталізації – до 4,5 годин та після 4,5 годин (дані не скориговані на фактор виконання тромболітичної терапії чи ні). 263 пацієнтибули госпіталізованідо 4,5 годин від початку симптомів (62,6%), а 157 (37,4%) – в різні періоди після

цієї межі (але в межах першої доби захворювання!). Ці цифри вдало характеризують особливості організації надання допомоги в конкретному StrokeUnit окремого регіону (Вінницька область).

Оцінка ускладненості гострого періоду начебто демонструє більші ризики для тих, хто був госпіталізований до відділення у межах «терапевтичного вікна»:  $BP = 1,201$ , 95% ДІ –  $1,016 - 1,419$ ,  $p < 0,05$ ). Але вже оцінка безпосереднього результату лікування демонструє очевидну користь швидкого реагування:  $BP = 0,820$ , 95% ДІ –  $0,719 - 0,934$ ,  $p < 0,05$ . А у віддаленому періоді раннє медичне втручання (нагляд, догляд та лікування) ще більш позитивно проявляє себе у сенсі досягнення позитивного результату (і зменшення ризиків негативного виходу після мозкової катастрофи):  $BP = 0,721$  (95% ДІ –  $0,600 - 0,868$ ,  $p < 0,05$ ). Нижче буде спеціально проаналізовано вплив виконання процедури тромболізису на результати лікування.

За індексом маси тіла, пацієнти були поділені на дві категорії – з нормальною вагою та з ознаками ожиріння I ступеня (яку можна до певної міри вважати граничним станом, близьким до нормального) і з надмірною вагою (ожиріння II - III ступенів, клінічно очевидне). У першій групі було, таким чином, 332 пацієнти (79%), а в другій – 88 осіб (21%). За всіма трьома кінцевими показниками оцінки – ускладнений перебіг, безпосередній наслідок та віддалений наслідки інсульту – група хворих з нормальною та дещо підвищеною вагою продемонструвала тенденцію до переваги, менший відносний ризик негативного результату, порівняно з хворими з клінічним ожирінням: відповідно,  $BP = 0,919$ , 95% ДІ –  $0,772 - 1,093$ ,  $p > 0,05$ ;  $BP = 0,877$ , 95% ДІ –  $0,757 - 1,016$ ,  $p > 0,05$  та  $BP = 0,859$ , 95% ДІ –  $0,694 - 1,063$ ,  $p > 0,05$ . Але тенденція не підтверджується достовірністю відмінностей.

Зворотну тенденцію продемонстрував фактор артеріальної гіпертензії в анамнезі хворих з ішемічним інсультом: такий анамнез мали 358 хворих (85,2%). 62 пацієнти (14,8%) не мали підтверджених даних про попередню

артеріальну гіпертонію. За трьома досліджуваними показниками пацієнти із гіпертонічним анамнезом мали дещо вищі негативні ризики, які, втім, виявились статистично недостовірними:  $BP = 1,108$ , 95% ДІ –  $0,878 - 1,399$ ,  $p > 0,05$ ;  $BP = 1,137$ , 95% ДІ –  $0,916 - 1,413$ ,  $p > 0,05$ ;  $BP = 1,239$ , 95% ДІ –  $0,909 - 1,688$ ,  $p > 0,05$ . Вірогідно, ми можемо брати до уваги наявну у пацієнта гіпертонічну хворобу та розглядати її, як відомий та доведений фактор ризику розвитку інсульту, але при мозковій катастрофі, що сталася, вплив такого анамнезу на клінічний перебіг, безпосередні наслідки та віддалений результат (потенціал відновлення) незначний. Це підтверджує і розподіл летальних випадків в групі – 4 (1,1%) серед тих, що мали позитивний анамнез гіпертензії та 1 (1,6%) серед тих, які не мали попередньо діагнозу гіпертонічної хвороби.

Клінічні оцінки тяжкості інсульту, ступеня неврологічного дефіциту в значній, а може, у вирішальній мірі визначають характер перебігу та результати, які можливо досягнути в процесі лікування. В досліджуваній групі хворих 196 осіб (46,7%) при госпіталізації оцінювались як такі, що мають інсульт малої та середньої тяжкості – оцінка за шкалою NIHSS  $\leq 12$  балів. 224 пацієнта (53,3%) були віднесені до категорії важкого та дуже важкого інсульту (оцінка NIHSS  $> 12$  балів. Якщо зважити на структуру шкали, такий поділ можна вважати адекватним. При порівнянні двох груп з'ясувалось, що хворі з більш тяжким неврологічним дефіцитом при госпіталізації мали майже удвічі більший ризик ускладненого перебігу госпітального періоду ( $BP = 2,030$ , 95% ДІ –  $1,690 - 2,440$ ,  $p < 0,05$ ). Також достовірно більші відносні ризики були і для негативної оцінки безпосередніх ( $BP = 1,237$ , 95% ДІ –  $1,075 - 1,424$ ,  $p < 0,05$ ) та віддалених наслідків інсульту, на 90-й день захворювання ( $BP = 1,566$ , 95% ДІ –  $1,566 - 1,922$ ,  $p < 0,05$ ). Цей висновок виглядає цілком природним: більш тяжкий інсульт має менші шанси на добре, повноцінне відновлення.

Але ми перевірили цю тенденцію, оцінюючи вплив резидуального

неврологічного дефіциту під час виписування хворих з стаціонару та вплив розмаху відновлення функцій на досліджувані нами кінцеві точки. Ті хворі, що в кінці лікування мали значний неврологічний дефіцит (оцінка за шкалою NIHSS, прийнятна для цього періоду спостереження  $> 12$  балів) – 111 пацієнтів (26,4%)- характеризувались подвійним відносним ризиком ускладненого перебігу ( $BP = 1,960$ , 95% ДІ –  $1,740 - 2,208$ ,  $p < 0,05$ ). Вони мали більший ризик для негативної оцінки безпосереднього результату лікування, навіть за нелінійною шкалою оцінки, прийнятою нами ( $BP = 1,696$ , 95% ДІ –  $1,525 - 1,886$ ,  $p < 0,05$ ). Натомість, значно знижувались шанси таких хворих на повноцінне відновлення навіть через 3 місяці після інсульту ( $BP = 2,348$ , 95% ДІ –  $1,999 - 2,759$ ,  $p < 0,05$ ).

Розмах та темп відновлення неврологічних функцій у госпітальному періоді ми оцінювали за дихотомічною шкалою:  $< 30\%$  або  $\geq 30\%$  зниження від вихідного показника оцінки за NIHSS при госпіталізації. Першу групу, з незначним – до помірного відновлення – склали 182 пацієнти (43,3%), а другу – з помірним або значним відновленням функцій – 238 пацієнтів (56,6%). Хворі з меншим темпом відновлення мали достовірно більший відносний ризик ускладненого перебігу ( $BP = 1,446$ , 95% ДІ –  $1,246 - 1,678$ ,  $p < 0,05$ ), майже удвічі менші шанси на позитивну оцінку безпосереднього результату лікування ( $BP = 1,991$ , 95% ДІ –  $1,728 - 2,234$ ,  $p < 0,05$ ). Ця категорія хворих мала втричі більший ризик негативної оцінки віддаленого результату, на 90-й день від початку захворювання ( $BP = 3,024$ , 95% ДІ –  $2,425 - 3,771$ ,  $p < 0,05$ ). Таким чином, і тяжкість інсульту на початку, і темп та розмах відновлення в гострому періоді мають достовірну прогностичну цінність для віддалених результатів.

Особливий інтерес, на нашу думку, з точки зору оцінки наслідків інсульту, має стан когнітивного післяінсультного дефіциту, який розвивається у переважної більшості хворих в гострому та підгострому періодах процесу [204, 205]. Деякі дослідники доволі обґрунтовано вважають

когнітивний дефіцит навіть більш важливим для пацієнта та його майбутнього, ніж моторний [206]. Тому ми взяли до уваги цей фактор як можливий предиктор перебігу та наслідку інсульту.

Оцінка когнітивного дефіциту внаслідок інсульту проводиться напередодні виписування з стаціонару, і найбільш поширеним інструментом для цього є скринінгова шкала скороченої оцінки психічного стану (MMSE) з діапазоном нормальних показників (враховуючи вікові нормативи) 28–30 балів. Ми поділили загальну групу хворих після ішемічного інсульту на 2 категорії – з нормальною когнітивною функцією (28–30 балів) (55 хворих, 13,1%) та зниженою когнітивною спроможністю - менше 28 балів на момент виписки (365 хворих, 86,9%). Додатково для порівняння з групою нормальної функції виділили підгрупу з очевидним когнітивним дефіцитом – менше 20 балів за MMSE (223 хворих, 53,1%). Ці рівні, очевидно, підтверджують значимість фактору когнітивної втрати для загального стану та прогнозу пацієнтів з інсультом.

Пацієнти з діапазоном оцінок  $< 28$  балів мали більш ніж удвічі більший відносний ризик потрапляння в категорію ускладненого перебігу гострої фази захворювання ( $BP = 2,851$ , 95% ДІ – 1,764–4,610,  $p < 0,05$ ). З цього може впливати і протилежне формулювання висновку: хворі, які характеризувались ускладненим перебігом гострого періоду, мають більші ризики отримати знижені оцінки когнітивного стану при виписуванні з стаціонару (!). За загальною оцінкою безпосереднього результату лікування, ця група хворих мала удвічі більші ризики негативного, незадовільного результату ( $BP = 2,070$ , 95% ДІ – 1,430 – 2,995,  $p < 0,05$ ). І, головне, такий саме наслідок був при оцінці віддалених результатів через 3 місяці ( $BP = 2,753$ , 95% ДІ – 1,610 – 4,709,  $p < 0,05$ ). Порівняння ж підгрупи з очевидно зниженою когнітивною функцією ( $< 20$  балів MMSE) з нормально функціонуючими пацієнтами очевидно підтвердило отримані результати, а наявна тенденція до зростання ризиків у більш глибоко постраждалих

когнітивно хворих переконливо говорить на користь значення цієї функції для пацієнтів – загальної якості життя, спроможності до відновлення, активної участі в реабілітаційному процесі тощо. Відповідно, для оцінки періоду перебігу  $BP = 3,425$ , 95% ДІ –  $2,121 - 5,530$ ,  $p < 0,05$ , для оцінки ризиків незадовільного безпосереднього наслідку інсульту –  $BP = 2,388$ , 95% ДІ –  $1,652 - 3,454$ ,  $p < 0,05$ , а ризик для цієї підгрупи поганого віддаленого наслідку виражався  $BP = 3,498$ , 95% ДІ –  $2,047 - 5,975$ ,  $p < 0,05$ . При цьому чутливість цих результатів коливалася в межах  $0,906 - 0,950$ , а специфічність вираховувалась в діапазоні  $0,261 - 0,488$ .

Локалізація вогнища ураження мозку, яка традиційно досліджується у сенсі впливу на результати інсульту, у нашому випадку не продемонструвала таких впливів. З локалізацією основного вогнища в лівій півкулі було 201 хворий (47,9%), в правій – 176 хворих (41,9%) та з ураженням стовбура та/або мозочка – 44 хворих (10,2%). Як видно з таблиці 3.1, відсоткові значення дихотомічного поділу перебігу, наслідків інсульту майже збігаються в трьох групах пацієнтів. І обрахування відношення ризиків дало такий самий результат. Для хворих з лівопівкульною локалізацією порівняно з право-півкульною, відповідно:  $BP = 1,103$ , 95% ДІ –  $0,941 - 1,293$ ,  $p > 0,05$  (для оцінки перебігу),  $BP = 0,984$ , 95% ДІ –  $0,853 - 1,133$ ,  $p > 0,05$  (для безпосереднього результату) і  $BP = 1,042$ , 95% ДІ –  $0,852 - 1,274$ ,  $p > 0,05$  (для результату на 90-й день). Таким чином, локалізація вогнища, на відміну від його розмірів (оцінка за NIHSS) практично як окремий незалежний фактор не має достовірного впливу на перебіг та наслідки інсульту.

Дуплексне сканування магістральних судин шийі проведено в гострому періоді ішемічного інсульту в 399 випадках (95% всієї групи). Відсутність ознак стенозування встановлено у 114 пацієнтів (28,6%), наявність останніх у різній мірі виразності, але не критичних – у 259 (64,9%) і у 26 хворих (6,5%) встановлено повну оклюзію однієї з магістральних судин. Відношення ризиків для пацієнтів з тими чи іншими ознаками стенозу судин порівняно з



тими, що мали нормальні показники позамозкового кровотоку, становило:  $VR = 1,209$ , 95% ДІ –  $0,989 - 1,477$ ,  $p > 0,05$  (для перебігу);  $VR = 1,374$ , 95% ДІ –  $1,128 - 1,673$ ,  $p < 0,05$  (для безпосереднього результату і  $VR = 1,423$ , 95% ДІ –  $1,095 - 1,848$ ,  $p < 0,05$  (для віддаленого результату; в останньому випадку чутливість тесту складала  $0,764$  (і специфічність –  $0,372$ ). Якщо ж порівнювати відповідні показники в групі хворих з діагностованою екстракраніальною оклюзією та з нормальними даними доплерівського дослідження, то результат збільшення відносних ризиків стає достовірним, хоча і може розцінюватись як помірний за виразністю. Відповідно,  $VR = 1,412$ , 95% ДІ –  $1,053 - 1,893$ ,  $p < 0,05$  (для перебігу);  $VR = 1,663$ , 95% ДІ –  $1,303 - 2,122$ ,  $p < 0,05$  (для безпосереднього результату і  $VR = 1,530$ , 95% ДІ –  $1,020 - 2,293$ ,  $p < 0,05$  (для віддаленого результату; в останньому випадку чутливість тесту складала  $0,259$  і специфічність –  $0,866$ ).

Нарешті, ми оцінили вплив негативних подій, що відбувалися після виписування з стаціонару і до моменту кінцевої оцінки якості результату (повторні інсульти або інші судинні події, госпіталізації з будь-якого приводу, загострення соматичних захворювань, травми тощо – комбінована оцінка). Пацієнтів, що мали такі події в загальній групі, було 137 (32,6%). Виявилось, що для ризику негативної оцінки наслідків, такі події є вельми суттєвими:  $VR = 3,211$ , 95% ДІ –  $2,667 - 3,865$ ,  $p < 0,05$ ; чутливість –  $0,608$ , специфічність –  $0,962$ .

### **3.2 Вплив застосування тромболітичної терапії ішемічного інсульту на його перебіг та наслідки**

З 420 хворих з ішемічним інсультом, що знаходились під наглядом, 220 отримали лікування за допомогою системного тромболізісу (53,38%). Такий відсоток застосування сучасного, доведеного за ефективністю методу терапії став можливим завдяки організації процесу пренотифікації та контролю за маршрутом пацієнта від моменту виявлення ознак інсульту до доправлення у

відділення, невідкладному обстеженню (комп'ютерна томографія) і вчасному початку лікування. Для прикладу, у 2015 р. з 424 хворих з ішемічним інсультом в межах «терапевтичного вікна», до 4,5 годин від початку симптомів, було госпіталізовано 211 (49,8%) і тромболізіс застосовано у 61 випадку (28,9%). За період 10 місяців 2016 р. з 354 хворих з ішемічним інсультом 247 (69,8%) потрапили до відділення гострого інсульту у «терапевтичне вікно». У цій групі хворих внутрішньовенний тромболізіс був виконаний в 75 випадках (30,4%).

Порівняння основних демографічних та клінічних показників, що характеризують дві групи хворих (тромболізіс + та тромболізіс -, звичайне лікування згідно з розробленим локальним протоколом) наведено у таблиці 3.2.

*Таблиця 3.2*

**Основні клініко-демографічні характеристики хворих, що отримували тромболітичну терапію (n = 220) та хворих з звичайним протокольним лікуванням (n = 200)**

Параметр	Тромболізіс +	Тромболізіс -	Точне значення р
1	2	3	4
Вік, роки	62,3 ± 11,1	65,21 ± 11,2	0,0067
Стать, ч / ж	125 / 95	110 / 90	0,7107
Історія гіпертензії, n, %	143, 65%	192, 96%	0,0000
Цукровий діабет, n, %	35, 15,9%	33, 16,5%	0,8677
Фібриляція передсердь, n, %	128, 58,2%	89, 44,5%	0,0052
Соматична коморбідність, n, %	154, 70%	190, 95%	0,0000
Шкідливі звички, n, %	45, 20,5%	72, 36%	0,0004
Історія інсультів, n, %	55, 25%	79, 39,5%	0,0016
Ознаки стенозу судин шийі	130, 65,3% (n = 199)	129, 64,5% (n = 200)	0,8638
Виявлена оклюзія шийної судини, n, %	19, 9,5% (n = 199)	7, 3,5% (n = 200)	0,0141

## Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Локалізація вогнища:			
ліва півкуля	109, 49,5%	91, 45,5%	0,4128
права півкуля	106, 48,2%	70, 35%	0,0064
стовбур / мозочок	5, 2,3%	39, 19,5%	0,0000
NIHSS при госпіталізації, бали	15,75 ± 4,61	10,31 ± 5,67	0,0004
NIHSS в кінці тромболізиу, Бали	12,54 ± 5,70	---	NA
NIHSS при виписуванні, бали	10,87 ± 8,41	7,97 ± 5,45	0,0000
Зниження NIHSS, виписування, Бали	7,06 ± 4,07	2,34 ± 3,10	0,0004
Зниження NIHSS, %	48,38 ± 29,41	24,94 ± 29,23	0,0000
Індекс Bartel, виписування, бали	52,88 ± 35,23	61,42 ± 31,34	0,0101
mRS, виписування, бали	3,16 ± 1,38	2,80 ± 1,26	0,0056
MMSE, виписування, бали	14,04 ± 11,57	16,9 ± 10,78	0,0093
Animal fluent test, відповіді/хвилину	5,59 ± 5,54	6,56 ± 5,24	0,0667
Індекс Bartel, 90-й день, бали	65,50 ± 35,89	68,67 ± 30,84	0,3345
mRS, 90-й день, бали	2,55 ± 1,84	2,46 ± 1,62	0,5965
mRS = 0 – 1	33, 15%	65, 32,5%	0,0000
mRS = 0 – 2	73, 33,2%	98, 49%	0,0011
Летальний наслідок	5, 2,3%	11, 5,5%	0,0884
Ліжко-день	9,1 ± 5,1	7,1 ± 2,3	0,0000

Очевидно, що пацієнти в групі тромболітичної терапії в середньому мали молодший вік ( $p = 0,0067$ ). Це можливо пояснити більш стрімким реагуванням служб невідкладної допомоги у людей працездатного віку та переважним початком інсульту в першій групі в робочі часи: в межах терміну 6–18 годин доби (початок симптомів) було госпіталізовано 173 хворих з групи, що отримали тромболітичну терапію (78,6%). У хворих, які не

піддавались такій терапії, початок захворювання в ці ж години доби був у 121 особи (60,5%). Різниця достовірна,  $p = 0,0001$ . Вірогідність наявності свідків початку симптомів інсульту та невідкладного реагування була достовірно вища в першій групі. А останнє є ключовим моментом (точний час початку симптомів та визначення меж «терапевтичного вікна») для прийняття рішення про специфічне лікування.

Історія гіпертонії достовірно частіше виявлялась в групі пасивного, симптоматичного лікування, як і коморбідна соматична патологія (люди більш старшого віку), хоча частота цукрового діабету виявилась однаковою. Так саме, достовірно частіше в другій групі виявлялись шкідливі звички ( $p = 0,0004$ ) та історія попереднього інсульту ( $p = 0,0016$ ). Ознаки стенозу магістральних судин шиї при доплерографічному дослідженні виявлялися в двох групах хворих з однаковою частотою, але повна оклюзія однієї з судин достовірно частіше зустрічалася в першій групі ( $p = 0,0141$ ). При відносному розподілі основних варіантів локалізації вогнища інсульту виявляється, що ураження лівої півкулі практично однакове, але частота ураження правої була достовірно більшою в групі тромболізісу ( $p = 0,0064$ ). Це пояснюється достовірно більшою частотою ураження мозочка/стовбура мозку в другій групі ( $p = 0,0000$ ), а цей різновид клініки інсульту значно рідше є предиктором рішення стосовно лікування за допомогою системного тромболізісу.

Найбільш важлива відмінність між двома групами хворих полягає в оцінці клінічної тяжкості інсульту за шкалою NIHSS. Пацієнти, яким застосовано процедуру тромболізісу мали достовірно більш тяжкі форми ураження ( $15,75 \pm 4,61$  бали проти  $10,31 \pm 5,67$ ,  $p = 0,0004$ ). Природно, що на момент виписування різниця в оцінці достовірно зберігалася – в середньому по групах ( $10,87 \pm 8,41$  бали проти  $7,97 \pm 5,45$ ,  $p = 0,0000$ ). Але можна бачити, що розмах відновлення неврологічного дефіциту вже за термін госпіталізації був достовірно вищим в групі активної терапії ( $7,06 \pm 4,07$  бали

проти  $2,34 \pm 3,10$ ,  $p = 0,0004$ ) і вдвічі – втричі більшим. Уже протягом першої доби зниження оцінки за NIHSS в групі тромболізісу виявилось суттєвим та достовірним (до  $12,54 \pm 5,70$ ,  $p = 0,0000$ ). Порівняння зниження бальних оцінок NIHSS у відсотковому значенні теж підтверджує ефективність лікування, що досягається в короткі строки госпіталізації ( $48,38 \pm 29,41\%$  проти  $24,94 \pm 29,23\%$ ,  $p = 0,0004$ ).

На момент виписування з відділення індекс Bartel та оцінка функціонального стану і загальних спроможностей (mRS) ще достовірно відрізнялись в двох групах (табл. 3.2), але на 90-й день від початку симптомів захворювання різниця в оцінках зникає. І це при тому, що тяжкість інсульту на початку була майже на 50% в середньому більшою в I групі. Рівень смертності був навіть майже вдвічі меншим у пацієнтів із тромболітичною терапією (недостовірна різниця,  $p = 0,0884$ ). Доля пацієнтів, які мали оцінки mRS в кінці спостереження 0–1 та 0–2, була достовірно більшою в II групі хворих і це могло б розцінюватись як ознака переваги традиційного лікування перед застосуванням тромболізісу (незважаючи на відмінності у тяжкості інсульту на початку та т.ін.). Але, згідно з обумовленим дизайном дослідження (Розділ 2), оцінки перебігу, безпосередніх та віддалених наслідків інсульту відбувалися за нелінійною шкалою, яка враховує тяжкість інсульту на початку захворювання (те, що вважається негативним наслідком для «легких» інсультів може бути відносно позитивним у «тяжких» випадках).

Перебіг госпітального періоду оцінювався як ускладнений в 142 випадках в I групі (64,5%) та в 112 (56%) випадках в II групі. Відносний ризик негативної оцінки перебігу періоду госпітального лікування для групи тромболітичної терапії був 1,193 (95% ДІ – 1,023–1,392,  $p < 0,05$ ). Розраховане відповідно відношення шансів становило в цьому випадку 1,582 (95% ДІ – 1,065–2,351,  $p < 0,05$ ). Це відповідає продемонстрованій різниці у тяжкості неврологічного дефіциту на момент госпіталізації.

Однак оцінка безпосередніх результатів госпітального періоду лікування за відносним дихотомічним критерієм демонструє, що пацієнти, які отримали тромболітичну терапію, мали знижені відносні ризики бути оціненими негативно:  $BP = 0,823$  (95% ДІ – 0,718–0, 942,  $p < 0,05$ ). Розраховані відношення шансів становили:  $VШ = 0,551$  (95% ДІ – 0,364–0,834,  $p < 0,05$ ). Так само, при оцінці отриманого результату відновлення на 90-й день в групі тромболілізу відносні ризики негативного результату становили 0,724 (95% ДІ – 0,598–0,877,  $p < 0,05$ ) та відношення шансів - 0,518 (0,352 – 0,764,  $p < 0,05$ ).

### **Висновки за розділом 3**

Отже, можна зробити висновки, що достовірний вплив на ризики ускладненого перебігу інсульту в гострому, госпітальному періоді мають такі фактори: вік (старший за 60 років) ( $BP = 1,256$ , 95% ДІ – 1,057 – 1,492,  $p < 0,05$ ), анамнез ІХС ( $BP = 1,389$ , 95% ДІ – 1,094 – 1,763,  $p < 0,05$ ), наявні фібриляція передсердь ( $BP = 1,287$ , 95% ДІ – 1,102 – 1,504,  $p < 0,05$ ), хронічні коморбідні соматичні захворювання ( $BP = 1,326$ , 95% ДІ – 1,039 – 1,691,  $p < 0,05$ ), ранній (до 4,5 годин) термін госпіталізації ( $BP = 1,201$ , 95% ДІ – 1,016 – 1,419,  $p < 0,05$ ), оцінка тяжкості інсульту за шкалою NIHSS – більше 12 балів ( $BP = 2,030$ , 95% ДІ – 1,690 – 2,440,  $p < 0,05$ ), оцінка тяжкості неврологічного залишкового дефіциту в кінці лікування –  $NIHSS > 12$  балів ( $BP = 1,960$ , 95% ДІ – 1,740 – 2,208,  $p < 0,05$ ), малий обсяг регресу неврологічного дефіциту -  $< 30\%$  ( $BP = 1,446$ , 95% ДІ – 1,246 – 1,678,  $p < 0,05$ ), знижена  $< 28$  балів за шкалою MMSE оцінка когнітивної функції під час виписування зі стаціонару ( $BP = 2,851$ , 95% ДІ – 1,764 – 4,610,  $p < 0,05$ ) та особливо очевидно знижена когнітивна спроможність ( $< 20$  балів за MMSE) -  $BP = 3,425$ , 95% ДІ – 2,121 – 5,530,  $p < 0,05$ , наявна оклюзія магістральної судини, за даними доплерографічного дослідження ( $BP = 1,412$ , 95% ДІ – 1,053 – 1,893,  $p < 0,05$ ).

Не впливають суттєво фактори: стать (для чоловічої статі  $BP = 0,870$  (95% ДІ – 0,750 – 1,011,  $p > 0,05$ ), цукровий діабет ( $BP = 1,089$ , 95% ДІ – 0,901 – 1,316,  $p > 0,05$ ), шкідливі звички ( $BP = 0,959$ , 95% ДІ – 0,807 – 1,140,  $p > 0,05$ ), анамнез попередніх інсультів ( $BP = 1,080$ , 95% ДІ – 0,923 – 1,262,  $p > 0,05$ ), індекс маси тіла ( $BP = 0,919$ , 95% ДІ – 0,772 – 1,093,  $p > 0,05$ ), анамнез гіпертонічної хвороби ( $BP = 1,108$ , 95% ДІ – 0,878 – 1,399,  $p > 0,05$ ), локалізація (латералізація) вогнища ураження ( $BP = 1,103$ , 95% ДІ – 0,941 – 1,293,  $p > 0,05$ ), ознаки стенозувального процесу в магістральних судинах голови ( $BP = 1,209$ , 95% ДІ – 0,989 – 1,477,  $p > 0,05$ ).

Для негативної оцінки безпосередніх наслідків МІ достовірні відносні ризику мали такі клініко-демографічні фактори: чоловіча стать (зниження ризику) – ( $BP = 0,822$ ; 95% ДІ – 0,719 – 0,939,  $p < 0,05$ ), вік старший за 60 років ( $BP = 1,288$  (95% ДІ – 1,099 – 1,509,  $p < 0,05$ ), позитивний анамнез ІХС ( $BP = 1,616$  (95% ді – 1,264 -2,066,  $p < 0,05$ ), цукровий діабет ( $BP = 1,209$ , 95% ДІ – 1,042 – 1,402,  $p < 0,05$ ), хронічні коморбідні захворювання ( $BP = 1,497$ , 95% ДІ – 1,170 – 1, 916,  $p < 0,05$ ), рання госпіталізація ( $BP = 0,820$ , 95% ДІ – 0,719 – 0,934,  $p < 0,05$ ), оцінка за шкалою NIHSS  $> 12$  балів при госпіталізації ( $BP = 1,237$ , 95% ДІ – 1,075 – 1,424,  $p < 0,05$ ), резидуальний неврологічний дефіцит  $> 12$  балів NIHSS при виписуванні ( $BP = 1,696$ , 95% ДІ – 1,525 – 1,886,  $p < 0,05$ ), низький ( $< 30\%$ ) обсяг зворотньої динаміки неврологічного дефіциту впродовж госпіталізації ( $BP = 1,991$ , 95% ДІ – 1,728 – 2,234,  $p < 0,05$ ), когнітивний післяінсультний дефіцит ( $BP = 2,070$ , 95% ДІ – 1,430 – 2,995,  $p < 0,05$ ) і особливо клінічно очевидний дефіцит -  $< 20$  балів за MMSE ( $BP = 2,388$ , 95% ДІ – 1,652 – 3,454,  $p < 0,05$ ), ознаки стенозувального процесу у магістральних судинах голови ( $BP = 2,388$ , 95% ДІ – 1,652 – 3,454,  $p < 0,05$ ) чи наявність повної оклюзії однієї судини ( $BP = 1,663$ , 95% ДІ – 1,303 – 2,122,  $p < 0,05$ ). Не мали суттєвого впливу на безпосередні наслідки МІ фактори анамнезу попередніх інсультів ( $BP = 1,114$ , 95% ДІ – 0,971 – 1,277,  $p > 0,05$ ), наявна фібриляція передсердь ( $BP = 1,005$ , 95% ДІ – 0,878 – 1,150,

$p > 0,05$ ), ожиріння ( $BP = 0,877$ , 95% ДІ –  $0,757 - 1,016$ ,  $p > 0,05$ ), анамнез артеріальної гіпертонії ( $BP = 1,137$ , 95% ДІ –  $0,916 - 1,413$ ,  $p > 0,05$ ), локалізація вогнища інсульту у мозку ( $BP = 0,984$ , 95% ДІ –  $0,853 - 1,133$ ,  $p > 0,05$ ).

Для оцінки віддаленого результату інсульту фактор чоловічої статі виявився позитивним ( $BP = 0,703$ ; 95% ДІ –  $0,582 - 0,849$ ,  $p < 0,05$ ; зниження  $BP$  становило  $0,297$ ), як і рання (до 4,5 годин) госпіталізація  $BP = 0,721$  (95% ДІ –  $0,600 - 0,868$ ,  $p < 0,05$ ). Але інші мали негативне прогностичне значення: старший ( $> 60$  років) вік ( $BP = 1,564$  (95% ДІ –  $1,241 - 1,971$ ,  $p < 0,05$ ) /  $VШ = 2,342$  (95% ДІ –  $1,555 - 3,527$ ,  $p < 0,001$ ), анамнез ІХС ( $BP = 1,601$ , 95% ДІ –  $1,173 - 2,185$ ,  $p < 0,05$ ), цукровий діабет ( $BP = 1,317$ , 95% ДІ –  $1,066 - 1,627$ ,  $p < 0,05$ ), хронічні коморбідні захворювання ( $BP = 1,452$ , 95% ДІ –  $1,064 - 1,980$ ,  $p < 0,05$ ), тяжкість інсульту ( $> 12$  балів NIHSS) при госпіталізації ( $BP = 1,566$ , 95% ДІ –  $1,566 - 1,922$ ,  $p < 0,05$ ) та при виписуванні (резидуальна) ( $BP = 2,348$ , 95% ДІ –  $1,999 - 2,759$ ,  $p < 0,05$ ), низький темп та рівень ( $< 30\%$ ) госпітального відновлення ( $BP = 3,024$ , 95% ДІ –  $2,425 - 3,771$ ,  $p < 0,05$ ), когнітивний дефіцит, встановлений під час виписування ( $BP = 3,024$ , 95% ДІ –  $2,425 - 3,771$ ,  $p < 0,05$ ) та особливо клінічно очевидний ( $BP = 3,498$ , 95% ДІ –  $2,047 - 5,975$ ,  $p < 0,05$ ), ознаки стенозувального процесу судин ший ( $BP = 1,423$ , 95% ДІ –  $1,095 - 1,848$ ,  $p < 0,05$ ) або оклюзія однієї судини ( $BP = 1,530$ , 95% ДІ –  $1,020 - 2,293$ ,  $p < 0,05$ ) та небажані медичні події в період після виписування і до оцінки на 90-й день ( $BP = 3,211$ , 95% ДІ –  $2,667 - 3,865$ ,  $p < 0,05$ ; чутливість –  $0,608$ , специфічність –  $0,962$ ). Не мали достовірного впливу: фібриляція передсердь ( $BP = 1,130$ , 95% ДІ –  $0,934 - 1,368$ ,  $p > 0,05$ ), історія попередніх інсультів ( $BP = 1,168$ , 95% ДІ –  $0,964 - 1,417$ ,  $p > 0,05$ ), ожиріння  $BP = 0,859$ , 95% ДІ –  $0,694 - 1,063$ ,  $p > 0,05$ ), анамнез гіпертонічної хвороби ( $BP = 1,239$ , 95% ДІ –  $0,909 - 1,688$ ,  $p > 0,05$ ), локалізація вогнища ( $BP = 1,042$ , 95% ДІ –  $0,852 - 1,274$ ,  $p > 0,05$ ), шкідливі звички ( $BP = 0,863$ , 95% ДІ –  $0,689 - 1,082$ ,  $p > 0,05$ ).



Таким чином, незважаючи на очевидну більшу початкову тяжкість інсульту, безпосередні та віддалені наслідки достовірно кращі при вчасному застосуванні активної системної тромболітичної терапії при ішемічному інсульті. Цей фактор має значний позитивний вплив у прогностичному відношенні для пацієнтів, і наші дані підтверджують правильність вибору такої терапії. Важливо додати, що ризик негативних клінічних подій у період між виписуванням зі стаціонару та моментом оцінки результату через 3 місяці, що, безумовно може впливати на нього, був дещо меншим в групі тромболітичної терапії порівняно з хворими на стандартному лікуванні: 66 (30%) проти 71 (35,5%),  $BP = 0,885$  (95% ДІ – 0,722–1,085, зниження відносного ризику – 0,115,  $p > 0,05$ ). Хоча отримані рівні не досягли статистичної достовірності, тенденція до зменшення ризику повторних негативних медичних подій є показовою і може інтерпретуватися з точки зору механізмів, які охоплюються таким специфічним терапевтичним підходом.

Результати цього розділу представлені у 3 статтях, 1 з яких входить до видань, оговорених Дак МОН Українцита 2 – у виданнях, що входять до видань, оговорених Дак МОН України та міжнародних наукометричних баз та у 5 тезах: [ 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13]

## РОЗДІЛ 4

### ВПЛИВ ПАРАМЕТРІВ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІНСУЛЬТУ НА ЙОГО ПЕРЕБІГ ТА НАСЛІДКИ

#### 4.1 Загальна характеристика параметрів артеріального тиску при інсульті

Загальноприйнята думка, що зміни артеріального тиску мають важливе значення для процесу розвитку інсульту, замінила на довгий час домінуючу концепцію про підвищення артеріального тиску як безпосередній чинник мозкової катастрофи. Насправді, твердження, що інсульт розвинувся «на тлі підвищення артеріального тиску», не мають під собою достатнього підґрунтя. Дійсно, в історії практично не зафіксовано випадків, коли артеріальний тиск був би виміряний безпосередньо *перед* розвитком симптомів інсульту. Зазвичай, це відбувається *після* появи симптомів і логічно припустити, що реакція організму на мозкову катастрофу виражається, в тому числі й у вигляді змін артеріального тиску.

У досліджуваній нами групі хворих інформацію стосовно артеріального тиску ми отримали, по-перше, із записів про перший контакт медичного персоналу з пацієнтом (перший виміряний артеріальний тиск) та, по-друге, із записів під час госпіталізації хворого до відділення. У подальшому, для основної мети нашого дослідження, регулярні виміри артеріального тиску з певною частотою слугували обчисленню параметрів його варіативності. Зважаючи на загальну тенденцію нормалізації параметрів артеріального тиску впродовж терміну госпіталізації, ми розділили показники для аналізу на два періоди – перші 72 години від початку госпіталізації (72, формальний найгостріший період інсульту) та наступний період (від 72 годин до виписування з стаціонару).

Усереднені показники першого зафіксованого артеріального тиску та тиску при госпіталізації до відділення у хворих з ішемічним та геморагічним

інсультами наведені в таблиці 4.1. Високо достовірно показники тиску відрізняються в двох групах – на користь більших при геморагічному інсульті. Тобто, реакція на мозкову катастрофу є більшою у разі крововиливу, можливо в зв'язку з більшим темпом ураження речовини мозку або з частішим впливом на серединні структури мозку, які мають відношення до регуляції тиску (гіпоталамічно-стовбурові ділянки). Можливе пояснення і з суто хімічної точки зору: вихід крові за межі судинного русла в мозкову речовину різко змінює склад спинномозкової речовини, порушує баланс основних аніонів, рН тощо.

Таблиця 4.1

**Перші зафіксовані показники артеріального тиску (mmHg) у хворих з ішемічним (n = 420) та геморагічним (n = 58) інсультами**

Показник	Ішемічний		Геморагічний		Р
	М ± σ	Медіана	М ± σ	Медіана	
1-й САТ	171,93 ± 32,21	170,00	195,78 ± 31,59	200,00	0,0000
1-й ДАТ	98,25 ± 13,00	100,00	107,41 ± 14,21	100,00	0,0000
1-й СДАТ	122,81 ± 18,56	123,33	136,87 ± 19,45	133,33	0,0000
САТ вступ	162,54 ± 27,58	160,00	174,22 ± 28,20	180,00	0,0027
ДАТ вступ	93,98 ± 13,38	90,00	100,60 ± 13,28	100,00	0,0004
СДАТ вступ	116,83 ± 16,78	116,67	125,14 ± 16,64	126,67	0,0004

Медіани показників практично збігаються з середніми значеннями, що підтверджує нормальний розподіл варіаційних рядів та справедливість застосування статистики Стюдента у цьому випадку. Але прямого значення для майбутнього наслідку інсульту перші зафіксовані показники тиску в жодному разі не мають: кореляційні коефіцієнти Пірсона знаходяться в діапазоні –0,04–0,14,  $p > 0,05$ . Це стосується як пацієнтів з ішемічним, так і хворих з геморагічним типом інсульту.

В таблиці 4.2 наведено порівняння усереднених показників основних

параметрів тиску в двох періодах спостереження: перші 72 години та проміжок між цим моментом та терміном виписування хворих. Указані також усереднені показники за весь період спостереження в стаціонарі (для всієї групи хворих, без зазначення типу інсульту).

Таблиця 4.2

**Порівняння середньогрупових показників артеріального тиску в період перших 72 годин та в період від 4-ї доби до виписуванні зі стаціонару (загальна група хворих, n = 478)**

Показники артеріального тиску	Параметри артеріального тиску			
	Весь період лікування	Перші 72 години	4 доба – виписка (72+)	Рівень p
САТ середній	137,24±13,89	141,40±15,22	133,70±13,61	0,0000
САТ макс.	182,86±27,04	177,65±24,95	164,51±26,55	0,0000
САТ макс-мін	75,87±27,33	62,59±23,36	53,76±27,66	0,0000
САТ sd	15,72±4,76	15,04±5,25	12,78±4,83	0,0000
САТ cv	11,41±3,08	10,61±3,41	9,48±3,21	0,0000
ДАТ середній	82,42±6,72	84,93±7,93	80,60±6,57	0,0000
ДАТ макс.	107,65±13,11	105,25±12,29	98,67±12,51	0,0000
ДАТ макс-мін	44,20±13,51	36,78±12,15	33,69±13,85	0,0003
ДАТ sd	9,83±4,43	9,29±2,61	8,52±2,21	0,0000
ДАТ cv	11,93±4,94	10,95±2,94	10,56±2,57	0,0292
СДАТ середн.	100,64±9,05	103,87±9,92	98,20±9,09	0,0000
СДАТ max	131,67±18,68	128,23±16,52	119,83±17,40	0,0000
СДАТ max-min	53,52±19,92	43,68±17,04	38,99±19,00	0,0001
СДАТ sd	10,90±3,74	10,40±4,12	9,08±3,26	0,0000
СДАТ cv	10,87±5,13	10,00±3,84	9,27±3,92	0,0037

Примітки (тут і надалі): САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; СДАТ – середньо-динамічний артеріальний тиск; sd – стандартне відхилення; cv – коефіцієнт варіації.

Практично всі показники мають високо достовірну перевагу на користь

найгострішого періоду. Це підтверджує відому тезу про те, що протягом перших 3 – 5 діб артеріальний тиск самостійно нормалізується, принаймні має чітку тенденцію до того (при наявності індивідуального малюнка, безумовно). Коефіцієнт варіативності діастолічного тиску і, відповідно, коефіцієнт варіативності середньодинамічного тиску, пов'язаного з ним, демонструють меншу потужність достовірності різниці, і це може бути показником дещо різного малюнка поведінки показника діастолічного тиску впродовж процесу перебігу інсульту. У зв'язку з такою чіткою тенденцією є виправданим у подальшому вивчати вплив показників артеріального тиску на перебіг та наслідки інсульту в рамках двох періодів – найгострішого (перші 72 години) та гострого (від 72 годин і до виписування зі стаціонару – можливий період спостереження, 72+).

У таблиці 4.3 продемонстровані такі ж показники в двох періодах перебігу інсульту в умовах стаціонарного лікування, але для пацієнтів з ішемічним інсультом (враховуючи вірогідно різні механізми реагування при двох основних патогенетичних підтипах мозкової катастрофи). Потрібно відзначити, що основний малюнок практично зберігається – високо достовірна різниця на користь переваги найгострішого періоду. Але один показник, що характеризує варіативність діастолічного тиску, при цьому, виходить з лінійки цієї тенденції.

Можна припустити, що діастолічний тиск більш «ригідний» упродовж перебігу найгострішого та гострого періодів інсульту, але зберігає високий рівень варіативності при тому, що інші показники демонструють поступову тенденцію до нормалізації, повернення в межі, характерні для конкретного індивіду і до мозкової катастрофи. Привертає до себе увагу також те, що розмахи систолічного та діастолічного тисків (min – max) є значними, про що говорять доволі високі показники стандартних відхилень. Саме це формує основний досліджуваний параметр – коефіцієнт варіативності (хоча він і враховувався тільки для систолічного, діастолічного та середньодинамічного

тисків).

Таблиця 4.3

**Порівняння характеристик основних параметрів артеріального тиску при ішемічному інсульті в перші 72 години захворювання та в період від 72 годин до виписування (72+), (n = 420)**

Параметр	Перші 72 години спостереження □ □ □	Період від 72 годин до виписування (72+) □ □ □	Точне значення p
САТ, мм.рт.ст	140,40 □ 14,74	133,02 □ 13,37	0,0002
Ст. відхилення САТ, мм.рт.ст	14,77 □ 5,20	12,62 □ 4,80	0,0000
CV САТ	10,48 □ 3,40	9,41 □ 3,23	0,0000
САТ, мм.рт.ст max	176,04 □ 24,47	162,93 □ 25,88	0,0000
САТ, мм.рт.ст min-max	61,66 □ 23,09	52,29 □ 26,77	0,0000
ДАТ, мм.рт.ст	84,55 □ 7,22	80,24 □ 6,49	0,0000
Ст. відхилення ДАТ, мм.рт.ст	9,12 □ 2,55	8,47 □ 2,23	0,0001
CV ДАТ	10,81 □ 2,88	10,55 □ 2,62	<u>0,1715</u>
ДАТ, мм.рт.ст max	104,56 □ 12,16	98,02 □ 12,40	0,0000
ДАТ, мм.рт.ст min-max	36,42 □ 11,83	33,21 □ 13,79	0,0003
СДАТ, мм.рт.ст	103,27 □ 9,63	97,84 □ 8,58	0,0000
Ст. відхилення СДАТ, мм.рт.ст	10,19 □ 4,11	8,97 □ 3,18	0,0000
CV СДАТ	9,86 □ 3,90	9,12 □ 3,01	0,0021
СДАТ, мм.рт.ст max	127,18 □ 16,37	118,89 □ 17,26	0,0000
СДАТ, мм.рт.ст min-max	42,62 □ 16,08	38,15 □ 18,65	0,0002

Таблиця 4.4 ілюструє вплив усереднених показників артеріального тиску за перші 72 години від початку захворювання (від початку госпітального періоду – періоду спостереження та вимірювання показників) на віддалений наслідок інсульту (оцінка на 90-й день) для всієї групи хворих,

незалежно від характеру мозкової катастрофи.

Таблиця 4.4

**Порівняння параметрів артеріального тиску (перші 72 години) залежно від функціонального наслідку інсульту, оціненого в період 3 місяців (для загальної групи хворих, n = 478)**

Параметри артеріального тиску	Загалом n = 478	3-місячний функціональний вихід		
		хороший n = 227	Поганий n = 251	рівень p
САТ середній	141,40 ± 15,22	137,40 ± 14,94	145,02 ± 14,56	< 0,001
САТ max	177,65 ± 24,95	170,73 ± 22,80	183,90 ± 25,20	< 0,001
САТ max-min	62,59 ± 23,36	57,70 ± 21,51	67,01 ± 24,12	< 0,001
САТ sd	15,04 ± 5,25	13,65 ± 4,63	16,30 ± 5,45	< 0,001
САТ cv	10,61 ± 3,41	9,95 ± 3,21	11,20 ± 3,47	< 0,001
ДАТ середній	84,93 ± 7,93	84,06 ± 8,04	85,73 ± 7,76	0,0213
ДАТ max	105,25 ± 12,29	103,55 ± 11,76	106,79 ± 12,58	0,0039
ДАТ max-min	36,78 ± 12,15	35,73 ± 11,08	37,73 ± 12,99	≥ 0,05
ДАТ sd	9,29 ± 2,61	8,90 ± 2,33	9,64 ± 2,80	< 0,001
ДАТ cv	10,95 ± 2,94	10,61 ± 2,66	11,26 ± 3,14	0,0155
СДАТ середн.	103,87 ± 9,92	102,06 ± 10,25	105,51 ± 9,32	0,0001
СДАТ max	128,23 ± 16,52	124,84 ± 14,54	131,30 ± 17,59	< 0,001
СДАТ max-min	43,68 ± 17,07	40,98 ± 14,10	46,12 ± 19,02	0,0009
СДАТ sd	10,40 ± 4,12	9,64 ± 3,09	11,09 ± 4,78	0,0001
СДАТ cv	10,00 ± 4,12	9,46 ± 2,82	10,49 ± 4,52	0,0035

Зазначити, що p - порінювали хороший і поганий період, а не з «загалом»

Беззаперечно, що пацієнти з хорошим наслідком мають достовірно менші показники як абсолютних параметрів (сistolічний, діастолічний, середньодинамічний тиск та їх максимальні значення і розмір розмаху), так і показники, що характеризують індивідуальну варіативність (стандартне

відхилення та коефіцієнти варіації). Винятком є показник розмаху діастолічного тиску (ДАТ max-min), який достовірно не відрізняється в двох групах. Цей параметр належить до сукупності показників саме діастолічного тиску, і на прикладі попередніх таблиць можна зробити припущення, що механізми, які відповідають за регуляцію систолічного та діастолічного тисків, є дещо різними, в тому числі і за швидкістю реагування на ту чи іншу патологічну ситуацію, тривалістю ефекту, що розвивається і можливістю до адаптації. Це може виявляти різницю між центральною вегетативною регуляцією (систолічний тиск) та гормональними і місцевими (ендотеліальна функція чи дисфункція) механізмами (діастолічний тиск), які переважно відповідальні за конкретну презентацію параметра та його стійкість, варіативність тощо.

Такий самий аналіз проведено щодо впливу усереднених групових параметрів артеріального тиску на кінцеву оцінку результату інсульту, але для показників в період від 72 годин до моменту виписування з стаціонару (табл. 4.5). Аналіз проведений для всієї групи пацієнтів, без поділу на типи інсульту ( $n = 478$ ). Середній показник систолічного артеріального тиску вже не має прогностичного впливу на характер наслідку інсульту ( $p = 0,1887$ ), як і середній показник діастолічного артеріального тиску ( $p = 0,5371$ ), на відміну від такого для періоду перших 72 годин.

Натомість інші показники систолічного тиску (максимальні значення, розмах коливань, середні показники стандартного відхилення та коефіцієнт варіативності) продовжують впливати на оцінку кінцевого результату в період 90 днів після катастрофи. Водночас, середні показники діастолічного тиску та стандартного відхилення теж не мають відповідного впливу на наслідки, хоча коефіцієнт варіативності все ж у цей період трохи більше в групі пацієнтів з незадовільним наслідком ( $p = 0,0340$ ). Усереднений показник середньо-динамічного тиску та показник його варіативності теж не відрізняються достовірно в двох групах за віддаленим результатом інсульту. Можливо, неоднозначність результатів зумовлена неоднорідністю групи



аналізу – поєднанням впливів ішемічного та геморагічного інсультів, які можуть мати неоднакові механізми регуляції в різні періоди перебігу.

Таблиця 4.5

**Порівняння середньо-групових параметрів артеріального тиску в період від 72 годин до моменту виписування для всієї групи хворих (n = 478) залежно від функціонального наслідку інсульту**

Параметри артеріального тиску	Загалом	3-місячний функціональний вихід		
		хороший n = 227	Поганий n = 251	рівень p
САТ середній	133,70±13,61	132,84±14,00	134,48±13,23	<u>0,1887</u>
САТ макс.	164,51±26,55	161,70±27,76	167,05±25,18	0,0276
САТ макс-мін	53,76±27,66	50,31±27,85	56,87±27,17	0,0095
САТ sd	12,78±4,83	12,08±4,78	13,42±4,79	0,0094
САТ cv	9,48±3,21	8,99±3,13	9,93±3,23	0,0013
ДАТсередній	80,60±6,57	80,41±6,81	80,78±6,35	<u>0,5371</u>
ДАТмакс.	98,67±12,51	97,36±13,31	99,85±11,64	0,0296
ДАТмакс-мін	33,69±13,85	31,52±14,03	35,66±13,41	0,0010
ДАТ sd	8,52±2,21	8,31±2,36	8,70±2,05	<u>0,0538</u>
ДАТ cv	10,56±2,57	10,30±2,66	10,80±2,48	0,0340
СДАТ середн.	98,20±9,09	97,68±9,89	98,66±8,30	<u>0,2397</u>
СДАТ max	119,83±17,40	117,76±17,06	121,70±17,52	0,0133
СДАТmax-min	38,99±19,00	36,13±18,42	41,58±19,18	0,0017
СДАТ sd	9,08±3,26	8,71±3,32	9,42±3,18	0,0174
СДАТ cv	9,27±3,92	8,99±4,69	9,52±3,06	<u>0,1405</u>

Загалом, можна зробити висновок, що предикторна сила показників артеріального тиску щодо віддалених наслідків інсульту очевидно більша в період перших 72 годин (найгостріший період інсульту) порівняно з подальшим перебігом (гострий період). Для перевірки цього припущення ми порівняли результати в більш однорідній (за механізмами) групі хворих – з

ішемічним інсультом. В таблиці 4.6 показані відношення показників артеріального тиску в перші 72 години спостереження та віддаленого наслідку інсульту, а в таблиці 4.7 – ті ж відношення, але для періоду від 72 годин до виписування зі стаціонару. Очевидно, що в найгостріший період захворювання показники артеріального тиску високо достовірно більші в групі з поганою оцінкою наслідків інсульту. Винятком знову є тільки показники діастолічного артеріального тиску – розмах (ДАТ макс-мін) та коефіцієнт варіативності (ДАТ cv). Ще раз підтверджується різниця в механізмах регуляції систолічного та діастолічного артеріального тисків.

Таблиця 4.6

**Порівняння параметрів артеріального тиску (перші 72 години) залежно від функціонального наслідку інсульту, оціненого в період 3 місяців (для хворих з ішемічним інсультом, n = 420 )**

Параметри артеріального тиску	Загалом	3-місячний функціональний вихід		
		Хороший	Поганий	рівень p
1	2	3	4	5
САТ середній	140,40±14,74	136,31±14,59	144,42±13,78	0,0000
САТ макс.	176,04±24,47	168,9±21,75	183,04±25,01	0,0000
САТ макс-мін	61,66±23,09	56,84±20,86	66,39±24,21	0,0000
САТ sd	14,77±5,20	13,41±4,44	16,10±5,54	0,0000
САТ cv	10,48±3,40	9,86±3,15	11,10±3,54	0,0002
ДАТсередній	84,55±7,82	83,56±7,87	85,53±7,65	0,0096
ДАТмакс.	104,56±12,16	102,91±11,58	106,18±12,53	0,0057
ДАТмакс-мін	36,42±11,83	35,46±10,90	37,36±12,64	<u>0,1000</u>
ДАТ sd	9,12±2,55	8,77±2,27	9,47±2,76	0,0048
ДАТ cv	10,81±2,88	10,53±2,64	11,08±3,09	<u>0,0507</u>
СДАТ середн.	103,27±9,63	101,31±9,90	105,20±8,97	0,0000
СДАТ max	127,18±16,37	123,67±13,88	130,63±17,86	0,0000

Продовження таблиці 4.6

СДАТ <sub>max-min</sub>	42,62±16,08	40,09±12,30	45,11±18,78	0,0013
СДАТ sd	10,19±4,11	9,42±2,73	10,94±5,01	0,0001
СДАТ cv	9,86±3,90	9,33±2,66	10,38±4,76	0,0056

Таблиця 4.7

**Порівняння середньо-групових показників артеріального тиску в період від 72 годин до виписуванні з стаціонару (72+) для хворих з ішемічним інсультом залежно від оцінки функціонального наслідку на 90-й день**

Параметри артеріального тиску	Загалом n = 420	3-місячний функціональний вихід		
		Хороший n = 208	поганий n = 212	рівень p
САТ середній	133,02±13,37	132,52±14,06	133,50±12,66	<u>0,4531</u>
САТ макс.	162,93±25,88	160,63±27,01	165,19±24,58	<u>0,0710</u>
САТ макс-мін	52,29±26,77	49,38±26,76	55,14±26,53	0,0273
САТ sd	12,62±4,80	11,95±4,71	13,27±4,82	0,0048
САТ cv	9,41±3,23	8,91±3,09	9,89±3,29	0,0018
ДАТ середній	80,24±6,49	80,23±6,75	80,25±6,24	<u>0,9749</u>
ДАТ макс.	98,02±12,40	97,10±13,13	98,92±11,61	<u>0,1329</u>
ДАТ макс-мін	33,21±13,79	31,30±13,67	35,09±13,67	0,0047
ДАТ sd	8,47±2,23	8,29±2,36	8,63±2,09	<u>0,1186</u>
ДАТ cv	10,55±2,62	10,31±2,67	10,79±2,56	<u>0,0607</u>
СДАТ середн.	97,84±8,58	97,73±9,17	97,94±7,97	<u>0,8022</u>
СДАТ max	118,89±17,26	117,17±16,52	120,58±17,83	0,0428
СДАТ <sub>max-min</sub>	38,15±18,65	35,46±17,17	40,80±19,68	0,0032
СДАТ sd	8,97±3,18	8,58±3,05	9,34±3,27	0,0142
СДАТ cv	9,12±3,01	8,71±2,78	9,51±3,17	0,0063

Упродовж гострого періоду перебігу (72+) і систолічний, і діастолічний усереднений артеріальний тиск вже не мають достовірних відмінностей у двох групах хворих, розділених за результатом оцінки наслідків мозкової катастрофи. Так само, як і максимальні значення обох показників. Достовірними залишаються відмінності розмахів тиску (САТ макс-мін та ДАТ макс-мін), стандартне відхилення та коефіцієнт варіативності систолічного артеріального тиску, але не діастолічного. Ці результати вплинули, зрештою, і на параметри середньодинамічного тиску, зокрема на усереднений показник (СДАТ середн.). Цікаво, що показники варіативності демонструють достовірну різницю між групами. Можна припустити, що з часом вплив показників артеріального тиску на наслідки інсульту поступово знижується, але впродовж госпітального часу спостереження залишається дієвим фактором для прогнозу.

Терапевтична стратегія може впливати на показники перебігу МІ. Особливо, якщо мова йде про радикальне втручання в перші години розвитку патологічного процесу – тромболітичну терапію. Реперфузія, що настає в певному відсотку випадків тромболізису, може подіяти, в тому числі і на регуляторні механізми артеріального тиску, що відповідно позначиться на відношенні параметрів тиску до кінцевого наслідку інсульту. Як було продемонстровано вище, найбільш потужний вплив параметри артеріального тиску мають у період перших 72 годин. Тому ми вивчали різницю між групами з різним типом втручання саме в цей період спостереження. У таблиці 4.8 продемонстровані усереднені показники параметрів артеріального тиску в групі хворих, яким не проводилось тромболітичне лікування. Група розділена на підгрупи за кінцевою оцінкою наслідків інсульту (оцінка на 90-й день захворювання).

**Порівняння параметрів артеріального тиску (перші 72 години) залежно від функціонального наслідку інсульту, оціненого в період 3 місяців (для хворих з ішемічним інсультом, яким не проводилась тромболітична терапія, n = 200)**

Параметри артеріального тиску	Загалом	3-місячний функціональний вихід		
		Хороший n = 82	поганий n = 118	рівень p
САТ середній	140,73±14,45	137,02±14,23	143,31±14,10	0,0023
САТ макс.	177,20±24,41	170,24±23,40	182,03±24,02	0,0007
САТ макс-мін	61,75±22,39	55,91±20,29	65,81±22,96	0,0019
САТ sd	15,78±5,32	14,26±4,68	16,84±5,49	0,0006
САТ cv	11,19±3,54	10,41±3,32	11,74±3,61	0,0088
ДАТсередній	83,63±6,78	82,65±6,99	84,32±6,57	<u>0,0876</u>
ДАТмакс.	103,40±11,01	101,89±11,05	104,45±10,92	<u>0,1062</u>
ДАТмакс-мін	35,93±10,49	36,10±10,63	35,81±10,44	<u>0,8481</u>
ДАТ sd	9,42±2,40	9,18±2,15	9,59±2,56	<u>0,2363</u>
ДАТ cv	11,30±2,89	11,15±2,63	11,40±3,07	<u>0,5492</u>
СДАТ середн.	102,83±9,12	101,05±9,63	104,06±8,58	0,0214
СДАТ max	127,18±16,71	123,66±14,35	129,62±17,82	0,0127
СДАТmax-min	42,90±17,51	39,71±12,31	45,12±20,11	0,0313
СДАТ sd	10,85±4,84	9,89±2,70	11,52±5,81	0,0189
СДАТ cv	10,57±4,76	9,83±2,75	11,08±5,71	<u>0,0675</u>

У цілому, група з стандартним веденням та лікуванням ішемічного інсульту (згідно з затвердженим лікувальним закладі протоколом, що відповідає чинним стандартам та міжнародним консенсусним документам) практично відображає маюнок, продемонстрований для загальної групи хворих з інсультом та групи пацієнтів з ішемічним інсультом. Достовірно вищі показники систолічного артеріального тиску виявились у хворих, результат

лікування яких кваліфіковано як поганий. Натомість, показники стану та перебігу діастолічного тиску демонструють відсутність достовірної різниці, а, отже, можуть розглядатись як такі, що не мають особливого впливу на віддалені наслідки. Природно, що характеристики середньодинамічного тиску займають проміжне положення, зберігаючи, все ж таки тенденцію до впливу на результат. Привертає до себе увагу той факт, що коефіцієнти варіативності показників тиску доволі високі в цій підгрупі. Цікавим є те, що варіативність діастолічного тиску стійко висока, поза залежністю від кінцевих наслідків.

У таблиці 4.9 представлений такий самий аналіз, але для сукупності хворих, яким проводилась тромболітична терапія згідно з клінічними показами. За розміром ця група зіставна з попередньою, що дає можливість робити відповідні порівняння та висновки.

У цій підгрупі очевидно виявляється вплив параметрів тиску на наслідки і особливо це стосується систолічного тиску. Однак коефіцієнт варіативності (CAT cv), незважаючи на очевидні відмінності, не продемонстрував статистичної сили. Разом з тим, порівнюючи абсолютні величини усереднених коефіцієнтів варіації у хворих з тромболітичною терапією і у хворих на конвенційному лікуванні, можна помітити менше «напруження» варіативних рядів при застосуванні системного тромболілізу. Беручи до уваги, що відсоток пацієнтів з результатом інсульту, оціненим як «добрий», достовірно вище в групі хворих, що піддавались системному тромболілізу (57,3% проти 41%, ВШ = 1,929, 95% ДІ – 1,308 – 2,844,  $p < 0,05$ ), можна зробити висновок про більш чіткий вплив параметрів тиску на кінцевий результат інсульту у разі застосування такого типу терапії. Чинники такого результату можуть бути доволі різноманітними та складними, однак рання реканалізація заблокованої судини та зменшення розмірів «пенумбри», вірогідно, за рахунок збереження більшої частки мозкової тканини повертає мозок в цілому до іншого спектру реакцій і поведінка артеріального тиску проявляє себе в прогностичному сенсі значно чіткіше.

Таблиця 4.9

**Порівняння параметрів артеріального тиску (перші 72 години) залежно від функціонального наслідку інсульту, оціненого в період 3 місяців (для хворих з ішемічним інсультом, яким проводилась тромболітична терапія, n = 220)**

Параметри артеріального тиску	Загалом	3-місячний функціональний вихід		
		Хороший n = 126	поганий n = 94	рівень p
САТ середній	140,10±15,02	135,84±14,85	145,82±13,31	0,0000
САТ макс.	174,98±24,54	168,02±20,66	184,31±26,28	0,0000
САТ макс-мін	61,58±23,76	57,44±21,28	67,13±25,80	0,0026
САТ sd	13,85±4,92	12,86±4,20	15,17±5,49	0,0005
САТ cv	9,84±3,14	9,50±3,00	10,30±3,29	<u>0,0618</u>
ДАТсередній	85,39±8,59	84,15±8,37	87,05±8,63	0,0128
ДАТмакс.	105,61±13,06	103,57±11,91	108,35±14,05	0,0069
ДАТмакс-мін	36,87±12,94	35,05±11,09	39,31±14,79	0,0154
ДАТ sd	8,85±2,65	8,51±2,31	9,31±3,01	0,0267
ДАТ cv	10,36±2,81	10,13±2,58	10,67±3,08	<u>0,1591</u>
СДАТ середн.	103,68±10,06	101,49±10,10	106,62±9,28	0,0002
СДАТ max	127,19±16,10	123,68±13,63	131,90±17,93	0,0001
СДАТmax-min	42,37±14,70	40,34±12,34	45,09±17,07	0,0174
СДАТ sd	9,58±3,19	9,11±2,71	10,21±3,67	0,0112
СДАТ cv	9,22±2,76	9,01±2,57	9,50±2,99	<u>0,1936</u>

При достовірній різниці практично всіх показників артеріального тиску в тромболітичній підгрупі, включаючи і усереднені показники стандартних відхилень (теж параметр варіативності), всі три коефіцієнта варіативності виявились недостовірними в своїй різниці. Пояснення може лежати в площині методології обчислення коефіцієнтів варіації або в тому, що саме варіативність артеріального тиску при успішній терапії нормалізується

швидко, вже в межах перших 72 годин захворювання, і це є додатковим предиктором кращого відновлення функцій після мозкової катастрофи.

Для порівняння впливу параметрів артеріального тиску на віддалені наслідки інсульту в групі геморагічного інсульту ми наводимо дані, обраховані для двох клінічних періодів – перші 72 години та наступний за ним гострий період – від 72 годин і до моменту виписування з стаціонару (таблиці 4.10 та 4.11).

Таблиця 4.10

**Порівняння параметрів артеріального тиску (перші 72 години) залежно від функціонального наслідку інсульту, оціненого в період 3 місяців (для хворих з геморагічним інсультом, n = 58)**

Параметри артеріального тиску	Загалом	3-місячний функціональний вихід		
		Хороший n = 19	поганий n = 39	рівень p
САТ середній	148,65±16,77	149,39±14,06	148,29±18,11	<u>0,8163</u>
САТ макс.	189,31±25,45	190,79±24,90	188,59±26,00	<u>0,7603</u>
САТ макс-мін	69,31±24,43	67,11±26,53	70,38±23,63	<u>0,6365</u>
САТ sd	17,06±5,20	16,33±5,90	17,41±4,87	<u>0,4630</u>
САТ cv	11,48±3,31	10,92±3,80	11,76±3,06	<u>0,3691</u>
ДАТсередній	87,68±8,26	89,49±7,98	86,80±8,35	<u>0,3202</u>
ДАТмакс.	110,26±12,15	110,53±11,77	110,13±12,49	<u>0,9076</u>
ДАТмакс-мін	39,40±14,08	38,68±12,89	39,74±14,78	<u>0,7906</u>
ДАТ sd	10,48±2,78	10,23±2,65	10,59±2,87	<u>0,6478</u>
ДАТ cv	12,00±3,14	11,45±2,83	12,27±3,28	<u>0,3550</u>
СДАТ середн.	108,22±10,96	110,26±10,76	107,23±11,05	<u>0,3272</u>
СДАТ max	135,85±15,67	137,69±15,79	134,96±15,74	<u>0,5382</u>
СДАТmax-min	51,29±21,49	50,64±25,47	51,60±19,62	<u>0,8448</u>
СДАТ sd	11,94±3,94	12,07±5,28	11,88±3,17	<u>0,8649</u>
СДАТ cv	11,02±3,25	10,84±4,04	11,11±2,85	<u>0,7697</u>



Таблиця 4.11

**Порівняння параметрів артеріального тиску (в період від 72 годин до виписки, 72+) залежно від функціонального наслідку інсульту, оціненого на 90-й день захворювання (для хворих з геморагічним інсультом, n = 58)**

Параметри артеріального тиску	3-місячний функціональний вихід			
	Загалом	Хороший	Поганий	рівень p
САТ середній	138,65±14,45	136,33±13,13	139,79±15,08	<u>0,3968</u>
САТ макс.	175,95±28,68	173,42±33,58	177,18±26,35	<u>0,6434</u>
САТ макс-мін	64,40±31,68	60,53±37,15	66,28±28,99	<u>0,5213</u>
САТ sd	13,98±4,87	13,51±5,49	14,20±4,59	<u>0,6165</u>
САТ cv	10,00±3,07	9,79±3,51	10,10±2,87	<u>0,7213</u>
ДАТ середній	83,23±6,56	82,35±7,31	83,66±6,22	<u>0,4803</u>
ДАТ макс.	103,36±12,40	100,26±15,32	104,87±10,61	<u>0,1865</u>
ДАТ макс-мін	37,16±13,93	33,95±17,76	38,72±11,57	<u>0,2239</u>
ДАТ sd	8,88±2,04	8,51±2,49	9,06±1,79	<u>0,5067</u>
ДАТ cv	10,64±2,21	10,25±2,60	10,84±2,00	<u>0,3442</u>
СДАТ середн.	100,79±11,95	97,09±16,11	102,59±9,00	<u>0,1003</u>
СДАТ max	126,63±17,03	124,27±21,62	127,78±14,47	<u>0,4661</u>
СДАТ max-min	45,06±20,54	43,51±28,46	45,81±15,73	<u>0,6854</u>
СДАТ sd	9,92±3,75	10,15±5,41	9,82±2,69	<u>0,7564</u>
СДАТ cv	10,35±7,81	12,03±13,30	9,54±2,36	<u>0,2579</u>

Цікавими видаються окремі тенденції, хоча і не підтверджені статистично, а саме: показники систолічного (середнього по групах), максимального систолічного та діастолічного тиску є дещо вищими в групі з хорошими наслідками інсульту, порівняно з поганими. Ця тенденція протилежна тій, що раніше спостерігалась в групі ішемічного інсульту. Хоча показники варіативності, на відміну від номінальних, менші в групі з

добрими наслідками (недостовірно). Це стосується тільки найгострішого періоду – перших 72 годин.

В цілому ж, за малих розмірів вибірки, вірогідно, для геморагічного інсульту не вдалося продемонструвати якихось впливів змін тиску на результати інсульту та лікування.

#### **4.2 Аналіз ризиків негативного віддаленого наслідку інсульту залежно від параметрів артеріального тиску в гострому та підгострому періодах захворювання**

Наступним кроком вивчення відносин параметрів артеріального тиску в гострому та підгострому періодах МІ була оцінка ризиків негативного (поганого) наслідку мозкової катастрофи, який вимірювався за балом модифікованої шкали Rankin (mRS, 0 – 6 балів) на момент 3 місяців від початку симптомів. Як вказувалось в обґрунтуванні дизайну дослідження (розділ 2), нами використовувалась адаптована дихотомізація наслідку (добрий – поганий) залежно від висхідної тяжкості клінічного дефіциту (шкала NIHSS). По кожному з параметрів артеріального тиску, що вивчались, визначались нижній та верхній квартилі і ризики негативного наслідку вираховувались окремо для цих двох квартилів. В таблицях 4.12–4.14 показані квартильні параметри розподілу по кожному показнику артеріального тиску, які вивчалися у пацієнтів з ішемічним інсультом. Виходячи з припущення, що артеріальний тиск стабілізується самостійно в межах, в середньому, 3 діб, ми розбили показники на 2 періоди – перші 72 години, період від 72 годин до виписування (72+) та проаналізували сукупні дані за весь період госпіталізації (total). Аналогічний аналіз для групи геморагічного інсульту не проводився з огляду на відносно невелику численність пацієнтів, що увійшла до дослідження.

Таблиця 4.12

**Квартильні характеристики основних параметрів артеріального тиску  
при ішемічному інсульті в перші 72 години захворювання (n = 420)**

Параметр	□ □ □	Нижній квартіль	Верхній квартіль	Міжкварт. розмах
САТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст	140,40 □ 14,74	129,60	151,47	21,88
Ст. відхилення САТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст	14,77 □ 5,20	10,90	17,52	6,62
CV САТ <sub>72</sub> години	10,48 □ 3,40	8,01	12,24	4,23
САТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст max	176,04 □ 24,47	160,0	190,0	30,0
САТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст min-max	61,66 □ 23,09	45,00	72,50	27,50
ДАТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст	84,55 □ 7,22	79,29	88,77	9,47
Ст. відхилення ДАТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст	9,12 □ 2,55	7,42	10,56	3,13
CV ДАТ <sub>72</sub> години	10,81 □ 2,88	8,92	12,51	3,59
ДАТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст max	104,56 □ 12,16	100,0	110,0	10,00
ДАТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст min-max	36,42 □ 11,83	30,00	40,00	10,00
СДАТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст	103,27 □ 9,63	96,38	109,64	13,26
Ст. відхилення СДАТ <sub>72</sub> год., мм.рт.ст	10,19 □ 4,11	7,76	11,86	4,10
CV СДАТ <sub>72</sub> години	9,86 □ 3,90	7,67	11,43	3,76
СДАТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст max	127,18 □ 16,37	116,67	135,00	18,33
СДАТ <sub>72</sub> години, мм.рт.ст min- max	42,62 □ 16,08	33,33	50,00	16,57

З таблиць видно, що як усереднені дані, так і границі нижнього та верхнього кварталів і міжквартільні розмахи відрізняються для кожного діапазону виміру показників артеріального тиску. Це відображає, за нашим припущенням, різницю в складних патофізіологічних механізмах регуляції артеріального тиску, що проявляються в той чи інший періоди перебігу МІ.

**Квартильні характеристики основних параметрів артеріального тиску  
при ішемічному інсульті в період від 72 годин до виписування (72+)  
(n = 420)**

Параметр	□ □ □	Нижній квартіль	Верхній квартіль	Міжкварт. Розмах
САТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст	133,02 □ 13,37	123,23	141,60	18,37
Ст. відхилення САТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст	12,62 □ 4,80	9,11	15,44	6,33
CV САТ <sub>72+</sub> години	9,41 □ 3,23	7,07	11,38	4,30
САТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст max	162,93 □ 25,88	145,00	180,00	35,00
САТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст min- max	52,29 □ 26,77	30,00	70,00	40,00
ДАТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст	80,24 □ 6,49	76,25	83,96	7,71
Ст. відхилення ДАТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст	8,47 □ 2,23	7,22	9,77	2,55
CV ДАТ <sub>72+</sub> години	10,55 □ 2,62	9,04	12,11	3,07
ДАТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст max	98,02 □ 12,40	90,00	102,50	12,50
ДАТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст min- max	33,21 □ 13,79	25,00	40,00	15,00
СДАТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст	97,84 □ 8,58	91,81	102,78	10,97
Ст. відхилення СДАТ <sub>72+</sub> , мм.рт.ст	8,97 □ 3,18	6,86	10,77	3,91
CV СДАТ <sub>72+</sub> години	9,12 □ 3,01	7,12	10,71	3,59
СДАТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст max	118,89 □ 17,26	106,67	130,00	23,33
СДАТ <sub>72+</sub> години, мм.рт.ст min- max	38,15 □ 18,65	26,67	50,00	23,33

Розподіл показників кожного параметру є нормальним, але дозволяє оцінити вплив його на наслідки інсульту окремо для незначних коливань та значних відхилень і, таким чином, переконатись у важливому прогностичному значенні показника, вибрати ті з них, на які слід звертати

особливу увагу під час клінічного спостереження за хворим та, можливо, динамічно впливати на нього з метою запобігання ускладненням перебігу та наслідків періоду спостереження.

Таблиця 4.14

**Квартильні характеристики основних параметрів артеріального тиску  
при ішемічному інсульті за весь період перебування в стаціонарі  
(n = 420)**

Параметр	□ □ □	Нижній квартіль	Верхній квартіль	Міжкварт. Розмах
САТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст	136,50 □ 13,67	126,84	146,03	19,18
Ст. відхилення САТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст	15,50 □ 4,73	11,73	18,30	6,57
CV САТ <sub>total</sub>	11,31 □ 3,09	9,08	13,23	4,14
САТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст max	181,15 □ 26,92	160,00	200,00	40,00
САТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст min-max	74,46 □ 26,93	55,00	90,00	35,00
ДАТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст	82,05 □ 6,69	77,68	85,85	8,17
Ст. відхилення ДАТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст	9,57 □ 2,05	8,19	10,74	2,55
CV ДАТ <sub>total</sub>	11,68 □ 2,35	10,03	13,06	3,03
ДАТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст max	106,89 □ 13,17	100,00	112,50	12,50
ДАТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст min-max	43,89 □ 13,30	35,00	50,00	15,00
СДАТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст	100,27 □ 8,71	94,49	106,43	11,93
Ст. відхилення СДАТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст	10,69 □ 3,09	8,50	12,42	3,92
CV СДАТ <sub>total</sub>	10,61 □ 2,81	8,57	12,05	3,48
СДАТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст max	130,63 □ 19,01	119,17	140,00	20,83
СДАТ <sub>total</sub> , мм.рт.ст min-max	52,38 □ 19,23	40,00	63,33	23,33

В таблиці 4.15 показано порівняння частот випадків негативного (поганого) наслідку інсульту для періоду перших 72 годин в нижньому (I) та

верхньому (IV) квартилях при оцінці наслідку на 90-й день захворювання та відносний ризик і відношення шансів отримати такий результат.

Таблиця 4.15

**Частоти, відношення шансів та відносний ризик поганого наслідку інсульту при оцінці на 90-й день захворювання для верхніх квартилів показників артеріального тиску в період перших 72 годин госпіталізації у хворих на ішемічний інсульт (n = 420)**

Параметр	Поганий наслідок, %		Відношення шансів (95% ДІ)	Відносний ризик (95% ДІ)	P
	I квар-тіль	IV квар-тіль			
1	2	3	4	5	6
CAT <sub>72</sub>	30,5%	66,7%	4,56 (2,55-8,16)	2,188 (1,590–3,009)	0,0000
CAT <sub>72</sub> ст.відхил.	37,1%	66,7%	3,385 (1,920 - 5,966)	1,795 (1,352-2,382)	0,0000
CAT <sub>72</sub> CV	41%	65,7%	2,764 (1,578 - 4,838)	1,605 (1,227 - 2,098)	0,0002
CAT <sub>72</sub> max	35%	68,5%	4,031 (2,427 - 6,690)	1,956 (1,517 - 2,522)	0,0000
CAT <sub>72</sub> min-max	39,8%	61%	2,359 (1,370 – 4,063)	1,531 (1,164 - 2,012)	0,0020
ДАТ <sub>72</sub>	41%	55,2%	1,779 (1,030 - 3,075)	1,349 (1,012 - 1,797)	0,0407
ДАТ <sub>72</sub> ст.відхил.	47,6%	61%	1,717 (0,993 – 2,970)	1,280 (0,995 - 1,647)	0,0526
ДАТ <sub>72</sub> CV	47,6%	57,1%	1,467 (0,851 – 2,527)	1,200 (0,925 - 1,557)	0,1696
ДАТ <sub>72</sub> max	44,3%	58%	1,730 (1,163 – 2,5720)	1,307 (1,079 - 1,583)	0,0065
ДАТ <sub>72</sub> min-max	45,9%	53,9%	1,381 (0,931 – 2,048)	1,175 (0,964 - 1,434)	0,1114

Продовження таблиці 4.15

1	2	3	4	5	6
СДАТ <sub>72</sub> CV	48,6%	61,9%	1,721 (0,993 – 2,980)	1,275 (0,995 - 1,632)	0,0540
СДАТ <sub>72</sub> max	35,6%	65,1%	3,375 (1,949 – 5,844)	1,829 (1,382 - 2,420)	0,0000
СДАТ <sub>72</sub> min-max	45,6%	59,8%	1,774 (1,032 – 3,048)	1,311 (1,011 - 1,700)	0,0383

Ці статистичні показники мають приблизно однаковий сенс у розумінні відмінностей і можуть застосовуватися при порівнянні незалежних груп, якими є квартильні підгрупи загальної кількості хворих.

В перші 72 години спостереження при ішемічному інсульті більшість показників артеріального тиску демонструє пряму залежність більшого розміру (верхній квартиль) і ризику чи шансу поганої оцінки наслідків інсульту, за винятком стандартного відхилення та коефіцієнта варіативності діастолічного тиску і розмаху (min-max) діастолічного тиску. При цьому відмінності у рівні ризиків та шансів високо достовірні.

Таблиця 4.16

**Частоти, відношення шансів та відносний ризик поганого наслідку інсульту при оцінці на 90-й день захворювання для верхніх квартилів показників артеріального тиску в період від перших 72 годин госпіталізації до виписування (72+) у хворих на ішемічний інсульт (n = 420)**

Параметр	Поганий наслідок, %		Відношення шансів (95% ДІ)	Відносний ризик (95% ДІ)	p
	I квар- тіль	IV квар- тіль			
1	2	3	4	5	6
САТ <sub>72+</sub>	46,7%	50,9%	0,84 (0,49 – 1,45)	1,092 (0,828 – 1,440)	0,5424
САТ <sub>72+</sub> ст.відхил.	41,9%	56,7%	1,818 (1,050 – 3,146)	1,354 (1,022 – 1,793)	0,0335

Продовження таблиці 4.16

1	2	3	4	5	6
САТ <sub>72+</sub> CV	40%	63,5%	2,605 (1,491 – 4,553)	1,587 (1,204 – 2,091)	0,0008
САТ <sub>72+</sub> max	41,8%	55,3%	1,720 (1,023 – 2,892)	1,322 (1,007 – 1,735)	0,0407
САТ <sub>72+</sub> min-max	40,7%	59,1%	2,367 (1,374 – 4,078)	1,452 (1,106 – 1,904)	0,0065
ДАТ <sub>72+</sub>	49,1%	49,5%	1,018 (0,595 – 1,742)	1,009 (0,769 – 1,325)	0,9535
ДАТ <sub>72+</sub> ст.відхил.	41,9%	54,7%	1,675 (0,972 – 2,888)	1,306 (0,983 – 1,735)	0,0642
ДАТ <sub>72+</sub> CV	39%	52,8%	1,748 (1,012 – 3,021)	1,353 (1,003 – 1,825)	0,0456
ДАТ <sub>72+</sub> max	44,4%	57,1%	1,667 (1,021 – 2,721)	1,276 (1,016 – 1,627)	0,0414
ДАТ <sub>72+</sub> min-max	38,4%	59,4%	2,343 (1,446 – 3,795)	1,546 (1,195 – 2,000)	0,0006
СДАТ <sub>72+</sub>	48,2%	50%	1,077 (0,628 – 1,846)	1,038 (0,789 – 1,366)	0,7935
СДАТ <sub>72+</sub> ст.відхил.	34,6%	58,5%	2,662 (1,552 – 4,655)	1,690 (1,241 – 2,302)	0,0006
СДАТ <sub>72+</sub> CV	37,3%	56,2%	2,160 (1,238 – 3,769)	1,508 (1,114 – 2,043)	0,0070
СДАТ <sub>72+</sub> max	42,5%	55,5%	1,683 (1,006 – 2,816)	1,304 (1,003 – 1,696)	0,0470
СДАТ <sub>72+</sub> min-max	35,9%	56,6%	2,331 (1,380 – 3,938)	1,578 (1,189 – 2,094)	0,0016

Натомість, в період після 72 годин (і до моменту виписування) показники систолічного, діастолічного та середньо-динамічного тисків вже не мають достовірного прогностичного впливу на кінцевий результат, хоча показники варіативності продовжують попередню тенденцію.



**Частоти, відношення шансів та відносний ризик поганого наслідку інсульту при оцінці на 90-й день захворювання для верхніх квартилів показників артеріального тиску за весь період госпіталізації у хворих на ішемічний інсульт (n = 420)**

Параметр	Поганий наслідок, %		Відношення шансів (95% ДІ)	Відносний ризик (95% ДІ)	P
	I квартиль	IV квартиль			
1	2	3	4	5	6
CAT <sub>total</sub>	42,9%	53,3%	1,524 (0,884 – 2,626)	1,244 (0,937 – 1,654)	0,1330
CAT <sub>total</sub> ст.ВІДХИЛ.	38,1%	54,3%	1,930 (1,113 – 3,345)	1,425 (1,055 – 1,924)	0,0195
CAT <sub>total</sub> CV	40%	59,6%	2,214 (1,274 – 3,850)	1,490 (1,123 – 1,977)	0,0051
CAT <sub>total</sub> max	44,7%	55,8%	1,563 (0,942 – 2,593)	1,249 (0,970 – 1,608)	0,0849
CAT <sub>total</sub> min-max	35,9%	61,6%	2,865 (1,699 – 4,829)	1,716 (1,298 – 2,268)	0,0001
ДАТ <sub>total</sub>	46,2%	49,1%	1,120 (0,653 – 1,921)	1,061 (0,800 – 1,408)	0,6729
ДАТ <sub>total</sub> ст.ВІДХИЛ.	42,5%	54,7%	1,638 (0,952 – 2,819)	1,289 (0,973 – 1,708)	0,0770
ДАТ <sub>total</sub> CV	44,8%	55,2%	1,523 (0,884 – 2,624)	1,234 (0,939 – 1,622)	0,1333
ДАТ <sub>total</sub> max	45,8%	50,5%	1,208 (0,753 – 1,937)	1,103 (0,866 – 1,405)	0,4350
ДАТ <sub>total</sub> min-max	40,5%	57,8%	2,011 (1,252 – 3,230)	1,473 (1,149 – 1,887)	0,0039
СДАТ <sub>total</sub>	41,9%	50%	1,386 (0,803 – 2,393)	1,193 (0,887 – 1,604)	0,2414
СДАТ <sub>total</sub> ст.ВІДХИЛ.	40%	59,4%	2,250 (1,295 – 3,908)	1,500 (1,132 – 1,988)	0,0053

Продовження таблиці 4.17

1	2	3	4	5	6
СДАТ <sub>total</sub> CV	38,1%	59,3%	2,364 (1,364 – 4,097)	1,556 (1,164 – 2,078)	0,0017
СДАТ <sub>total</sub> max	40%	55,2%	1,848 (1,092 – 3,128)	1,249 (1,040 – 1,831)	0,0225
СДАТ <sub>total</sub> min-max	42,4%	57,9%	1,874 (1,103 – 3,183)	1,367 (1,049 – 1,783)	0,0211

При аналізі за весь період спостереження можна більш чи менш впевнено твердити, що коефіцієнти варіативності систолічного артеріального тиску та середньо-динамічного тиску (і відповідно – стандартні відхилення) продовжують підтверджувати досить стабільно вплив на кінцевий результат МІ. Показники ж варіативності діастолічного тиску менш стійко впливають на наслідок, в основному в період перших 72 годин, а формальні, номінальні показники мають прогностичне значення тільки в найгострішому періоді.

#### Висновки за розділом 4

Отже, можна стверджувати, що наведені результати впливу показників артеріального тиску, в тому числі і його варіабельність у різні проміжки спостереження, проаналізовані в різних методологічних підходах, достовірно підтверджують їхній самостійний вплив на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки інсульту, повинні враховуватись під час спостереження за хворими, є маркером вірогідного негативного прогнозу та можуть бути об'єктом терапевтичного втручання.

Результати цього розділу представлені в 1 статті, що входить до видань, оговорених Дак МОН України та в 1 тезах: [ 4, 7]

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Одним з найстаріших питань у веденні хворих з гострим інсультом і найбільш контроверсійних, незважаючи на півстоліття досліджень, є менеджмент підвищеного артеріального тиску впродовж перебігу найгострішого та гострого періоду мозкової катастрофи [43]. Автори цитованої оглядової роботи вдаються до літературної алюзії, щоб позначити проблему, перефразуючи одвічне Гамлетове питання: «Лікувати чи не лікувати: ось у чому залишається питання» (ToTreatorNottoTreat: ThatIsStilltheQuestion). Проблема поставлена майже 30 років тому [93, 179, 214] і досі не має остаточної відповіді. Частина суперечностей підтримується різноспрямованими даними, базованими на патофізіології чи епідеміології, а частина – на вадах та слабкостях великих рандомізованих досліджень, які не в змозі забезпечити остаточну відповідь. Існують суттєві докази на користь того, що підвищений артеріальний тиск у гострому періоді асоціюється з поганими наслідками ішемічного інсульту – чи це ранній повторний епізод, чи смерть або залежність [118, 181]. Аналогічно, високий артеріальний тиск пов'язаний з експансією гематоми при внутрішньомозковому крововиливі [139] та з поганим кінцевим наслідком інсульту [205].

Прямий висновок з цих епідеміологічних досліджень вказує на необхідність знижувати високий тиск при інсульті, але патофізіологічні міркування, що базуються на уявленні про порушення механізмів авторегуляції церебрального кровотоку, вказують на те, що зниження тиску призведе до зменшення перфузії тканини мозку, а відтак – до збільшення зони ішемії та гіршого наслідку інсульту [100, 112, 142].

Існує багато чинників підвищення артеріального тиску при інсульті, включаючи попередню гіпертензію, гостру нейроендокринну стимуляцію, що реалізується через ренін-ангіотензін-альдостеронову систему, симпатичну нервову систему, кортикотропін-кортизолову систему, рефлекс Кушінга (через підвищення внутрішньочерепного тиску), а також стрес, пов'язаний з моментом госпіталізації, супутнім больовим синдромом (наприклад,

затримка сечі) тощо [54, 55]. Ці фактори потребують утручань і формують багатоцільову терапію.

Проведені численні великі та обмеженого обсягу дослідження, що мали на меті вивчення ефектів різноманітних препаратів на перебіг артеріального тиску і їхній вплив на наслідки інсульту та порівнювали активне зниження тиску з невтручанням або з веденням пацієнтів згідно з вимогами та рекомендаціями поточних клінічних керівництв [29, 30, 33, 42, 77, 86, 100, 105, 138, 154, 208, 209], в цілому залишають статус невизначеності.

Тому все більший інтерес викликають можливості отримати інформацію не від номінальних параметрів артеріального тиску в гострому періоді інсульту, а з оцінки його поведінки впродовж цього відрізка часу – з оцінки варіативності тиску. В останній час цьому показнику стали приділяти увагу як самостійному, незалежному від номінальних значень одноразових вимірів. Предикторна роль варіативності тиску при інсульті у відношенні наслідків процесу вже доволі обґрунтована [60, 87, 202], але дослідження з таким акцентом продовжують плануватися та виконуватися [68, 126, 173, 178]. Зважаючи на це, нами обрана відповідна мета та завдання дослідження, з намаганням не тільки дослідити показники варіативності артеріального тиску в гострому періоді інсульту в умовах реальної клінічної практики, але й розглянути ці процеси в більш широкому контексті впливу різних клінічних факторів на кінцевий результат, з особливим акцентом на оцінку стану через 3 місяці після початку симптомів. Саме така оцінка результату постулюється як стандарт не тільки в масштабних клінічних контрольованих дослідженнях, але і в якості рутинного інструменту контролю якості надання допомоги [64, 162].

Слід звернути увагу на репрезентативність групи, що досліджувалась. Вона включала послідовних пацієнтів з різними видами (ішемічний, геморагічний паренхіматозний) та підтипами інсульту (критерії TOAST), широкий віковий та статевий спектр, що відображають популяційні показники. В цій ситуації можна розраховувати, що вплив випадкових факторів, які можуть зміщувати результати є рівномірним і не перетвориться

на систематичну помилку. В цьому дослідженні перевага надана ішемічному інсульту, тому що він посідає домінуюче місце в групі (87,9%) і висновки щодо геморагічного інсульту ( $n = 58$ ) об'єктивно мають меншу статистичну підтримку.

В третьому розділі роботи проаналізовано вплив різноманітних клініко-демографічних факторів, що звичайно фіксуються у хворих на інсульт, на перебіг госпітального періоду, безпосередні та віддалені його наслідки. Статевий фактор майже не впливав на ускладненість чи сприятливість перебігу, а от стосовно результатів виявилось, що чоловіча стать є предиктором меншого ризику для оцінки безпосереднього ( $BP = 0,822$ ; 95% ДІ –  $0,719 - 0,939$ ,  $p < 0,05$ ) та віддаленого результатів ( $BP = 0,703$ ; 95% ДІ –  $0,582 - 0,849$ ,  $p < 0,05$ ). Зниження відносного ризику становило для останнього 0,297.

Вплив більш старшого віку хворих, що потрапили до відділення з гострим інсультом, на очікування ускладненого перебігу, гірших наслідків хвороби, природно, виправдався [123]. Шанси ускладненого перебігу для старших 60 років, порівняно з молодшим віком збільшуються більш ніж у 1,5 рази ( $1,77$  ; 95% ДІ –  $1,17 - 2,65$ ,  $F = 0,00666$ ,  $\chi^2 = 7,53$ , різниця достовірна). З позицій відношення шансів (ВШ) старший вік має майже подвійний шанс на негативну оцінку наслідків інсульту на 90-й день:  $ВШ = 2,342$  (95% ДІ –  $1,555 - 3,527$ ,  $p < 0,001$ ). Такі дані можна пояснювати хоча б з точки зору коморбідності соматичної патології – з віком загальна тенденція накопичувати хронічні захворювання є відомою. Тому і аналіз за окремими, суттєвими видами патології (цукровий діабет, доказові прояви ішемічної хвороби серця) і в цілому за наявності коморбідності дає приблизно однакові результати за всіма трьома показниками – достовірне збільшення рівнів відносних ризиків у межах 1,3-1,6 разів.

Натомість, наявність фібриляція передсердь, шкідливих звичок та попереднього анамнезу перенесеного інсульту не виявили достовірного впливу на перебіг та результати лікування в досліджуваній групі ( $p > 0,05$ ). Можливі пояснення надані по ходу описання цих матеріалів, але важливо те,

яким факторам слід надавати особливу увагу стосовно прогнозу, а якими не треба пояснювати факти поганих наслідків лікування.

Дещо парадоксальними виглядають дані впливу часу госпіталізації пацієнтів від моменту початку симптомів: більш швидка госпіталізація начебто збільшує ризики ускладненого перебігу ( $BP = 1,201$ , 95% ДІ –  $1,016 - 1,419$ ,  $p < 0,05$ ). Але вже при аналізі безпосереднього результату ризики негативного зменшуються для тих, хто раніше піддається інтенсивному обстеженню, лікуванню та догляду ( $BP = 0,820$ , 95% ДІ –  $0,719 - 0,934$ ,  $p < 0,05$ ). Ще очевидніше це для віддаленого результату:  $BP = 0,721$  (95% ДІ –  $0,600 - 0,868$ ,  $p < 0,05$ ). Далі буде показано і вплив тромболітичної терапії, шанси на яку отримують тільки пацієнти, госпіталізовані в межах «терапевтичного вікна» (4,5 години).

Підвищена вага тіла демонструє тенденцію до кращої переносимості мозкової катастрофи, але не підтверджену статистично. Аналогічно, на рівні тенденції, проявляється негативний вплив гіпертонічного анамнезу. В останньому випадку слід зауважити, що ми оперували лише дихотомічним показником (позитивний такий анамнез чи ні), не деталізуючи характер, перебіг, ефективність чи комплаєнтність призначеної гіпотензивної терапії. Тому висновок за цими даними не може бути точним, враховуючи недостатність якісних індивідуальних даних.

Очевидний вплив демонструють показники тяжкості клінічної оцінки інсульту на початку захворювання: для тих, хто мав оцінку за шкалою NIHSS більшу за 12 балів (середня тяжкість та тяжкий інсульт) відносні ризики ускладненого перебігу становили  $2,030$  (95% ДІ –  $1,690 - 2,440$ ,  $p < 0,05$ ), майже вдвічі гірші, ніж у хворих з оцінкою менше за 12 балів. Також достовірно більші відносні ризики були і для негативної оцінки безпосередніх ( $BP = 1,237$ , 95% ДІ –  $1,075 - 1,424$ ,  $p < 0,05$ ) та віддалених наслідків інсульту, на 90-й день захворювання ( $BP = 1,566$ , 95% ДІ –  $1,566 - 1,922$ ,  $p < 0,05$ ). Одночасно, слід відзначити і вплив темпу відновлення функцій упродовж відносно короткого перебування пацієнтів у відділенні гострого інсульту. Хворі з меншим темпом відновлення ( $< 30\%$  за

порівняльною оцінкою за NIHSS) мали достовірно більший відносний ризик ускладненого перебігу ( $BP = 1,446$ , 95% ДІ –  $1,246 - 1,678$ ,  $p < 0,05$ ), майже удвічі менші шанси на позитивну оцінку безпосереднього результату лікування ( $BP = 1,991$ , 95% ДІ –  $1,728 - 2,234$ ,  $p < 0,05$ ) та втричі більший ризик негативної оцінки віддаленого результату, на 90-й день від початку захворювання ( $BP = 3,024$ , 95% ДІ –  $2,425 - 3,771$ ,  $p < 0,05$ ). Перспективи та прогноз мають враховувати не тільки первинну оцінку тяжкості інсульту, але й наявний темп відновлення неврологічного дефіциту.

Особливо цікавими є дані оцінки когнітивної функції після інсульту, зважаючи на те, що загальноприйняті шкали оцінки функціональних спроможностей пацієнтів в значно більшій мірі орієнтовані на когнітивну функцію, ніж на очевидний моторний дефіцит (модифікована шкала Ренкіна, наприклад) [82, 134, 191]. Пацієнти з діапазоном оцінок  $< 28$  балів за скринінговою шкалою MMSE мали більш ніж удвічі більший відносний ризик потрапляння в категорію ускладненого перебігу гострої фази захворювання ( $BP = 2,851$ , 95% ДІ –  $1,764 - 4,610$ ,  $p < 0,05$ ). З цього може випливати і протилежне твердження про причинно-наслідковий зв'язок: хворі, які характеризувались ускладненим перебігом гострого періоду, мають більші ризики отримати знижені оцінки когнітивного стану при виписуванні з стаціонару (!). При загальній оцінці безпосереднього результату лікування ця група хворих мала удвічі більші ризики негативного, незадовільного результату ( $BP = 2,070$ , 95% ДІ –  $1,430 - 2,995$ ,  $p < 0,05$ ). І, головне, такий саме наслідок був при оцінці віддалених результатів, через 3 місяці ( $BP = 2,753$ , 95% ДІ –  $1,610 - 4,709$ ,  $p < 0,05$ ). Порівняння ж підгрупи з очевидно зниженою когнітивною функцією ( $< 20$  балів MMSE) з нормально функціонуючими пацієнтами очевидно підтвердило отримані результати, а наявна тенденція до зростання ризиків у більш глибоко постраждалих когнітивно хворих переконливо говорить на користь значення цієї функції для пацієнтів – загальної якості життя, спроможності до відновлення, активної участі в реабілітаційному процесі тощо. Відповідно, для оцінки періоду перебігу  $BP = 3,425$ , 95% ДІ –  $2,121 - 5,530$ ,  $p < 0,05$ , для оцінки

ризиків незадовільного безпосереднього наслідку інсульту –  $BP = 2,388$ , 95% ДІ –  $1,652 - 3,454$ ,  $p < 0,05$ , а ризик для цієї підгрупи поганого віддаленого наслідку виражався  $BP = 3,498$ , 95% ДІ –  $2,047 - 5,975$ ,  $p < 0,05$ . При цьому чутливість цих результатів коливалась в межах  $0,906 - 0,950$ , а специфічність вираховувалась в діапазоні  $0,261 - 0,488$ .

Локалізація вогнища, на відміну від його розмірів (оцінка за NIHSS) практично як окремий незалежний фактор не має достовірного впливу на перебіг та наслідки інсульту. Для хворих з лівопівкульною локалізацією, порівняно з право-півкульною, відповідно:  $BP = 1,103$ , 95% ДІ –  $0,941 - 1,293$ ,  $p > 0,05$  (для оцінки перебігу),  $BP = 0,984$ , 95% ДІ –  $0,853 - 1,133$ ,  $p > 0,05$  (для безпосереднього результату) і  $BP = 1,042$ , 95% ДІ –  $0,852 - 1,274$ ,  $p > 0,05$  (для результату на 90-й день).

Відносні ризики для пацієнтів з тими чи іншими ознаками стенозу судин порівняно з тими, що мали нормальні показники позамозкового кровотоку, за даними дуплексного сканування магістальних судин шиї, становили:  $BP = 1,209$ , 95% ДІ –  $0,989 - 1,477$ ,  $p > 0,05$  (для перебігу);  $BP = 1,374$ , 95% ДІ –  $1,128 - 1,673$ ,  $p < 0,05$  (для безпосереднього результату і  $BP = 1,423$ , 95% ДІ –  $1,095 - 1,848$ ,  $p < 0,05$  (для віддаленого результату; в останньому випадку чутливість тесту складала  $0,764$  і специфічність –  $0,372$ ). Якщо ж порівнювати відповідні показники в групі хворих з діагностованою екстракраніальною оклюзією та з нормальними даними доплерівського дослідження, то результат збільшення відносних ризиків стає достовірним, хоча і може розцінюватись як помірний за виразністю. Відповідно,  $BP = 1,412$ , 95% ДІ –  $1,053 - 1,893$ ,  $p < 0,05$  (для перебігу);  $BP = 1,663$ , 95% ДІ –  $1,303 - 2,122$ ,  $p < 0,05$  (для безпосереднього результату і  $BP = 1,530$ , 95% ДІ –  $1,020 - 2,293$ ,  $p < 0,05$  (для віддаленого результату; в останньому випадку чутливість тесту складала  $0,259$  і специфічність –  $0,866$ ).

Найбільш важливими та цікавими є результати оцінки впливу застосування тромболітичної терапії в досліджуваній групі. Потрібно зауважити, що середня оцінка тяжкості інсульту при госпіталізації була достовірно більша в групі тромболітичної терапії ( $15,75 \pm 4,61$  бали NIHSS



проти  $10,31 \pm 5,67$ ,  $p = 0,0004$ ) і, вірогідно, тому відрізнялись і деякі клінічні показники в двох групах (табл. 3.2). Але розмах відновлення неврологічного дефіциту вже за термін госпіталізації був достовірно вищим в групі активної терапії ( $7,06 \pm 4,07$  бали проти  $2,34 \pm 3,10$ ,  $p = 0,0004$ ) та вдвічі – втричі більшим. Порівняння зниження бальних оцінок NIHSS у відсотковому значенні теж підтверджує ефективність лікування, що досягається в короткі строки госпіталізації ( $48,38 \pm 29,41\%$  проти  $24,94 \pm 29,23\%$ ,  $p = 0,0004$ ).

Перебіг госпітального періоду оцінювався як ускладнений в 142 випадках в групі тромболітичної терапії (64,5%) та в 112 (56%) випадках в групі конвенційного лікування. Відносний ризик негативної оцінки перебігу періоду госпітального лікування для групи тромболітичної терапії був 1,193 (95% ДІ – 1,023 – 1,392,  $p < 0,05$ ). Розраховане відповідно відношення шансів становило в цьому випадку 1,582 (95% ДІ - 1,065 – 2, 351,  $p < 0,05$ ). Це відповідає продемонстрованій різниці у тяжкості неврологічного дефіциту на момент госпіталізації до лікарні. Однак оцінка безпосередніх результатів госпітального періоду лікування за відносним дихотомічним критерієм демонструє, що пацієнти, які отримали тромболітичну терапію, мали знижені відносні ризики бути оціненими негативно: ВР = 0,823 (95% ДІ – 0,718 – 0, 942,  $p < 0,05$ ). Розраховані відношення шансів становили: ВШ = 0,551 (95% ДІ - 0,364 – 0,834,  $p < 0,05$ ). Так, при оцінці отриманого результату відновлення на 90-й день в групі тромболілізу відносні ризики негативного результату становили 0,724 (95% ДІ – 0,598 – 0,877,  $p < 0,05$ ) та відношення шансів - 0,518 (0,352 – 0,764,  $p < 0,05$ ). Таким чином, незважаючи на очевидну більшу початкову тяжкість інсульту, безпосередні та віддалені наслідки достовірно кращі при вчасному застосуванні активної системної тромболітичної терапії при ішемічному інсульті. Цей фактор має значний позитивний вплив у прогностичному відношенні для пацієнтів і наші дані підтверджують правильність вибору такої терапії.

Аналіз патерну артеріального тиску демонструє такі результати: перші цифри тиску, з якими у разі розвитку інсульту стикаються свідки, лікарі невідкладної «швидкої допомоги» чи лікарі спеціалізованого інсультного

відділення при госпіталізації хворого є, в середньогруповому вимірі, більшими при геморагічному, ніж при ішемічному інсульті ( $p = 0,0000$ , табл. 4.1). Чи можна орієнтуватись на ці дані для суто клінічних завдань диференційної діагностики? Вважаємо, що ні, бо інтер-індивідуальний розмах показників є великим і в кожному конкретному випадку отримані цифри ні про що не свідчать, хоча наші дані підтверджують і чинні в літературі положення [126]. Важливою, на нашу думку, є достовірна різниця усереднених показників тиску в перші 72 години захворювання (госпіталізації) і в наступний період, до моменту виписування (для загальної групи і для пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультом – таблиці 4.2 та 4.3). Тобто, загальна тенденція поступової нормалізації тиску (швидше – зниження) підтверджується, як і теза про те, що підвищений артеріальний тиск є реакцією на мозкову катастрофу, але аж ніяк не безпосереднім чинником інсульту, незалежно від його типу чи характеру.

Якщо оцінювати усереднений по групі артеріальний тиск з точки зору доброго чи поганого віддаленого наслідку інсульту, то в перші 72 години (табл. 4.4) ті пацієнти, що мали добрий вихід, характеризуються достовірно меншими середньогруповими показниками (загальна група хворих). Показники варіативності систолічного, діастолічного та середньодинамічного тисків так саме достовірно підтримують цю тенденцію. При порівнянні ж впливу показників періоду 72+ на функціональний результат через 3 місяці з'ясовується, що номінальні рівні систолічного, діастолічного та середньодинамічного тисків вже не мають такого предикторного зв'язку, хоча показники варіативності все ж мають значення, вірогідно – незалежне.

У групі пацієнтів з ішемічним інсультом ця тенденція повторюється навіть більш чітко (табл. 4.6 та 4.7). Очевидно падає з часом предикторна сила як номінальних показників тиску, так і показників, що характеризують варіативність. Можна припустити, що за варіативність тиску (здебільшого – систолічного) відповідають окремі механізми, пік активності яких припадає на перші 72 години захворювання.

Порівняння двох груп хворих з ішемічним інсультом за типом обраної терапії та кінцевим результатом лікування (90-й день) стосовно поведінки артеріального тиску показує (табл. 4.8 та 4.9), що в обох випадках і номінальні, і варіативні показники мають предикторні можливості. Але у випадку застосування тромболітичної терапії показники саме варіативності систолічного та діастолічного тиску (САТ cv та ДАТ cv) не демонструють достовірних відмінностей навіть в період перших 72 годин, показовий у всіх інших відношеннях. Це ще раз підтверджує, на нашу думку, самостійність механізму варіативності тиску, незалежність його від номінальних рівнів тиску, тому що раннє втручання, реперфузія (хоча і не в усіх випадках, безумовно) потужно впливає саме на ці процеси.

При геморагічному інсульті нам не вдалось отримати різниці практично за всіма показниками тиску, що вивчалися щодо статусу кінцевих наслідків через 3 місяці (табл. 4.10 та 4.11). Це стосується як періоду перших 72 годин, так і наступного періоду спостереження під час перебування у стаціонарі. Можна навіть звернути увагу на незначну тенденцію більших номінальних показників в групі з добрим виходом, але головна причина такого результату, як нам здається, криється в недостатній кількості спостережень і неможливості статистично підтвердити зміни та відмінності. Ми спеціально не вдавалися до інших статистичних методів, щоб не порушувати правила порівняння в різних групах. Натомість, останнє дослідження Meeks J.R. зі співавт. (2019) [126] незаперечно підтверджує вплив високої варіативності артеріального тиску на наслідки геморагічного інсульту (смертність чи важка інвалідизація до 90-го дня). Група досліджуваних становила 566 випадків і автори підкреслюють незалежні відносини високої варіативності тиску з похилим віком, жіночою статтю та високими показниками тиску при госпіталізації.

Нарешті, ми вдалися до методики аналізу впливу параметрів артеріального тиску на наслідки інсульту, виходячи з поділу групи на квартилі: за кожним окремим показником виділили групи хворих з нижнім діапазоном (нижній квартиль) і верхнім (верхній квартиль). Це дозволяє більш

чітко зрозуміти, який порівняльний вплив на ризики мають більш високі показники порівняно з більш низькими, сформулювати за цим принципом достатньо однорідні групи.

У перші 72 години спостереження при ішемічному інсульті більшість показників артеріального тиску демонструє пряму залежність більшого розміру (верхній квартиль) і ризику чи шансу поганої оцінки наслідків інсульту, за винятком стандартного відхилення та коефіцієнта варіативності діастолічного тиску і розмаху (min-max) діастолічного тиску. При цьому відмінності у рівні ризиків та шансів високо достовірні.

Натомість, в період після 72 годин (і до моменту виписування) показники систолічного, діастолічного та середньо-динамічного тисків вже не мають достовірного прогностичного впливу на кінцевий результат, хоча показники варіативності продовжують попередню тенденцію.

При аналізі за весь період спостереження можна більш чи менш впевнено стверджувати, що коефіцієнти варіативності систолічного артеріального тиску та середньо-динамічного тиску (і відповідно – стандартні відхилення) продовжують засвідчувати досить стабільно вплив на кінцевий результат інсульту. Показники ж варіативності діастолічного тиску менш стійко впливають на наслідок, в основному в період перших 72 годин, а формальні, номінальні показники мають прогностичне значення тільки в найгострішому періоді. Ці дані, на наш погляд, є дуже важливими для розуміння динаміки артеріального тиску при інсульті, складових його для подальшої оцінки перспектив та визначення цілей для втручання з урахуванням незалежності окремих механізмів і їх потенційного впливу на результати всього процесу відновлення порушених функцій.

Порівнюючи отримані нами результати з даними інших дослідників, ми зацентрували увагу на важливість методологічного моменту. Достатня кількість публікацій, як це продемонстровано в розділі 1, присвячена феномену варіативності артеріального тиску при інсульті і навіть її впливу на наслідки (найчастіше – на 90-й день оцінки). Однак у різних роботах застосовуються дещо відмінні підходи з точки зору часових періодів оцінки

варіативності, застосуванні параметрів варіативності та «кінцевих точок» результату. Наприклад, в роботі Chung J.W. зі співав. (2015) [59] на достатньо репрезентативному матеріалі (1161 пацієнт з ішемічним інсультом) продемонстровано, що всі показники варіабельності артеріального тиску, обчислені за період перших 72 годин госпіталізації, лінійно корелювали з раннім неврологічним погіршенням, незалежно від інших потенціальних клінічних факторів та середніх значень артеріального тиску. Методологічно дослідження відповідає застосованим нами критеріям (72-годинний період вимірів, сукупність параметрів варіабельності), але кінцевою точкою дослідження обране тільки раннє неврологічне погіршення. Це збігається, в цілому, з отриманими нами даними в частині «ускладненого» чи «неускладненого» перебігу госпітального періоду, хоча ми включали в ці поняття дещо ширший контекст – соматичні ускладнення, в тому числі. Нажаль, кінцевий результат (90-й день) авторами не був оцінений.

В роботі Stead L.G. зі співавт. (2006) [183] оцінювався ризик смерті до 90-го дня у хворих з ішемічним інсультом на основі виміру варіативності в перші 3 години від госпіталізації до лікарні і підтверджено позитивну предикторну силу великих розмахів як систолічного, так і діастолічного тиску (цей показник обраний, як міра варіативності). Аналогічно, в ґрунтовному аналізі дослідження INTERACT2 Lisa Manning зі співавт. (2014) [121] оцінювали віддалені наслідки геморагічного інсульту залежно від варіативності тиску в найгострішому та гострому періодах (5 вимірів в перші 24 години та 12 протягом 2–7 доби). Навіть при такому, доволі грубому підході до частоти вимірів (зумовлено протоколом багатоцентрового дослідження) знайдено достовірну предикторну потужність високої варіативності тиску стосовно до негативного результату захворювання. Цікаво, що як і в нашому випадку, підтвердження результату та спрямування тенденцій досягнуто порівнянням даних за верхніми квантілями, порівняно з нижніми. Нещодавно результати в подібній групі хворих підтверджені Jean P.J. зі співав. (2018) [104]. Мультиваріативний аналіз включав і перелік клініко-демографічних факторів, які продемонстрували свій незалежний

внесок у прогноз (вік, час до госпіталізації, артеріальна гіпертонія, цукровий діабет тощо). Важливо, що автори вказують на відсутність впливу паління, рівня глюкози, холестерину та інших біохімічних параметрів. При розгляді впливу сукупності факторів на прогноз захворювання можливо уявити цілісну картину ризиків та відокремити найбільш важливі чи найбільш загрозливі комбінації [114].

Такий самий методологічний підхід було застосовано Коґґ. зі співав. (2010) [112] для доказу суттєвого впливу варіабельності тиску на розвиток геморагічної трансформації при ішемічному інсульті (8,8% пацієнтів з групи 792 хворих). Всі параметри тиску та його варіативності були категоризовані за квартілями і продемонстрували незалежний від інших клінічних параметрів вплив на ризики геморагічної трансформації. Цікаво, що ефекти варіабельності не відрізнялись залежно від застосування тромболітичної терапії. У нашому дослідженні показано очевидне зниження предикторного ефекту варіативності тиску у хворих групи тромболітичної терапії, але стосовно до наслідків (віддалених, 90-й день). Вплив на ризики геморагічної трансформації нами не вивчався (низький відсоток феномену в досліджуваній групі).

Спеціально предикторні властивості варіабельності артеріального тиску стосовно шансів поганого наслідку в період 3 місяців та ризику зростання обсягу ішемічного ураження у реканалізованих хворих вивчалися при застосуванні процедури тромболізу Delgado-MederosR. зі співав. (2008) [66]. У якості виміру варіативності використовувався показник стандартного відхилення. Показаний, як і за нашими даними, незалежний вплив варіативності на ризик негативного виходу з інсульту. Підкреслюється, що ризик збільшення обсягу ураження мозку, за даними дифузозваженого зображення при магніто-резонансному дослідженні, стосується тільки тих пацієнтів, у яких ультразвуковими методами доведено отримання реканалізації тромбованої судини. Попри методологічні відмінності, загальний тренд прогностичного впливу високих рівнів варіабельності тиску на негативні наслідки збігається з отриманими нами даними.

Дві роботи, на наш погляд, в найбільшій мірі методологічно збігаються з нашим дослідженням. По-перше, це дослідження KangJ. зі співав. (2012) [107], яке, до певної міри, можна вважати прототипом нашого дослідження, хоча воно носило ретроспективний характер та концентрувалось виключно на дослідженні показників артеріального тиску та варіабельності. Суттєвою відмінністю слід вважати методику збору даних про тиск: при кваліфікації періодів інсульту на гострий (перші 72 години) та підгострий (від 72 годин до виписування), збір даних про тиск відбувався тільки в підгострий період, після стабілізації клінічного стану пацієнта. Це дещо звужує період оцінки та, фактично, виключає дослідження впливу змін тиску в гострому періоді. Ми ж розширили періоди оцінки, порівнюючи предикторні впливи змін, варіативності та усереднених параметрів артеріального тиску на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки. В усьому іншому аналіз даних майже не відрізнявся від того, що обраний в нашому дослідженні. В результаті отримані нами дані практично збігаються як в усереднених вимірах, так і за оцінками за кварталями розподілу щодо кожного параметру (для підгострого періоду). Цікаво, що для цього періоду збіглися оцінки зменшення або відсутності впливу параметрів діастолічного тиску, порівняно з систолічним. Для гострого періоду прогностичне значення обох параметрів, як показано в нашому дослідженні, майже однакове. Ми вважаємо це суттєвим доповненням загальної картини уявлень про дію фактору підвищеної варіабельності тиску на кінцевий результат, значимість цього фактору на різних стадіях перебігу. Це позначає і акценти в можливій терапії, втручанні в негативні механізми для загального покращення наслідків інсульту.

Автори використовували дихотомічний поділ оцінки віддаленого результату за шкалою NIHSS, в залежності від базової важкості інсульту, як описано в розділі 2.2. Ми також вважаємо цей підхід більш коректним, зважаючи на сенс шкали оцінки загальних спроможностей (mRS), коли не можна порівнювати напряду наслідки легких, середньої тяжкості та тяжких інсультів.

Найбільш цікавим недавнім підтвердженням наших результатів та загального тренду оцінки ризиків негативних наслідків є дослідження SkafidaA. (2018) [178], в якому аналізувався вплив різних клінічних факторів гострого періоду при ішемічному інсульті. Серед інших важливих обраних предикторів (температура, рівень глюкози, їх динаміка) достовірним впливом на смертність протягом 3 місяців та поганий функціональний наслідок ( $mRS > 2$ ) відмічена варіабельність артеріального тиску (як систолічного, так і діастолічного), яка увійшла компонентом у мультиваріативні моделі прогнозу ризиків. При цьому, варіабельність тиску визнана незалежним від інших фактором. Таким чином, ще раз підтверджена актуальність дослідження різних сторін перебігу артеріального тиску при інсульті не тільки як наслідкового феномену при мозковій катастрофі, але й як самостійного «гравця» у формуванні процесів, що позначають майбутнє відновлення, ризики негативних результатів тощо.

У висновку, можна стверджувати, що мета проведеного дослідження досягнута: підвищення точності діагностики у вигляді аналізу поведінки артеріального тиску, виміру його варіативності дозволило визначити прогностичний потенціал показників щодо ризиків негативних наслідків інсульту. До того ж, комплексний аналіз сукупності клініко-демографічних факторів, які включали і показники динаміки та варіативності артеріального тиску, що передбачалось основними завданнями дослідження, продемонстрував багатовимірні та незалежні прогностичні впливи різноманітних факторів на перебіг та наслідки інсульту. Доведений значний позитивний потенціал застосування тромболітичної терапії при ішемічному інсульті, який певним чином може нівелювати негативні впливи варіабельності артеріального тиску на перебіг та наслідки інсульту.



## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення наукової задачі щодо впливу на перебіг гострого періоду МІ, його безпосередні та віддалені наслідки зміни та варіабельність артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту. Отримані нові наукові підтвердження прогностичного впливу низки клініко-демографічних факторів на наслідки інсульту, а також обґрунтовано достовірний вплив та суттєву прогностичну цінність показників варіабельності артеріального тиску, особливо – в найгострішому періоді, на ступінь відновлення неврологічного дефіциту та функціональні спроможності хворих після перенесеного інсульту. В умовах реальної клінічної практики обґрунтовано ефективність застосування системної тромболітичної терапії у хворих з ішемічним інсультом у межах вікна «теоретичних можливостей» 0 – 4,5 годин.

1. Достовірний вплив ( $p < 0,05$ ) на ризики ускладненого перебігу інсульту в гострому, госпітальному періоді мають такі фактори: вік (старший за 60 років) ( $BP = 1,256$ ), анамнез ІХС ( $BP = 1,389$ ), наявні фібриляція передсердь ( $BP = 1,287$ ), хронічні коморбідні соматичні захворювання ( $BP = 1,326$ ), ранній (до 4,5 годин) термін госпіталізації ( $BP = 1,201$ ), оцінка тяжкості інсульту за шкалою NIHSS – більше 12 балів ( $BP = 2,030$ ), оцінка тяжкості неврологічного залишкового дефіциту в кінці лікування –  $NIHSS > 12$  балів ( $BP = 1,960$ ), малий обсяг регресу неврологічного дефіциту –  $< 30\%$  ( $BP = 1,446$ ), знижена  $< 28$  балів за шкалою MMSE оцінка когнітивної функції під час виписування зі стаціонару ( $BP = 2,851$ ) та, особливо, очевидно знижена когнітивна спроможність ( $< 20$  балів за MMSE) –  $BP = 3,425$ , наявна оклюзія магістральної судини за даними доплерографічного дослідження ( $BP = 1,412$ ). Не впливають суттєво ( $p > 0,05$ ) фактори: стать (для чоловічої статі  $BP = 0,870$ ), цукровий діабет ( $BP = 1,089$ ), шкідливі звички ( $BP = 0,959$ ), анамнез попередніх інсультів ( $BP = 1,080$ ), індекс маси тіла ( $BP = 0,919$ ), анамнез гіпертонічної хвороби ( $BP = 1,108$ ), локалізація (латералізація) вогнища ураження ( $BP = 1,103$ ), ознаки стенозувального

процесу в магістральних судинах голови (BP – 1,209).

2. Для негативної оцінки безпосередніх наслідків інсульту достовірні ( $p < 0,05$ ) відносні ризики мали такі клініко-демографічні фактори: чоловіча стать (зниження ризику) – BP = 0,822, вік старший за 60 років (BP = 1,288), позитивний анамнез ІХС (BP = 1,616), цукровий діабет (BP = 1,209), хронічні коморбідні захворювання (BP = 1,497), рання госпіталізація (BP = 0,820), оцінка за шкалою NIHSS  $> 12$  балів при госпіталізації (BP = 1,237), резидуальний неврологічний дефіцит  $> 12$  балів NIHSS при виписуванні (BP = 1,696), низький ( $< 30\%$ ) обсяг зворотної динаміки неврологічного дефіциту впродовж госпіталізації (BP = 1,991), когнітивний післяінсультний дефіцит (BP = 2,070) і особливо клінічно очевидний дефіцит –  $< 20$  балів за MMSE (BP = 2,388), ознаки стенозувального процесу у магістральних судинах голови (BP = 2,388) чи наявність повної оклюзії однієї судини (BP = 1,663). Не мали суттєвого впливу ( $p > 0,05$ ) на безпосередні наслідки інсульту фактори анамнезу попередніх інсультів (BP = 1,114), наявна фібриляція передсердь (BP = 1,005), ожиріння (BP = 0,877), анамнез артеріальної гіпертонії (BP = 1,137), локалізація вогнища інсульту у мозку (BP = 0,984).

3. Для оцінки і дані дозволили середньовіддаленого результату інсульту (90-й день) фактор чоловічої статі виявився позитивним (BP = 0,703; 95% ДІ – 0,582 – 0,849,  $p < 0,05$ ; зниження BP становило 0,297), як і рання (до 4,5 годин) госпіталізація BP = 0,721 (95% ДІ – 0,600 – 0,868,  $p < 0,05$ ). Але інші мали негативне прогностичне значення ( $p < 0,05$ ): старший ( $> 60$  років) вік (BP = 1,564) / ВШ = 2,342), анамнез ІХС (BP = 1,601), цукровий діабет (BP = 1,317), хронічні коморбідні захворювання (BP = 1,452), тяжкість інсульту ( $> 12$  балів NIHSS) при госпіталізації (BP = 1,566) та виписуванні (резидуальна) (BP = 2,348), низький темп та рівень ( $< 30\%$ ) госпітального відновлення (BP = 3,024), когнітивний дефіцит, встановлений при виписуванні (BP = 3,024) та, особливо – клінічно очевидний (BP = 3,498), ознаки стенозувального процесу судин шиї (BP = 1,423) або оклюзія однієї судини (BP = 1,530) та небажані медичні події в період після виписування і до оцінки на 90-й день (BP = 3,211; чутливість – 0,608, специфічність –

0,962). Не мали достовірного ( $p > 0,05$ ) впливу: мерехтіння передсердь (BP = 1,130, історія попередніх інсультів (BP = 1,168), ожиріння (BP = 0,859), анамнез гіпертонічної хвороби (BP = 1,239), локалізація вогнища (BP = 1,042), шкідливі звички (BP = 0,863).

4. Незважаючи на те, що пацієнти, яким застосовано процедуру тромболізуу мали достовірно більш тяжкі форми ураження ( $15,75 \pm 4,61$  бали проти  $10,31 \pm 5,67$ ,  $p = 0,0004$ ) і на момент виписування різниця в оцінці зберігалася – в середньому по групах ( $10,87 \pm 8,41$  бали проти  $7,97 \pm 5,45$ ,  $p = 0,0000$ ), розмах відновлення неврологічного дефіциту вже за термін госпіталізації був достовірно вищим в групі активної терапії ( $7,06 \pm 4,07$  бали проти  $2,34 \pm 3,10$ ,  $p = 0,0004$ ). Оцінка безпосередніх результатів лікування демонструє, що пацієнти, які отримали тромболітичну терапію, мали менші відносні ризики ( $p < 0,05$ ) бути оціненими негативно: BP = 0,823. Відношення шансів на користь тромболітичної терапії становили 0,551. Так само, при оцінці отриманого результату відновлення на 90-й день в групі тромболізуу BP негативного результату становили 0,724, та ВШ – 0,518.

5. При геморагічному інсульті перші зафіксовані цифри систолічного, діастолічного та середньодинамічного тиску достовірно вищі, ніж при ішемічному ( $p < 0,001$ ). В перші 72 години госпітального спостереження всі параметри АТ при гострому інсульті, включаючи середні, максимальні значення, розмахи та коефіцієнти варіативності, достовірно вищі, ніж в подальшому періоді перебування в стаціонарі ( $p < 0,001$ ). Позитивна оцінка віддалених наслідків інсульту достовірно пов'язана з більш низькими показниками артеріального тиску в перші 72 години як в змішаній групі хворих, так і при ішемічному інсульті ( $p < 0,001$ ). Прогностична значущість показників падає в період спостереження після 72 годин, особливо для діастолічного тиску ( $p > 0,05$ ). Залежність номінальних показників артеріального тиску і наслідків інсульту зберігається як для пацієнтів з традиційною терапією (за винятком впливу показників діастолічного тиску), так і для хворих, що піддавались тромболітичному лікуванню (більш чітко для періоду перших 72 годин). При геморагічному інсульті прогностичного

впливу показників артеріального тиску на віддалений результат встановити не вдалося.

6. Відношення шансів та відносний ризик поганого наслідку ішемічного інсульту при оцінці на 90-й день захворювання для верхніх квартилів показників АТ порівняно з нижніми (перші 72 годин госпіталізації) підтверджують достовірний вплив на результат: САТ<sub>72</sub> – ВШ = 4,56 (2,55 - 8,16), ВР = 2,188 (1,590 – 3,009),  $p = 0,0000$ ; САТ<sub>72</sub> CV – ВШ = 3,385 (1,920 - 5,966), ВР = 1,795 (1,352 - 2,382),  $p = 0,0002$ ; САТ<sub>72</sub> max - 4,031 (2,427 - 6,690), ВР = 1,956 (1,517 - 2,522),  $p = 0,0000$ ; САТ<sub>72</sub> min-max - ВШ = 2,359 (1,370 – 4,063), ВР = 1,531 (1,164 – 2,012),  $p = 0,0020$ ; ДАТ<sub>72</sub> – ВШ = 1,779 (1,030 - 3,075), ВР = 1,349 (1,012 – 1,797),  $p = 0,0407$ . Але показники варіативності діастолічного тиску (ДАТ<sub>72</sub> ст.відхил., ДАТ<sub>72</sub> CV, ДАТ<sub>72</sub> min-max) не демонструють достовірного впливу ( $p > 0,05$ ) на вірогідність позитивного чи негативного результатів інсульту.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Згідно отриманих даних, групу ризику з ускладненим перебігом гострого, госпітального періоду мозкового інсульту складають пацієнти, старші за 60 років, у яких є в анамнезі ІХС, фібриляція передсердь, хронічні коморбідні соматичні захворювання, ранній (до 4,5 годин) термін госпіталізації, оцінка тяжкості інсульту за шкалою NIHSS при вступі у відділення більше 12 балів, оцінка тяжкості неврологічного залишкового дефіциту в кінці лікування – NIHSS > 12 балів, малий обсяг регресу неврологічного дефіциту – <30%, знижена <28 балів за шкалою MMSE оцінка когнітивної функції при виписуванні зі стаціонару та, особливо очевидно знижена когнітивна спроможність (< 20 балів за MMSE), а також наявна оклюзія магістральної судини за даними доплерографічного дослідження.

2. При прогнозуванні віддалених функціональних наслідків (через 90 днів) мозкового інсульту варто враховувати, що негативне прогностичне значення мають такі фактори: старший (>60 років) вік, анамнез ІХС, цукровий діабет 2 типу, хронічні коморбідні захворювання, тяжкість інсульту (>12 балів NIHSS) при госпіталізації та під час виписування (резидуальна), низький темп та рівень (< 30%) госпітального відновлення, когнітивний дефіцит, встановлений при виписуванні та, особливо – клінічно очевидний, ознаки стенозувального процесу судин шийі або оклюзія однієї судини та небажані медичні події в період після виписуванні і до оцінки на 90-й день.

3. Оцінка безпосередніх та віддалених наслідків результатів лікування у групі хворих з ішемічним інсультом, яким була проведена тромболітична терапія демонструє значну перевагу мати менший ризик негативних наслідків (незважаючи на значно важкий неврологічний дефіцит при вступі за шкалою NIHSS) порівняно з групою пацієнтів, яким процедура тромболілізу не проводилась. Це підтверджує доцільність застосування тромболітичної терапії як найбільш ефективного методу лікування ішемічного інсульту.

4. Відношення шансів та відносний ризик поганого наслідку ішемічного інсульту при оцінці на 90-й день захворювання для верхніх квартилів

показників АТ, порівняно з нижніми (перші 72 години госпіталізації), підтверджують достовірний вплив на результат саме показників систолічного артеріального тиску, його коефіцієнту варіації, максимального значення та САТ<sub>72</sub> min-max, натомість показники варіативності діастолічного тиску (ДАТ<sub>72</sub> ст.відхил., ДАТ<sub>72</sub> CV, ДАТ<sub>72</sub> min-max) не демонструють достовірного впливу ( $p > 0,05$ ) на вірогідність позитивного чи негативного результатів інсульту, тому необхідно в перші 72 години від початку виникнення симптомів мозкового інсульту більш інтенсивно контролювати саме систолічний АТ та показники його варіативності з метою покращення віддалених функціональних наслідків.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойцов, С. А., Кучмин, А. М., Захарова, И. М., Шуленин, К. С. (2000). Особенности вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью с различными суточными профилями артериального давления. *Вестник аритмологии*, 17, 19. ISSN 1561-8641.
2. Височанська, Т. Г., Костенко, Т. В., Капітанчук, І. В., Смотрицька, Т. В. (2013). Динаміка оцінок стану пацієнтів після лікування у відділенні гострої судинно-мозкової патології (StrokeUnit). Сучасні аспекти клінічної неврології, Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 1 березня 2013 р. Івано-Франківськ: (б.в.).
3. Височанська Т. Г., Бартюк Р. С., Бородій О. О., Височанський О. В., Карпенко Н. В., Смотрицька Т. В. ... Чирка, Ю. В. (2017). Вплив організаційних заходів на імплементацію тромболітичної терапії при інсульті. *Український вісник психоневрології*, 25, 1 (90), 72. ISSN 2079-0325.
4. Височанська Т. Г., Смотрицька Т.В., Бартюк Р. С., Бородій О. О., Височанський О. В., Карпенко Н. В. ... Сініцька Л. В. (2017). Аналіз результатів тромболітичної терапії за період 2014-2016 рр. в умовах спеціалізованого обласного інсультного відділення. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс*, 7 (43), 79–81. ISSN 2304-7437.
5. Височанська Т. Г., Бартюк Р. С., Бородій О. О., Височанський О. В., Карпенко Н. В., Костенко Т. В., ... Чирка Ю. В. (2017). Вплив організаційних заходів на імплементацію тромболітичної терапії при інсульті. *Український вісник психоневрології*, 25, 1 (90), 72. ISSN 2079-0325.
6. Гончар, И. А. (2005). *Современные системы оценки степени тяжести больных инфарктом мозга. Медицинский журнал*, 3, 124–126. Взято с <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/5173>.
7. Ключко В.Л., Височанська Т. Г., Височанський О.В., Вознюк Л.В., Гельман Г.Г., Капітанчук І.В. ... Московко С.П. (2013). Чинний локальний протокол надання допомоги хворим із мозковим інсультом та ТІА у

спеціалізованому медичному закладі третинного рівня. *Международный неврологический журнал*, 4 (58), 24–26.

8. Ключко В.Л, Височанська Т.Г., Височанський О.В., Вознюк Л. В., Гельман Г. Г., Капітанчук, І. В. І. В. ... Московко С. П. (2013). Імплементация національних клінічних настанов з надання допомоги хворим з мозковим інсультом та ТІА в спеціалізованому медичному закладі третинного рівня. *Міжнародний неврологічний журнал*, 5 (59), 137–140. Взято з [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2013\\_5\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2013_5_16).

9. Костриков, С. А., Смотрицька, Т. В. ,Московко, С. П. (2016). Вплив патології мілких судин головного мозку на мозкову тканину. *Вісник морфології*, 1 (22), 120–125. Взято з [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismorf\\_2016\\_22\\_1\\_30](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vismorf_2016_22_1_30).

10. Костріков С. О., Смотрицька Т. В.,Московко С. П. (2016). Нейровізуалізаційні особливості головного мозку пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу на фоні лакунарного ураження головного мозку та атрофії мозкової тканини. Взаємодія різних ознак патології мілких судин головного мозку між собою. *Biomedical and biosocial anthropology*, 26, 124–129.

11. Малоштан, Л.М.(Ред.). (2003). *Фізіологія з основами анатомії людини*: підруч. для студ. вищ. навч. закладів. Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки.

12. Мищенко, Т.С., Шестопалова, Л.Ф.& Трещинская, М.А. (2009). Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. *Новости медицины и фармации*, 277, 62–74. <http://neurology.com.ua/2010/09/14/shkaly-v-nevrologii.html>.

13. Московко, С. П., Смотрицька, Т. В. (2017). Варіабельність артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту – сучасний погляд на проблему. *ScienceRise: MedicalScience*, 3 (11), 39–43. ISSN 2519-478X.



14. Московко, С. П., Смотрицька, Т. В. (2017). Динаміка артеріального тиску в найгострішому періоді мозкового інсульту. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс*, 7 (43), 25–28. ISSN 2304-7437.
15. Московко, С. П., Смотрицька, Т. В., Височанська, Т. Г., Бартюк, Р. С. & Фікс, Д. О. (2018). Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті. Інсульт та судинно-мозкові захворювання, Матеріали IV Національного конгресу, м Київ, 1-3 листопада 2018 р. Київ: (б.в.).
16. Остроумова, О. Д. (2012). Вариабельность артериального давления и риск развития инсульта при гипертонической болезни. *Журнал неврологии психиатрии*, 112 (10), 45–50.
17. Остроумова, О. Д., Бондарец, О. В. & Гусева, Т. Ф. (2014). Значение вариабельности артериального давления в клинической практике. Возможности амлодипина в снижении внутривизитной вариабельности артериального давления (по результатам российской программы «ВАРИАЦИЯ»). *Системные гипертензии*, 11 (1), 11–16. doi: 10.26442/2075-082X\_11.1.11-16ISSN.
18. Паненко, А. В., Романчук, О.П. (2003). Вікові особливості вариабельності артеріального тиску у практично здорових осіб. *Вісник морської медицини*. 1, 59–62. Взято з <https://www.researchgate.net/publication/274138053>.
19. Провоторов, В. М., Лышова, О. В. & Чернов, Ю. Н. (2000). Особенности суточной вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической. *Вестник аритмологии*, 20, 49–52. Взято с <http://www.vestar.ru/atts/1754/175408.pdf>.
20. Ролак, Л.А. (2017). *Секреты неврологии*; пер. с англ. О. С. Левин (Ред.). Москва: Бином. ISBN: 978-5-9518-0234-7.
21. Смотрицька, Т. В. (2017). Загальна характеристика показників вариабельності артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту. *Український вісник психоневрології*, 25, 1 (90), 106. ISSN 2079-0325.
22. Совет экспертов Российского медицинского общества по

артериальной гипертонии. (2013). Оптимизация антигипертензивной терапии с позиций коррекции повышенной вариабельности артериального давления – дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений: Заключение Совета экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ). *Атмосфера. Новости кардиологии*, 1, 29–32.

23. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена вторинна (спеціалізована) медична допомога). Наказ МОЗ України № 602 (2012). Взято з [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012\\_602/2012\\_602dod3ykpmd.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod3ykpmd.pdf).

24. Хомазюк, І. М., Габулавичене, Ж. М. (2013). Вариабельність артеріального тиску в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС з гіпертонічною хворобою. *Український кардіологічний журнал*, 2, 60–65. Взято з [http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2013/02/8\\_2\\_2013.pdf](http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2013/02/8_2_2013.pdf).

25. Черняга-Ройко, У.П., Сороківський, М.С. (2012). Вариабельність артеріального тиску – стратегічна мішень комбінованої антигіпертензивної терапії чи міф експериментальних досліджень? *Здоров'я України*, 2, 71–72. Взято з [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2012\\_Cardio\\_1/71-72.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2012_Cardio_1/71-72.pdf).

26. Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L. & Marsh, E. E. 3<sup>rd</sup>. (1993). Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definition for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24 (1), 35–41. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678184>.

27. Adams, H. P., del Zoppa, G., Alberts, M. J., Bhatt, D. L., Brass, L., Furlan, A., ... Wijdicks, E. F. (2007). Guidelines for early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care and Outcome Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline

as an educational tool for neurologists. *Circulation*, 115(20), e478–534. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486.

28. Administration on Aging U.S. Department of Health and Human Services. (2011). A profile of older Americans: 2011. Retrieved from <https://www.aarp.org/content/dam/aarp/livable-communities/learn/demographics/a-profile-of-older-americans-2011-aarp.pdf>.

29. Anderson, C. S., Huang, Y., Wang, J. G., Arima, H., Neal, B., Peng, B.... Chalmers, J. (2008). Intensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral hemorrhage Trial (INTERACT): a randomized pilot trial. *Lancet Neurol.*, 7 (5), 391–399. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3.

30. Anderson, C. S., Heeley, E., Huang, Y., Wang, J., Stapf, C., Delcourt, C. ... Chalmers, J. (2013). Rapid blood pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 368 (25), 2355–2365. doi: 10.1056/NEJMoa1214609.

31. Anderson, C. S., Selim, M. H., Molina, C. A. & Qureshi, A. I. (2017). Intensive Blood Pressure Lowering in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 48 (7), 2034–2037. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016185.

32. Andrew, N. E., Kim, J., Thrift, A. G., Kilkenny, M. F., Lannin, N. A., Anderson, C. S., ... Cadilhac, D. A. (2018). Prescription of antihypertensive medication at discharge influences survival following stroke. *Neurology*, 90 (9), 745–e753. doi: 10.1212/WNL.0000000000005023.

33. Appleton, J. P., Scutt, P., Dixon, M., Howard, H., Haywood, L., Havard, D. ... Bath, P. M. (2017). RIGHT-2 Investigators. Ambulance-delivered transdermal glyceryl trinitrate versus sham for ultra-acute stroke: rationale, design and protocol for the rapid intervention with glyceryl trinitrate in hypertensive stroke trial-2 (right-2) trial (isrctn26986053). *Stroke*, 1747493017724627. doi: 10.1177/1747493017724627.

34. Arima, H., Heeley, E., Delcourt, C., Hirakawa, Y., Wang, X., Woodward, M. ... Anderson, C. S. (2015). Optimal achieved blood pressure in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 84 (5), 464–471. doi: 10.1212/WNL.0000000000001205.

35. Arsava, E. M., Bayrlee, A., Vangel, M., Rost, N. S., Rosand, J., Furie, K. L. ... Ay, H. (2011). Severity of leukoaraiosis determines clinical phenotype after brain infarction. *Neurology*, 77 (1), 55–61. doi: 10.1212/WNL.0b013e318221ad02.
36. Aslanyan, S., Fazekas, F., Weir, C. J., Horner, S. & Lees, K. R. (2003). Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke*, 34 (10), 2420–2425. doi: 10.1161/01.STR.0000091233.04524.0C.
37. Asuzu D. (2017). Prediction of adverse outcome after rt-PA treatment in ischemic stroke patients. In *Ischemic Stroke Patients* (2017). Yale Medicine Thesis Digital Library. 2109. <http://elischolar.library.yale.edu/ymtdl/2109>.
38. Asuzu, D., Nyström, K., Amin, H., Schindler, J., Wira, C., Greer, D. ... Sheth, K. N. (2016). On- versus Off-Hour Patient Cohorts at a Primary Stroke Center: Onset-to-Treatment Duration and Clinical Outcomes after IV Thrombolysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*, 25, 447–51. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.017.
39. Bang, O. Y. (2017). Advances in biomarker for stroke patients: from marker to regulator. *Precision and Future Medicine*, 1 (1), 32–42. DOI: <http://doi.org/10.23838/pfm.2017.00052>.
40. Banks, J. L. & Marotta, C. A., (2007). Outcome validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*, 38 (3), 1091–1096. doi: 10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6.
41. Bath, P., Chalmers, J., Powers, W., Beilin, L., Davis, S., Lenfant, C. ... Zanchetti, A. (2003). International Society of Hypertension Writing Group, International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J. Hypertens*, 21 (4), 665–672. doi: 10.1097/01.hjh.0000052489.18130.43.
42. Bath, P. M. & Krishnan, K. (2014). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10, CD000039. doi: 10.1002/14651858.CD000039.pub3.

43. Bath, P. M., Appleton, J. P., Krishnan, K. & Sprigg, N. (2018). Blood pressure in Acute Stroke. To treat or not to treat: that is still the question. *Stroke*, 49 (7),1784–1790. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021254.
44. Bogousslavsky, J., Van Melle, J. & Regli, F. (1988). The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 19 (9), 1083–1092. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3413804>.
45. Boulanger, J. M., Lindsey, M. P., Cubitz, G., Smith, E. E., Stotts, G., Foley, N. ... Butcher, K. (2018). Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6<sup>th</sup> Edition, Update 2018. *Int. J. of Stroke*, 13 (9), 949–984. doi: 10.1177/1747493018786616.
46. Boulouis,G., vanEtten,E. C., Charidimou,A.,Auriel, E., Morotti, A., Pasi, M. ... Gurol, M. E.(2016). Association of key magnetic resonance imaging markers of cerebral small vessel disease with hematoma volume and expansion in patients with lobar and deep intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol.*, 73 (12), 1440–1447. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.2619.
47. Bowman, T. S., Gaziano, J. M., Kase, C. S., Sesso, H. D. & Kurth, T. (2006). Blood pressure measures and risk of total, ischemic, and hemorrhagic stroke in men. *Neurology*, 67 (5), 820–823. doi: 10.1212/01.wnl.0000233981.26176.e1.
48. Bowry, R., Navaikele, D. D. & Gonzales, N. R. (2014). Blood pressure management in stroke. *Neurology Clinical Practice*, 4 (5), 419–426. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000085.
49. Brickman, A. M., Reitz, C., Luchsinger, J. A., Manly, J., Schupf, N., Muraskin, J. ...Mayeux, R. (2010). Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch. Neurol.*, 67 (5), 564–569. doi: 10.1001/archneurol.2010.70.
50. Brott, T., Adams, H. P. Jr, Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J. ... Hertzberg, V. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a

clinical examination scale. *Stroke*, 20(7), 864–870. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2749846>.

51. Bu, X., Zhang, Y., Bazzano, L. A., Xu, T., Guo, L., Wang, X. ... He, J. (2016). Effects of early blood pressure reduction on cognitive function in patients with acute ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, 11 (9), 1009–1019. doi: 10.1177/1747493016660094.

52. Bushnell, C., McCullough, L. D., Awad, I. A., Chireau, M. V., Fedder, W. N., Furie, K. L. ... Walters, M. R. (2014). Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: a statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45 (5), 1545–1588. doi: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.

53. Caplan, R. L. (Ed.).(1995). *Brain ischemia: Basic Concepts and Clinical Relevance*. London: Springer.

54. Carlberg, B., Asplund, K. & Hagg, E. (1991). Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke*, 22 (4), 527–530. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2024282>.

55. Carlberg, B., Asplund, K. & Hagg, E. (1993). The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke*, 24 (9), 1372–1375. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8362433>.

56. Castillo, J., Leira, R., Garsia, M. M., Serena, J., Blanco, M. & Davalos, A. (2004). Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*, 35 (2), 520–526. doi: 10.1161/01.STR.0000109769.22917.B0.

57. Cetiner, M., Aydin, H. E., Guler, M., Canbaz Kabay, S. & Zorulu, Y. (2018). Predictive factors for functional outcome after intravenous thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24 (95), 171S–177S. doi: 10.1177/1076029618796317.

58. Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R. Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L. Jr. ... Roccella, E. J. (2003). Seventh Report of the Joint National

Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42 (6), 1206–1252. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.

59. Chung, J. W., Kim, N., Kang, J., Park, S. H., Kim, W. J., Ko, Y. ... Bae, H. J. (2015). Blood pressure variability and development of early neurological deterioration following acute ischemic stroke. *J. Hypertens.*, 33 (10), 2099–2106. doi: 10.1097/HJH.0000000000000675.

60. Chung, P. W., Kim, J. T., Sanossian, N., Starkmann, S., Hamilton, S., Gornbein, J. ... Saver, J. L. (2018). FAST-MAG Association between hyperacute stage blood pressure variability and outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 49 (2), 348–354. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017701.

61. Collin, C., Wade, D. T., Davis, S. & Horne, V. (1988). The Barthel ADL index: a reliability study. *Int. Disabil. Studies*, 10 (2), 61–63. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3403500>.

62. Corso, G., Bottacchi, E., Tosi, P., Caligiana, L., Lia, C., Morosini, V. & Dalmaso, P. (2014). Outcome Predictors in First-Ever Ischemic Stroke Patients: A Population-Based Study. *International Scholarly Research Notices*, 2014, ID 904647, 8. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/904647>.

63. Dahlof, B., Sever, P. S., Poulter, N. L., Wedel, H., Beevers, D. G., Caulfield, M. ... Ostergren, J. (2005). Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding Bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*, 366 (9489), 895–906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.

64. De Ridder, I. R., Dijkland, S., Scheele, M., Hertog, H. M., Dirks, M. ... Dippel, D.W.J. (2018). Development and validation of the Dutch Stroke Score for predicting disability and functional outcome after ischemic stroke: A tool to support efficient discharge planning. *European Stroke Journal*, 3 (2), 165–173. Doi: 10.1177/2396987318754591.

65. Dekker, L., Geraedts, V. J., Hund, H., Cannegieter, S. C., Nogueira, R. G., Goyal, M. & van den Wijngaard, I. R. (2018). Importance of Reperfusion Status after Intra-Arterial Thrombectomy for Prediction of Outcome in Anterior Circulation Large Vessel Stroke. *Intervent Neurol.*, 7, 137–147. <http://doi.org/10.1159/000486246>.
66. Delgado-Mederos, R., Ribo, M., Rovira, A., Rubiera, M., Munuera, J., Santamarina, E., ... Molina, C. A. (2008). Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute stroke. *Neurology*, 71 (8), 552–558. doi: 10.1212/01.wnl.0000318294.36223.69.
67. Dermecourt, V., Slade, J. Y., Oakley, A. E., Perry, R. H., Ince, P. G., Maurage, C.-A. & Kalaria, R. N. (2014). Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*, 78 (14), 1043–1050. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f.
68. Dickie, D. A., Aribisala, B., Mair, G., Berge, E., Lindley, R. I., Sandercock, P. ... Wardlaw, J. M. (2018). Blood pressure variability and leukoaraiosis in acute ischemic stroke. *Int. Journal of Stroke*, 13 (5), 473–480. doi: 10.1177/1747493017729267.
69. Dirks, M., Niessen, L. W., van Wijngaarden, J. D. H., Koudstaal, P. J., Franke, C. L., van Osterbrugge, R. J. ... Dippel, D. W. (2011). Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*, 42 (5), 1325–1330. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596940.
70. Dirks, M., Zonneveld, T. P., Dippel, D. W., Nederkoorn P. J., van de Beek D., van Oostenbrugge, R. J. & Kruyt, N. D. (2015). Elevated pretreatment blood pressure and IV thrombolysis in stroke. *Neurology*, 84 (14), 1419–1425. doi: 10.1212/WNL.0000000000001445.
71. Duncan, P. W., Jorgensen, H. S. & Wade, D. T. (2000). Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke*, 31 (6), 1429–1438. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10835468>.
72. Dutta, D., Cannon, A. & Bowen, E. (2017). Validation and comparison of two stroke prognostic models for in hospital, 30-day and 90-day



mortality. *European Stroke Journal*, 2 (4), 327–334.  
<https://doi.org/10.1177/2396987317703581>.

73. Eames, P. J., Blake, M. J., Dawson, S. L., Panerai, R. B. & Potter, J. F. (2002). Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischemic stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, psychiatry*, 72 (4), 467–473. doi: [10.1136/jnnp.72.4.467](https://doi.org/10.1136/jnnp.72.4.467).

74. Eames, P. J., Robinson, T. J., Panerai, R. B. & Potter, J. F. (2005). Bendrofluazide fails to reduce elevated blood pressure levels in the immediate post-stroke period. *Cerebrovasc. Dis.*, 19 (4), 253–259. doi:10.1159/000084089.

75. Eissa, A., Krass, I. & Bajorek, B. (2012). Optimizing the management of acute ischaemic stroke: a review of the utilization of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA). *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, 37 (6), 620–629. doi: [10.1111/j.1365-2710.2012.01366.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2012.01366.x).

76. Elliott, W. J. & Weir, Matthew R. (2010). Treatment of hypertension with cerebrovascular disease: what is the evidence? In: Weir, Matthew R. (Ed.). *Evidence-based Management of Hypertension*. Publishing Ltd., Gutenberg Press Ltd, 171–186. ISBN-13: 978-1903378724; ISBN-10: 1903378729.

77. ENOS Trial Investigators. (2015). Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (enos): a partial-factorial randomized controlled trial. *Lancet*, 385, 617–628. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61121-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61121-1).

78. Erdogan, S., Sorgun, M. H., Kuzu, Z., Yilmaz, R., Ulukan, C., Çotur Levent H. ... Togay Işıkay, C. (2018). Early Seizures in patients with acute ischemic stroke: incidence, predictive factors, and clinical outcome. *Epilepsi*, 24 (2), 69–74. DOI: [10.14744/epilepsi.2018.97769](https://doi.org/10.14744/epilepsi.2018.97769).

79. Federico, A., Guekht, A. & Brainin, M. (2013). Current perspectives on post-stroke cognitive impairment. *European Neurologic Review*, 8 (2), 136–140. <http://doi.org/10.17925/ENR.2013.08.02.136>.

80. Feigin, V.L., Roth, G.A., Naghavi, M., Parmar, P., Krishnamurthi, R., Chugh, S.... Forouzanfar, M. H. (2016). Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2013. *The Lancet Neurology*, 15 (9), 913–924. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.

81. Feigin, V. L., Norrving, B. & Mensah, G. A. (2017). Global burden of stroke. *Circulation Research*, 120 (3), 439–448. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.

82. Fogelholm, R., Palomaki, H., Erila, T., Rissanen, A. & Kaste, M. (2004). Blood pressure, nimodipine, and outcome of ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand*, 109 (3), 200–204. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14763958>.

83. Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*, 12 (3), 189–198. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>.

84. Fratolla, A., Parati, G., Cuspidi, C., Albini, F. & Mancia, G. (1993). Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J. Hypertens*, 11 (10), 1133–1137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8258679>.

85. Ganesh, A., Lindsay, P., Fang, J., Kapral, M. K., Côté, R., Joiner, I. ... Hill, M. D. (2016). Integrated systems of stroke care and reduction in 30-day mortality: A retrospective analysis. *Neurology*, 86 (10), 898–904. doi: 10.1212/WNL.0000000000002443.

86. Geeganage, C. & Bath, P. M. (2010). Vasoactive drugs for acute stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 7 (7), CD002839. doi: 10.1002/14651858.CD002839.pub2.

87. Geeganage, C., Tracy, M., England, T., Sare, G., Moulin, T., Woimant, F. ... Bath, P. M. (2011). Relationship between baseline blood pressure parameters (including mean pressure, pulse pressure, and variability) and early outcome after stroke: data from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke*, 42 (2), 491–493. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596163.

88. Ghandehari, K. & Izadi, Z. (2007). The Khorasan Stroke Registry: results of five-year hospital-based study. *Cerebrovasc. Dis.*, 23, 132–139. doi:10.1159/000097050.

89. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., ... Turner, M. B. (2013). Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127 (1), e6–e245. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
90. Goldstein, L. B., Adams, R., Alberts, M. J., Appel, L. J., Brass, L. M., Bushnell, C. D. ... Sacco, R. L. (2006). Primary prevention of Ischemic stroke: A Guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Nursing Council; Nutritional, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcome Research Interdisciplinary Working Group. The American Academy of Neurology affirms the value of this guidelines. *Stroke*, 37 (6), 1583–1633. doi:10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1.
91. Gottesman, R. F. & Chalmers, J. (2014). Blood pressure and cerebral ischemia: a continuing dilemma. *Neurology*, 82 (12), 1018–1019. doi: 10.1212/WNL.0000000000000257.
92. Guzman, D. J. (2012). Cardioembolic stroke: epidemiology. *Neurologia*, 27 (1), 4–9. doi: 10.1016/S0213-4853(12)70002-6.
93. Hachinski, V. (1985). Hypertension in acute ischemic stroke. *Arch. Neurol.*, 42 (10), 1002. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4038095>.
94. Hanley, D. F., Gorelic, P. B., Elliott, W. J., Broder, M. S., Saver, J. L., Kidwell, Ch. S., ... Dubois, R. W. (2004). Determining the appropriateness of selected surgical and medical management options in recurrent stroke prevention: guideline for primary care physicians from the National Stroke Association Work Group on Recurrent Stroke Prevention. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 13 (5), 196–207. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.05.002>.
95. Harel, N. Y. & Tseng, B. Y. (2012). Cerebral perfusion in acute stroke prognostication: go with the flow, or know with the quo? *Neurology*, 78 (23), 1811–1812. doi: 10.1212/WNL.0b013e318258f867.
96. Hart,R.G., Catanese,L., Perera,K.S., Ntaios,G.&Connolly,S.J. (2017).

EmboolicStrokeofUndeterminedSource:                    asystematicreviewandclinicalupdate.

*Stroke*, 48 (4),867–872.doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414.

97. Hashem, S. S., Helmy, S. M., El-Fayomi, N. M., Oraby, M. I., Menshawy, M., Dawood, N. A. & Hashem, H. S. (2018). Predictors of stroke outcome % the role of hemorheology, natural anticoagulants, and serum albumin. *The Egyptian J. Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 54, 18–25. <http://doi.org/10.1186/s41983-018-0019-x>.

98. Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bennett, D. A., Bienias, J. L., Wilson, R. S., Morris, M. C. & Evans, D. A. (2004). Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population. *Neurology*, 62 (11), 2021–2024. doi: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129258.93137.4B>.

99. Hu, G. C. & Chen, Y. M. (2017). Post-stroke Dementia: Epidemiology, Mechanisms and Management. *International Journal of Gerontology*, 11 (4), 210–214. doi: 10.1016/j.ijge.2017.07.004.

100. Huang, Y., Sharma, V. K., Robinson, T., Lindley, R. I., Chen, X., Kim, J. S. ... Anderson, C. S. (2015). Rationale, design, and progress of the ENhanced Control of Hypertension ANd Thrombolysis strokE stuDy (ENCHANTED) trial: An international multicenter 2 × 2 quasi-factorial

randomized controlled trial of low- vs. standard-dose rt-PA and early intensive vs. guideline-recommended blood pressure lowering in patients with acute ischaemic stroke eligible for thrombolysis treatment. *International Journal of Stroke*, 10 (5), 778–88. doi: 10.1111/ijis.12486.

101. Humbertjean, L., Mione, G., Fay, R., Durin, L., Planel, S., Lacour, J-C., ... Richard, S. (2016). Predictive factors of brain death in severe stroke patients identified by organ procurement and transplant coordination in Lorraine, France. *Transplant International*, 29, 299–306. Doi: 10.1111/tri.12695.

102. Hurford,R., Charidimou,A., Fox,Z., Cipolotti,L., Jager,R. &Werring,D. J. (2014). MRI-visible perivascular spaces: relationship to cognition and small vessel disease MRI markers in ischaemic stroke and TIA. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 85 (5), 522–525. doi: 10.1136/jnnp-2013-305815.

103. Intercollegiate Stroke Working Party. (2012). *National clinical*

*guideline for stroke*(4th ed.). London: Royal College of Physicians. ISBN 978–1–86016–492–7 eISBN 978–1–86016–493–4.

104. Jeon, J. P., Kim, C. & Kim, S. E. (2018). Blood pressure variability and outcome in patients with acute nonlobar intracerebral hemorrhage following intensive antihypertensive treatment. *Chinese Medical Journal*, 131 (6), 657–664. doi: 10.4103/0366-6999.226886.

105. Jusufovic, M., Sandset, E. C., Bath, P. M., Karlson, B. W. & Berge, E. (2015). Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial Study Group. Effects of blood pressure lowering in patients with acute ischemic stroke and carotid artery stenosis. *Int. J. Stroke*, 10 (3), 354–359. doi: 10.1111/ijss.12418.

106. Kabir, A., Ruiz, C., Alvares, S. A. & Moonis, M. (2017). Predicting Outcome of Ischemic Stroke patients using Bootstrap Aggregating with M5 Model Trees. In *Proceeding of the 10th International Joint Conference on Biomedical Engineering System and Technologies (BIOSTEC 2017)*, 178–187. DOI: 10.5220/00062820011780187.

107. Kang, J., Ko, Y., Park, J. H., Kim, W.-J., Jang, M. S., Yang, M. H. ... Bae, H. J. (2012). Effect of blood pressure on 3-month functional outcome in the subacute stage of ischemic stroke. *Neurology*, 79 (20), 2018–2024. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749eb8.

108. Kass, J. & Mizrahi, E. M. (Eds). (2017). *Neurology Secrets*(6<sup>th</sup> ed.). Philadelphia: Elsevier. ISBN: 9780323359481; ISBN: 9780323369992; ISBN: 9780323369985.

109. Kikuya, M., Ohkubo, T., Metoki, H., Asayama, K., Hara, A., Obara, T. ... Imai, Y. (2008). Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*, 52 (6), 1045–1050. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620.

110. Kim, T., Song, T.-J., Song, D., Lee, H.S. Nam, C. M., Nam, H. S., ... Heo, J. H. (2013). Interarm blood pressure difference and mortality in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*, 80 (16), 1457–1464. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828cf87c.

111. Kissela, B. M., Khoury, J. C., Alwell, K., Moomaw, C. J., Woo, D.,

Adeoye, O., ... Kleindorfer, D. O. (2012). Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*, 79 (17), 1781–1787. doi: 10.1212/WNL.0b013e318270401d.

112. Ko, Y., Park, J. H., Yang, M. H., Ko, S.-B., Han, M. K., Oh, C. W...Bae, H. J. (2010). The significance of blood pressure variability for the development of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*, 41 (11), 2512–2518. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595561.

113. Kobayashi, A., Czlonkowska, A., Ford, G. A., Fonseca, A. C., Luijckx, G. J., Korv, J. ... Tsiskaridze, A. (2017). European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidelines for pre-hospital management of stroke. *European Journal of Neurology*, 25 (3), 425–433. doi: 10.1111/ene.13539.

114. Koennecke, H.-C., Belz, W., Berfelde, D., Endres, M., Fitzek, S., Hamilton, F. ... Heuschmann, P. U. (2011). Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*, 77 (10), 965–972. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822dc795.

115. Lattanzi, S. & Silvestrini, M. (2015). Blood pressure management in stroke: Five new things. *Neurology. Clinical Practice*, 5 (2), 92. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000138.

116. Lattanzi, S., Silvestrini, M. & Provinciali, L. (2013). Elevated blood pressure in acute phase of stroke and the role of Angiotensin receptor blockers. *Int. J. Hypertens*, Article ID 941783. doi: 10.1155/2013/941783.

117. Leira, R., Milan, M., Diez-Tejedor, E., Blanco, M., Serena, J., Fuentes, B. ... Castillo, J. (2009). Age determines the effects of blood pressure lowering during the acute phase of ischemic stroke. *Hypertension*, 54 (4), 769–774. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133546.

118. Leonardi-Bee, J., Bath, P. M., Phillips, S. J. & Sandercock, P. A. (2002). Blood pressure and clinical outcome in the International Stroke Trial. *Stroke*, 33 (5), 1315–1326. doi: 10.1161/01.STR.0000014509.11540.66.

119. Lin, Q., Huang, W-Q., Ma, Q-L., Lu, C-X., Tong, S.J., Jin-Hu Ye ... Chi-Meng Tzeng (2017). Incidence and risk factors of leukoaraiosis from 4683

hospitalized patients. *Medicine*, 96, 39 (e7682). DOI: 10.1097/MD.00000000000007682.

120. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G. ... Williams, B. (2007). Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 25 (6), 1105–1187. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.

121. Manning, L., Hirakawa, Y., Arima, H., Wang, X., Chalmers, J., Wang, J. ... Anderson, C. S. (2014). Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral hemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.*, 13 (4), 364–373. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70018-3.

122. Mantero, V., Scaccabarozzi, C., Guissani, G., Botto, E., Ceresa, C. & Salmaggi, A. (2014). Stroke severity and outcome in women and men in the Lecco area, Italy. *Europ. J. Internal. Med.*, 25 (4), e50–e51. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.01.010>.

123. Martini, S. R., Grossman, A. W. & Kent, T.A. (2015). Stroke. In: G. N. Levine (Ed.), *Color Atlas of Cardiovascular Disease*. Philadelphia: Jaypee Brothers Medical Publishers. ISBN9789351522447.

124. Mathers, C., Lopez, A. & Murray, C. (2006). The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001. In: A. D. Lopez, C. Mathers, M. Ezzati et al. (Eds.), *Global burden of disease and risk factors*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; New York, NY: Oxford University Press.

125. McGrath, E. R., Beiser, A. S., DeCarli, C., Plourde, K. L., Vasan, R. S., Greenberg, S. M. & Seshadri, S. (2017). Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*, 89 (24), 2447–2454. doi: 10.1212/WNL.0000000000004741.

126. Meeks, J. R., Bambhroliya, A. B., Meyer, E. G., Slaughter, K. B., Fraher, C. J., Sharrief, A. Z. ... Vahidy, F. S. (2019). High in-hospital blood pressure variability and severe disability or death in primary intracerebral



hemorrhage patients. *International Journal of Stroke*, 14, First published January, 25. doi.org/10.1177/1747493019827763.

127. Merriman, N. A., Sexton, E., Donnelly, N.-A., McCabe, G., Walsh, M. E., Rohde, D. ... Hickey, A. (2018). Managing Cognitive impairment following stroke: protocol for systematic review of non-randomized controlled studies of psychological interventions. *BMJ Open*, 8 (1), e019001. doi:10.1136/bmjopen-2017-019001.

128. Mori, E., Minematsu, K., Nakagawara, J. & Yamaguchi, T. (2011). Factors predicting outcome in stroke patients treated with 0.6 mg/kg Alteplase: evidence from the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *J. of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 20 (6), 517–522. <http://doi.org/10.1016/j.strokecerebrovascdis.2010.04.001>.

129. Moskovko, S., Vysochanska, T., Bartiuk, R., Vysochanskiy, O., Kostenko, T., Karpenko N., ... Moskovko, G. (2018). Use of Cerebrolysin after rt-PA: single-center cohort analysis of 3-month results. 4th Congress of European Academy of Neurology (EAN), June 16–19, 2018. Lisbon, Portugal.

130. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2011. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2012. <http://www.cdc.gov/nchs/hus/contents2011.htm#031>. Accessed December 31, 2012.

131. National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. Retrieved from <https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH>.

132. NICE Guidelines (2011). Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>.

133. Norrving, B., Barrick, J., Davalos, A., Dichgans, M., Cordonnier, C., Guekht, A. ... Caso, V. (2018). Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *European Stroke Journal*, 3 (4), 309–336. doi: 10.1177/2396987318808719.

134. Nouh, A., Hussain, M., Mehta, T. & Yaghi, S. (2016). Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke:

37. doi: [10.3389/fneur.2016.00037](https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00037).

135. Ntaios, G., Lambrou, D. & Michel, P. (2012). Blood pressure changes in acute ischemic stroke and outcome with respect to stroke etiology. *Neurology*, 79 (14), 1440–1448. doi: [10.1212/WNL.0b013e31826d5ed6](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826d5ed6).

136. O'Donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P. ... Yusuf, S. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study. *Lancet*, 376 (9735), 112–123. doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3).

137. Ogliari, G., Sabayan, B., Mari, D., Rossi, P. D., Lucchi, T. A., de Craen, A. J. & Westendorp, R. G. (2015). Age- and functional status dependent association between Blood Pressure and Cognition: The Milan Geriatrics 75+ Cohort Study. *Journal of American Geriatrics Society*, 63 (9), 1741–1748. doi: [10.1111/jgs.13616](https://doi.org/10.1111/jgs.13616).

138. Oh, M. S., Yu, K. H., Hong, K. S., Kang, D. W., Park, J. M., Bae, H. J. ... Lee, B. C. (2015). Valsartan efficacy on modes T blood pressure Reduction in acute ischemic stroke (VENTURE) study group. Modest blood pressure reduction with valsartan in acute ischemic stroke: a prospective, randomized, open-label, blinded-end-point trial. *Int. J. Stroke*, 10 (5), 745–751. doi: [10.1111/ijis.12446](https://doi.org/10.1111/ijis.12446).

139. Ohwaki, K., Yano, E., Nagashima, H., Hirata, M., Nakagomi, T. ... Tamura, A. (2004.). Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke*, 35 (6), 1364–1367. doi: [10.1161/01.STR.0000128795.38283.4b](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000128795.38283.4b).

140. Oliviera-Filho, J., Silva, S. C., Trabuco, C. C., Pedreira, B. B., Sousa, E. U. & Bacellar, A. (2003). Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology*, 61 (8), 1047–1051. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581662>.

141. Ong, C., Wong, Y., Wu, C. & Su, Y. Atrial fibrillation is a predictor of in-hospital mortality in ischemic stroke patients. (2016). *Therapeutic and Clinical Risk Management*, 12, 1057–1064.

<http://doi.org/10.2147/TCRM.S105703>.

142. Owens, W. B. (2011). Blood pressure control in acute cerebrovascular disease. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*, 13 (3), 205–211. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00394.x.

143. Parati, G., Pompidossi, J., Albini, E. (1987). Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability and severity of target-organ damage in hypertension. *J. Hypertens*, 5, 93–98.

144. Park, E., Chang, H. & Nam, H. S. (2018). A Bayesian Network Model for predicting post-stroke outcome with available risk factors. *Front. Neurol.* 07 Sept. <http://doi.org/10.3389/fneur.2018.00699>.

145. Phan, H.T., Blizzard, C. L., Reeves, M. J., Thrift, A. G., Cadilhac, D. A., Sturm, J. ... Gall S. L. (2018). Factors contributing to sex differences in functional outcomes and participation after stroke. *Neurology*, 90 (22), e1945.–e1953. Doi:10.1212/WNL.0000000000005602.

146. Potter, J. F., Robinson, T. G., Ford, G., Mistri, A., James, M., Chernova, J. & Jagger, C. (2009). Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurology*, 8 (1), 48–56. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70263-1.

147. Potter, G. M., Doubal, F. N., Jackson, C. A., Chappell, F. M., Sudlow, C. L., Dennis, M. S. & Wardlaw, J. M. (2013). Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int. J. Stroke*, 10(3), 376–81. doi: 10.1111/ij.s.12054.

148. Potter, J.M., Chappell, F.M., Moris, Z. & Wardlaw, J.M. (2015). Cerebral Perivascular Spaces Visible on Magnetic Resonance Imaging: Development of a Qualitative Rating Scale and its Observer Reliability. *Cerebrovasc. Dis.*, 39 (3–4), 224–231. doi: 10.1159/000375153.

149. Powers, W. J., Clarke, W. R., Grubb, L. R., Videen, T. O., Adams, H. P. & Derdeyn, C. P. (2014). Lower stroke risk with lower blood pressure in hemodynamic cerebral ischemia. *Neurology*, 82 (12), 1027–1032. doi: 10.1212/WNL.0000000000000238.

150. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M.,

Bambakidis, N.C., Becker, K.... Summers, D. L. (2018). 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49, 266. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.

151. Quinn, T. J., Langhorn, P. & Stott, D. J. (2011). Bartel Index for Stroke Trials: development, properties, and application. *Stroke*, 42 (4), 1146–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.598540.

152. Qureshi, A. I. (2008). Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. *Circulation*, 118 (2), 176–187. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723874.

153. Qureshi, A. I., Palesch, Y. Y., Martin, R., Novitzke, J., Cruz-Flores, S., Ehtisham, A. ... Tariq, N. (2010). Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage. *Archives of neurology*, 67 (5), 570–576. doi: 10.1001/archneurol.2010.61.

154. Qureshi, A. I., Palesch, Y. Y., Barsan, W. G., Hanley, D. F., Hsu, C. Y., Martin, R. L. ... Yoon, B. W. (2016). Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N. Eng. J. Med.*, 375 (11), 1033–1043. doi: 10.1056/NEJMoA1603460.

155. Qureshi, A. I. & Qureshi, M. H. (2017). Acute hypertensive response in patients with intracerebral hemorrhage pathophysiology and treatment. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 38 (9), 1551–1563. doi: 10.1177/0271678X17725431.

156. Rabinstein, A., Albers, G. W., Brinjikji, W. & Koch, S. (2019). Factors that may contribute to poor outcome despite good reperfusion after acute endovascular stroke therapy. *Int. J. of Stroke*, 14 (1), 23–31. <https://doi.org/10.1177/1747493018799979>.

157. Radu, R. A., Terecoasa, E. O., Bajenaru, O. A. & Tiu, C. (2017). Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 159, 93–106. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.05.019.

158. Reeves, M. J., Bushnell, C. D., Howard, G., Gargano, J. W., Duncan, P. W., Lynch, G. ... Lisabeth, L. (2008). Sex differences in stroke: epidemiology,

clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.*, 7 (10), 915–926. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.

159. Ringelstein, E. B., Chamorro, A., Kaste, M., Langhorne, P., Leys, D., Lyrer, P. ... Toni, D. (2013). European stroke organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke*, 44 (3), 828–840. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670430.

160. Robinson, T. G., Potter, J. F., Ford, G. A., Bulpitt, C. J., Chernova, J. Jagger, C. ... Poulter, N. R. (2010). Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study (COSSACS): a prospective, randomized, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurology*, 9 (8), 767–775. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70163-0.

161. Rodriguez-Garcia, J. L., Botia, E., de La Sierra, A., Villaneuva, M. A. & Gonzales-Spinolta, J. (2005). Significance of elevated blood pressure and its management on the short-term outcome of patients with acute ischemic stroke. *Am. J. Hypertens.*, 18 (3), 379–384. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.10.004.

162. Rothwell, P. M., Howard, S. C., Dolan, E., O'Brien, E., Dobson, J. E., Dahlöf, B. ... Sever, P. S. (2010a). Effect of beta-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.*, 9 (5), 469–480. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1.

163. Rothwell, P. M., Howard, S. C., Dolan, E., O'Brien, E., Dobson, J. E., Dahlöf, B. ... Poulter, N. R. (2010b). Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*, 375 (9718), 895–905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X.

164. Rukovets, O. (2013). Blood pressure variability associated with cognitive decline. *Neurology Today*, 13 (18), 6–7. doi: 10.1097/01.NT.0000435580.96214.79.

165. Ryu, W. S., Woo, S. H., Schellingerhout, D., Min Uk Jang, Kyoung-Jong Park, Keun-Sik Hong ... Dong-Eog Kim. (2017). Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes. *Brain*, 140 (1), 158–170. Doi: 10.1093/brain/aww259.

166. Sabayan, B., Wijsman, L. W., Foster-Dingley, J. C., Stot, D. J., Ford,

I., Buckley, B. M.... Mooijart, S. P. (2013). Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ*, 347, f4600. doi: 10.1136/bmj.f4600.

167. Sabayan, B. & Westendorp, R. G. J. (2015). Blood Pressure control and cognitive impairment – why low is not always better. *JAMA internal medicine*, 175 (4), 586–587. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8202.

168. Sacco, R. L., Adams, R., Alberts, J., Alberts, M. J., Benavente, O., Furie, K. ... Tomsick, T. (2006). Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attacks: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 37 (2), 577–617. doi: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74.

169. Salinas, J., Sprinkhuizen, S. M., Ackerson, T., Bernhardt, J., Davie, C., George, M. G. ... Schwamm, L. H. (2016). An International Standard Set of Patient-Centered Outcome Measures After Stroke. *Stroke*, 47 (1), 180–186. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010898.

170. Sander, D. & Klingelhofer, J. (1996). Diurnal systolic blood pressure variability is the strongest predictor of early carotid atherosclerosis. *Neurology*, 47(2), 500–507. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8757028>.

171. Sandset, E. C. (2014). Blood pressure in acute stroke. *The Lancet neurology*, 13 (4), 342–343. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70042-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70042-0).

172. Sandset, E. C., Bath, P. M., Boysen, G., Jatuzis, D., Körv, J., Lüders, S. ... Berge, E. (2011). The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*, 377 (9767), 741–750. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60104-9.

173. Sandset, E. C., Sanossian, N., Woodhouse, L. J., Anderson, C., Berge, E., Lees, K. R. ... Bath, P. M. (2018). Protocol for a prospective collaborative systematic review and meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials of vasoactive drugs in acute stroke: the blood pressure in acute stroke collaboration, stage-3. *International Journal of Stroke*, 13 (7), 759–765. doi:

10.1177/1747493018772733.

174. Sato, S., Arima, H., Hirakawa, Y., Heeley, E., Delcourt, C., Beer, R. ... Anderson, C. S. (2014). The speed of ultraearly hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 83 (24), 2232–2236. doi: 10.1212/WNL.0000000000001076.

175. Saver, J. L. & Yafeh, B. (2007). Confirmation of tPA treatment effect by baseline severity-adjusted end point reanalysis of the NINDS-tPA stroke trials. *Stroke*, 38 (2), 441–416. doi: 10.1161/01.STR.0000254580.39297.3c.

176. Schrader, J., Luders, S., Kulishevski, A., Berger, J., Zidek, W., Treib, J. ... Dominiak, P. (2003). The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke*, 34 (7), 1699–1703. doi: 10.1161/01.STR.0000075777.18006.89.

177. Shoamanesh, A., Martinez-Ramirez, S., Oliveira-Filho, J., Reijmer, Y., Falcone, G. J., Ayres, A. ... Greenberg, S. M. (2014). Interrelationship of superficial siderosis and microbleeds in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 83 (20), 1838–1843. doi: 10.1212/WNL.0000000000000984.

178. Skafida, A., Mitrakou, A., Georgiopoulos, G., Alevizaki, M., Spengos, K., Takiis, K., ... Vemmos, K. (2018). In-hospital dynamics of glucose, blood pressure and temperature predict outcome in patients with acute ischemic stroke. *Europ. Stroke J.*, 3 (2), 174–184. <https://doi.org/10.1177%2F2396987318765824>.

179. Spence, J. D. & Del Maestro, R. F. Hypertension in acute ischemic stroke. *Treat. Arch. Neurol.*, 1985, 42 (10), 1000–1002. doi:10.1001/archneur.1985.04060090082019.

180. Spengos, K., Tsivgoulis, G. & Zakopoulos, N. (2006). Blood pressure management in acute stroke: a long-standing debate. *Eur. Neurol.*, 55 (3), 123–135. <https://doi.org/10.1159/000093212>.

181. Sprigg, N., Gray, L. J., Bath, P. M., Boysen, G., De Deyn, P. P., Paul, P. ... Lindenstrom, E. (2006). TAIST Investigators. Relationship between outcome baseline blood pressure and other haemodynamic measures in acute ischemic stroke: data from the TAIST trial. *J. Hypertens*, 24 (7), 1413–1417. doi: 10.1097/01.hjh.0000234123.55895.12.

182. Staals, J., Makin, S. D. J., Doubal, F. N., Dennis, M. S. & Wardlaw, J. M. (2014). Stroke subtype, vascular risk factors and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*, 83 (14), 1228–1234. doi: 10.1212/WNL.0000000000000837.
183. Stead, L. G., Gilmore, B. M., Vedula, K. C., Weaver, A. L., Decker, W. W. & Brown, R. D. (2006). Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology*, 66 (12), 1878–1881. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219628.78513.b5.
184. Sudlow, K. (2008). Preventing further vascular events after a stroke or transient ischemic attacks: an update of medical management (review). *Pract. Neurol.*, 8 (3), 141–157. doi: 10.1136/jnnp.2008.148064.
185. Sun, J.-H., Tan, L. & Yu, J.-T. (2014). Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms, and management. *Ann. Transl. Med.*, 2 (8), 1–16. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.
186. Tanaka, E., Koga, M., Kobayashi, J., Kario, K., Kamiyama, K., Furui, E. ... Toyoda, K. (2014). Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*, 45 (8), 2275–2279. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005420.
187. Teasdale, G. M., Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet*, 304, 81–84. ISSUE 7872. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)091639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)091639-0).
188. Toyoda, K., Grotta, J. G. (2015). Seeking best medical treatment for hyperacute intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 84 (5), 444–445. doi: 10.1212/WNL.0000000000001221.
189. Triamvisit, S., Chongruksut, W., Watcharasakul, W., Rattanasathien, R., Saisuwan, S., Chaiwang, S. & Jaiyen, P. (2019). Predicting factors of poor outcome of hemorrhagic stroke patients. *J. Med. Assoc. Thai.*, 102 (3), 279–285. Retrieved from <http://www.jmatonline.com/index.php/jmat/article/view/8869>.
190. Truswell, A. S., Arnett, K., Page, A., Taylor, R. & Leeder, S. R. (2012). Cerebrovascular disease in 48 countries: secular trends in mortality 1950–



2005. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 83 (2), 138–145. doi: 10.1136/jnnp-2011-300408.

191. Tsivgoulis, G., Alexandrov, A. V., Wadley, V. G., Unverzagt, F. W., Go, R. C., Moy, C. S.... Howard, G. (2009). Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology*, 73 (8), 589–595. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b38969.

192. Tsivgoulis, G., Ntaios, G. (2012). Blood pressure variability in subacute ischemic stroke. A neglected potential therapeutic target. *Neurology*, 79 (20), 2014–2015. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749f7e.

193. Tsivgoulis, G., Katsanos, A. H., Butcher, K. S., Boviatsis, E., Triantafyllou, N., Rizos, I. & Alexandrov, A. V. (2014). Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*, 83 (17), 1523–1529. doi: 10.1212/WNL.0000000000000917.

194. Unverzagt, F. W., McClure, L. A., Wadley, V. G., Jenny, N. S., Go, R. C., Cushman, M. ... Howard, G. (2011). Vascular risk and cognitive impairment in a stroke-free cohort. *Neurology*, 77 (19), 1729–1736. doi: 10.1212/WNL.0b013e318236ef23.

195. Vysochanska, T. G., Kryvenko, G. O., Kostenko, T. V. & Smotrytska, T. V. (2015).

Powiklaniapoterapiitrombolitycznejwpostaciobrzekuangioneurotycznegojezyka. *Wiadomoscilekarskie, LXVIII* (3), 439.

196. Waldstein, S. R., Katzel, L. I. (2005). Stress-induced blood pressure reactivity and cognitive function. *Neurology*, 64 (10), 1746–1749. doi: 10.1212/01.WNL.0000161851.01243.62.

197. Wardlaw, J.M., Smith, C. & Dichgans, M. (2013). Mechanism of sporadic cerebral small vessel disease: insight from Neuroimaging. *Lancet Neurol.*, 12 (5), 483–497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.

198. Watila, M. M. & Balarabe, S. A. (2015). Factor predicting post-stroke recovery. *J. Neurol. Sci.*, 352 (1-2), 12–18. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jns.2015.03.020>.

199. Webb, A. J., Fischer, U., Mehta, Z. & Rothwell, P. M. (2010). Effects of the antihypertensive drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 375 (9718), 906–915. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60235-8.
200. Webb, A.J.S., Fischer, U. & Rothwell, P. M. (2011). Effects of B-blocker selectivity on blood pressure variability and stroke. *Neurology*, 77 (8), 731–737. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822b007a.
201. Webb, A. J. S. & Rothwell, P. M. (2011). Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke*, 42 (10), 2860–2865. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.611566.
202. Webb, A. J. S., Mazzucco, S., Li, L. & Rothwell, P. M. (2018). Prognostic significance of blood pressure variability on beat-to-beat monitoring after transient ischemic attacks and stroke. *Stroke*, 49 (1), 62–67. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019107.
203. Weimar, C., Ali, M., Lees, K. R., Bluhmki, E., Donnan, G. A. & Diener, H. C. (2010). The Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA): results and impact on future stroke trials and management of stroke patients. *Int. J. Stroke*, 15 (2), 103–109. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00414.x.
204. Wilkinson, D. A., Keep, R. F., Hua, Y. & Xi, G. (2018). Hematoma clearance as a therapeutic target in intracerebral hemorrhage: From macro to micro. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 38 (4), 741–745. doi: 10.1177/0271678X17753590.
205. Willmot, M., Leonardi-Bee, J. & Bath, P. M. (2004). High blood Pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*, 43 (1), 18–24. doi: 10.1161/01.HYP.0000105052.65787.35.
206. Wilson, J. T. L., Hareendran, A., Hendry, A., Potter, J., Bone, I. & Muir, K. W. (2005). Reliability of the Modified Rankin Scale Across Multiple Raters: benefit of a structured interview. *Stroke*, 36 (4), 777–781. doi: 10.1161/01.STR.0000157596.13234.95.
207. Wolf, P. A. (1996). Epidemiology and stroke risk factors. In: M. A. Samuels & S. Feske (Eds.), *Office practice of Neurology*. (p. 224–237). New York: Churchill-Livingstone. ISBN-13: 978-0443065576; ISBN-10: 0443065578.
208. Woodhouse, L., Scutt, P., Krishnan, K., Berge, E., Gommans, J.,

Ntaios, G. ... Bath, P. M. (2015). Effects of hyperacute administration (within 6 hours) of transdermal glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, on outcome after stroke: subgroup analysis of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) Trial. *Stroke*, 46 (11), 3194–3201. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009647.

209. Woodhouse, L. J., Manning, L., Potter, J. F., Berge, E., Sprigg, N., Wardlaw, J. ... Robinson, T. G. (2017). Blood pressure in Acute Stroke Collaboration. Continuing or temporarily stopping prestroke antihypertensive medication in acute stroke: an individual patient data meta-analysis. *Hypertens*, 69(5), 933–941. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07982.

210. World Health Organization. (2003). *The World Health Report 2003: shaping the future*. Geneva: World Health Organization. ISBN 92 4 156243 9; ISSN 1020-3311.

211. World Health Organization. (2010). *STEPwise approach to stroke surveillance manual*. Retrieved from <http://www.who.int/chp/steps/stroke/manual/en/index.html>.

212. World Health Organization.(2016). *Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020*. Retrieved from [http://www.who.int/nmh/events/ncd\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/). ISBN 978 92 4 150623 6.

213. Yao,M., Hervé,D., Jouvent,E., Duering,M., Reyes,S., Godin,O., Guichard,...Chabriat,H. (2014). Dilatedperivascularspacesinsmallvesseldisease: astudyinCADASIL. *Cerebrovasc.Dis.*, 37 (3), 155–163.doi: 10.1159/000356982.

214. Yatsu, F. M. & Zivin, J. (1985). Hypertension in acute ischemic stroke. Not to treat. *Arch. Neurol.*, 42 (10). 999–1000. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4038107>.

215. Yong, M. & Kaste, M. (2008). Association of characteristics of blood pressure profile and stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke*, 39 (2), 366–372. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492330.

216. Yong, M., Diener, H. C., Kaste, M. & Mau, J. (2005). Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke*, 36 (12), 2619–2625. doi: 10.1161/01.STR.0000189998.74892.24.

217. Yoon, B-W., Lee, B-C. & Heo, J. Clinical practice guidelines for stroke [online]. Retrieved from <http://www.stroke-crc.or.kr/>. Access May 15, 2012.

218. Yusuf, S., Wood, D., Ralston, J. & Reddy, K. S. (2015). The World Heart Federation's vision for worldwide cardiovascular disease prevention. *Lancet*, 386 (9991), 399–402. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60265-3.

## Додаток А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Смотрицька Т.В. Вплив патології мілких судин головного мозку на мозкову тканину. Особливості нейровізуалізаційних характеристик головного мозку хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу на фоні лейкоараіозу / Т.В. Смотрицька, С.А. Костриков // Вісник морфології. – 2016. – № 1, Т. 22. – С. 120-125.
2. Смотрицька Т.В. Нейровізуалізаційні особливості головного мозку пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу на фоні лакунарного ураження головного мозку та атрофії мозкової тканини. Взаємодія різних ознак патології мілких судин головного мозку між собою / Т.В. Смотрицька, С.О. Костриков // Biomedical and biosociety anthropology. – 2016. – № 26. – С. 124-129.
3. Московко С.П. Варіабельність артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту-сучасний погляд на проблему / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // ScienceRise: MedicalScience. – 2017. – № 3 (11). – С. 39-43. ISSN 2519-478X. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).
4. Московко С.П. Динаміка артеріального тиску в найгострішому періоді мозкового інсульту / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. – 2017. – №7 (43). – С. 25-28 ISSN 2304-7437. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).
5. Смотрицька Т.В. Аналіз результатів тромболітичної терапії за період 2014-2016 рр. в умовах спеціалізованого обласного інсультного відділення / Т. Г. Височанська, Т. В. Смотрицька, Р. С. Бартюк, О. О. Бородій, О. В. Височанський, Н. В. Карпенко, Т. В. Костенко,

Н. І. Коробчук, Г. О. Кривенко, С. І. Матіюк, Л. В. Сініцька  
// Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. – 2017. – № 7 (43). – С. 79-81. ISSN 2304-7437. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Динаміка оцінок стану пацієнтів після лікування у відділенні гострої судинно-мозкової патології (StrokeUnit) / Т.Г. Височанська, Т.В. Костенко, І.В. Капітанчук, Т.В. Смотрицька // Сучасні аспекти клінічної неврології : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю : тези доп., м. Івано-Франківськ, 1 березня 2013р. – Івано-Франківськ: (б.в.). – С. 9-10. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).

7. Смотрицька Т.В. Загальна характеристика показників варіабельності артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту / Т.В. Смотрицька // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25, Вип. 1 (90). – С. 106. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків). ISSN 2079-0325.

8. Вплив організаційних заходів на імплементацію тромболітичної терапії при інсульті/Т. Г. Височанська, Р. С. Бартюк, О. О. Бородій, О. В. Височанський, Н. В. Карпенко, Т. В. Костенко, Н. І. Коробчук, І. В. Капітанчук, Г. О. Кривенко, С. І. Матіюк, Л. В. Сініцька, Т. В. Смотрицька, Д.О. Фікс, Ю.А. Шмигельська, Ю.А. Щербанюк, Ю.В. Чирка // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25, Вип. 1 (90). – С. 72. ISSN 2079-0325.

9. Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька, Т.Г. Височанська, Р.С. Бартюк, Д.О. Фікс // Інсульт та судинно-мозкові захворювання : матеріали IV Національного конгресу, Київ, 1-3 листопада 2018. – С. 32-34. (Дисертантові належить збір даних, аналіз і

обробка матеріалу та формування висновків).

10. Smotrytska T. Use of Cerebrolysin after rt-PA: single-center cohort analysis of 3-month results / S. Moskovko, T. Vysochanska, R. Bartiuk, O. Vysochanskiy, T. Kostenko, N. Karpenko, N. Korobchuk, S. Matiyuk, I. Sinitska, T. Smotritska, D. Fix, J. Schmigelska, J. Scherbaniuk, G. Moskovko // 4<sup>th</sup> Congress of European Academy of Neurology (EAN), June 16–19, 2018. – Abstracts: Lisbon, Portugal, 2018.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

11. Імплементация національних клінічних настанов з надання допомоги хворим з мозковим інсультом та ТІА в спеціалізованому медичному закладі третинного рівня / В.Л. Клочко, Т.Г. Височанська, О.В. Височанський, Л.В. Вознюк, Г.Г. Гельман, І.В. Капітанчук, Н.В. Карпенко, Н.В. Коробчук, Т.В. Костенко, С.І. Матіюк, Є.В. Паненко, Т.В. Смотрицька, С.П. Московко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – № 5 (59). – С. 137-140.

12. Чинний локальний протокол надання допомоги хворим із мозковим інсультом та ТІА у спеціалізованому медичному закладі третинного рівня / В.Л. Клочко, Т.Г. Височанська, О.В. Височанський, Л.В. Вознюк, Г.Г. Гельман, І.В. Капітанчук, Н.В. Карпенко, Н.В. Коробчук, Т.В. Костенко, С.І. Матіюк, Є.В. Паненко, Т.В. Смотрицька, С.П. Московко // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 4 (58). – С. 24-26.

13. Powiklania terapii trombolitycznej w postaci brze ku angioneurotycznej gojezyka / T.G. Vysochanska, G.O. Kryvenko, T.V. Kostenko, T.V. Smotrytska // Wiadomosc lekarskie. – 2015. – LXVIII. – № 3. – С. 439.

## Додаток Б

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

Тернопільської обласної комунальної  
клінічної психоневрологічної лікарні

Шкробот В. В.

«17» грудня 2018 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва роботи:** ««Гострий мозковий інсульт: варіабельність артеріального тиску в структурі інших предикторів перебігу та наслідків»




1. **Назва пропозиції щодо впровадження:** Використання параметру варіабельності артеріального тиску в гострому періоді інсульту як діагностичний фактор, що дозволяє припускати прогноз виходу пацієнта після інсульту в кожному індивідуальному випадку, оптимізувати ведення пацієнтів з різними типами інсульту в найгострішому та гострому періодах та вибирати найдоцільнішу тактику ведення. Використання впливу окремих клініко-демографічних факторів на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки ішемічного інсульту в практичному веденні пацієнтів.
2. **Установа-розробник, її адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Смотрицька Т.В., асистент кафедри нервових хвороб.
3. **Джерело інформації:**
  - Московко С.П. Динаміка артеріального тиску в найгострішому періоді мозкового інсульту / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. – 2017. – №7 (43). – С. 25-28. ISSN 2304-7437. ISSN 2304-7437.
  - Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька, Т.Г. Височанська, Р.С. Бартюк, Д.О. Фікс



// Інсулт та судинно-мозкові захворювання : матеріали IV  
Національного конгресу, Київ, 1-3 листопада 2018. – С. 32-34.

4. Де й коли було впроваджено: Результати дослідження впроваджено в лікувальний процес Тернопільської обласної комунальної психоневрологічної лікарні, інсультне відділення, відділенні неврології №3, з грудня 2018р.
5. Термін впровадження: з грудня 2018р..
6. Загальна кількість спостережень: 178.
8. Відмітки і пропозиції: \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з неврології		Кородюк В.І.
Завідувач інсультним відділенням		Стоян С.Б.
Завідувач неврологічним відділенням №3		Тиш Н.І.

« 17 » грудня 2018р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”  
Головний лікар  
Вінницької обласної психоневрологічної  
лікарні ім. О.І. Ющенко»  
Кучерук С.О.  
« 07 » 12 2018 р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва роботи:** «Гострий мозковий інсульт: варіабельність артеріального тиску в структурі інших предикторів перебігу та наслідків»

1. **Назва пропозиції щодо впровадження:** Використання параметру варіабельності артеріального тиску в гострому періоді інсульту як діагностичний фактор, що дозволяє припускати прогноз виходу пацієнта після інсульту в кожному індивідуальному випадку, оптимізувати ведення пацієнтів з різними типами інсульту в найгострішому та гострому періодах та вибирати найдоцільнішу тактику ведення. Використання впливу окремих клініко-демографічних факторів на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки ішемічного інсульту в практичному веденні пацієнтів.
2. **Установа-розробник, її адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Смотрицька Т.В., асистент кафедри нервових хвороб.
3. **Джерело інформації:**
  - Московко С.П. Динаміка артеріального тиску в найгострішому періоді мозкового інсульту / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. – 2017. – №7 (43). – С. 25-28. ISSN 2304-7437. ISSN 2304-7437.
  - Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька, Т.Г. Височанська, Р.С. Бартюк, Д.О. Фікс

// Інсульт та судинно-мозкові захворювання : матеріали IV  
Національного конгресу, Київ, 1-3 листопада 2018. – С. 32-34.

4. Де й коли було впроваджено: Результати дослідження впроваджено в лікувальний процес Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. О.І. Ющенко, відділення гострої судинної патології-інсультне, №22, з грудня 2018р.
5. Термін впровадження: з грудня 2018р..
6. Загальна кількість спостережень: 187.
8. Відмітки і пропозиції: \_\_\_\_\_

**Відповідальний за впровадження:**

Заступник головного лікаря  
по медичній частині



Завідувач інсультним відділенням №22,  
Заслужений лікар України

Ковальська Л.А.

Височанська Т.Г.

«07» 12 2018р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

Івано-Франківської обласної клінічної лікарні

Гришук О.І.

20 вересня 2018 р.



### АКТ ПРО ВІПРОВАДЖЕННЯ

**Назва роботи:** ««Гострий мозковий інсульт: варіабельність артеріального тиску в структурі інших предикторів перебігу та наслідків»

1. **Назва пропозиції щодо впровадження:** Використання параметру варіабельності артеріального тиску в гострому періоді інсульту як діагностичний фактор, що дозволяє припускати прогноз виходу пацієнта після інсульту в кожному індивідуальному випадку, оптимізувати ведення пацієнтів з різними типами інсульту в найгострішому та гострому періодах та вибирати найдоцільнішу тактику ведення. Використання впливу окремих клініко-демографічних факторів на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки ішемічного інсульту в практичному веденні пацієнтів.
2. **Установа-розробник, її адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Смотрицька Т.В., асистент кафедри нервових хвороб.
3. **Джерело інформації:**
  - Московко С.П. Динаміка артеріального тиску в найгострішому періоді мозкового інсульту / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. – 2017. – №7 (43). – С. 25-28. ISSN 2304-7437. ISSN 2304-7437.
  - Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька, Т.Г. Височанська, Р.С. Бартюк, Д.О. Фікс // Інсульт та судинно-мозкові захворювання : матеріали IV Національного конгресу, Київ, 1-3 листопада 2018. – С. 32-34.

4. Де й коли було впроваджено: Результати дослідження впроваджено в лікувальний процес Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, відділенні судинної неврології, з грудня 2018р.
5. Термін впровадження: з грудня 2018р..
6. Загальна кількість спостережень: 78.
8. Відмітки і пропозиції: \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням  
судинної неврології, к.мед.н.

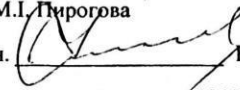


Чмир Г.С.

«20» 12 2018р.

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи  
Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова  
професор, д.мед.н.  Власенко О.В.  
«27» грудня 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва роботи:** «Гострий мозковий інсульт: варіабельність артеріального тиску в структурі інших предикторів перебігу та наслідків»

1. **Автор:** Смотрицька Тетяна Володимирівна, асистент кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
2. **Пропозиція до впровадження:** На основі аналізу даних репрезентативної послідовної когорти хворих з інсультом досліджено індивідуальну варіабельність артеріального тиску в найгострішому та гострому періодах, вперше досліджено поведінку артеріального тиску в різні періоди часу. Вперше проведено комплексний аналіз клінічних та демографічних факторів, які суттєво і з різною вірогідністю впливають на перебіг госпітального періоду, безпосередні та середнь-віддалені наслідки інсульту. Отримано нові дані щодо факторів, які можуть впливати на варіабельність артеріального тиску в гострому періоді інсульту. Встановлено, що параметри АТ (середній, максимальне значення, розмах коливань та показники варіативності) мають більш значний прогностичний вплив на наслідки (оцінка на 90-й день) в перші 72 години спостереження, порівняно з подальшим періодом. Варіабельність та номінальні значення систолічного тиску мають більш очевидний вплив на наслідки інсульту, ніж такі ж показники діастолічного, який проявляє себе більш ригідним щодо коливань у часі. Підтверджено ефективність застосування тромболітичної терапії при ішемічному інсульті, яка має кращий результат у віддаленому періоді, навіть при більш важкому інсульті на початку захворювання при клінічному вимірі. Отримані дані дають можливість використовувати параметр варіабельності артеріального тиску в гострому періоді інсульту як діагностичний фактор, що дозволяє припускати прогноз виходу пацієнта після інсульту в кожному індивідуальному випадку, оптимізувати ведення пацієнтів з різними типами інсульту в найгострішому та гострому періодах та вибирати найдоцільнішу тактику ведення. Отримані дані щодо впливу окремих клініко-демографічних факторів на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки ішемічного інсульту можуть бути використані в практичному веденні пацієнтів, враховані при формуванні терапевтичної тактики та прогнозу
3. **Актуальність дослідження:** Останнім часом, як новий фактор ризику, що може бути незалежним предиктором першого в житті або повторного інсульту, розпізнається варіабельність артеріального тиску (ВАТ). В обмеженому числі досліджень вивчався вплив ВАТ на безпосередні наслідки ішемічного інсульту і визначений зв'язок більшої

варіабельності в гострому періоді та поганого функціонального виходу або смерті. Опубліковані нещодавно дані великого ретроспективного дослідження впливу ВАТ в підгострому періоді ішемічного інсульту на віддалені (3 місяці) результати продемонстрували незалежну та лінійну асоціацію збільшеної варіабельності (але не середнього рівня систолічного АТ) з високими шансами смерті або глибокої функціональної залежності. Але недостатньо з'ясованими залишаються питання відношення до наслідків інших параметрів тиску (діастолічний, середньо-динамічний), значення періоду виміру (найгостріший, гострий), розмірів, локалізації та важкості ураження, типу інсульту (в т.ч. – геморагічного), параметрів перебігу, лікування тощо.

**4. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**5. Джерела інформації:**

Московко С.П. Варіабельність артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту – сучасний погляд на проблему / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // ScienceRise: Medical Science. – 2017. – № 3 (11). – С. 39-43. ISSN 2519-478X.

Московко С.П. Динаміка артеріального тиску в найгострішому періоді мозкового інсульту / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. – 2017. – №7 (43). – С. 25-28. ISSN 2304-7437. ISSN 2304-7437.

Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька, Т.Г. Височанська, Р.С. Бартюк, Д.О. Фікс // Інсульт та судинно-мозкові захворювання : матеріали IV Національного конгресу, Київ, 1-3 листопада 2018. – С. 32-34.

**6. Ким і коли впроваджено:**

Кафедра нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Початок впровадження: грудень 2018р.

Протокол засідання кафедри: № 4 від «26» 12 2018р.

**7. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес і лекційний курс.

**8. Соціально-економічний ефект:** покращення підготовки молодих спеціалістів

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри неврології,

д.мед.н., проф.



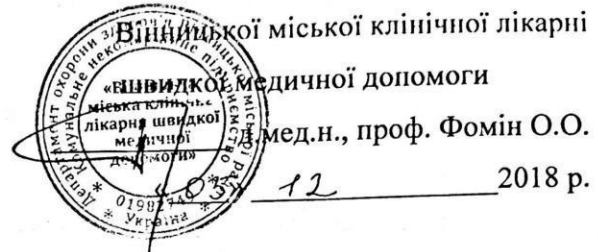
С.П.Московко



Підпис Московко С.П.  
Завіряю  
Заступник начальника  
Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М. І. Пирогова  
Григоренко В.А.  
" 20 " \_\_\_\_\_ г.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар



мед.н., проф. Фомін О.О.  
12 2018 р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва роботи:** ««Гострий мозковий інсульт: варіабельність артеріального тиску в структурі інших предикторів перебігу та наслідків»

1. **Назва пропозиції щодо впровадження:** Використання параметру варіабельності артеріального тиску в гострому періоді інсульту як діагностичний фактор, що дозволяє припускати прогноз виходу пацієнта після інсульту в кожному індивідуальному випадку, оптимізувати ведення пацієнтів з різними типами інсульту в найгострішому та гострому періодах та вибирати найдоцільнішу тактику ведення. Використання впливу окремих клініко-демографічних факторів на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки ішемічного інсульту в практичному веденні пацієнтів.
2. **Установа-розробник, її адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Смотрицька Т.В., асистент кафедри нервових хвороб.
3. **Джерело інформації:**
  - Московко С.П. Динаміка артеріального тиску в найгострішому періоді мозкового інсульту / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. – 2017. – №7 (43). – С. 25-28. ISSN 2304-7437. ISSN 2304-7437.
  - Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька, Т.Г. Височанська, Р.С. Бартюк, Д.О. Фікс

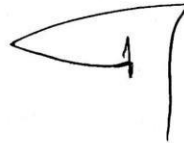


// Інсульт та судинно-мозкові захворювання : матеріали IV  
Національного конгресу, Київ, 1-3 листопада 2018. – С. 32-34.

4. Де й коли було впроваджено: Результати дослідження впроваджено в лікувальний процес Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, неврологічне відділення, з грудня 2018р.
5. Термін впровадження: з грудня 2018р..
6. Загальна кількість спостережень: 156.
8. Відмітки і пропозиції: \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря  
по медичній частині



Трохименко Б.В.

/Завідувач неврологічним відділенням



Дика О.В.

«05» грудня 2018р.

«Затверджую»  
 Проректор з наукових роботи  
 Івано-Франківського національного медичного університету  
 професор, д.мед.н. \_\_\_\_\_  
 «29 жовтня» 2018 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва роботи:** «Гострий мозковий інсульт: варіабельність артеріального тиску в структурі інших предикторів перебігу та наслідків»

1. **Автор:** Смотрицька Тетяна Володимирівна, асистент кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
2. **Пропозиція до впровадження:** Встановлено, що параметри АТ (середній, максимальне значення, розмах коливань та показники варіативності) мають більш значний прогностичний вплив на наслідки (оцінка на 90-й день) в перші 72 години спостереження, порівняно з подальшим періодом. Варіабельність та номінальні значення систолічного тиску мають більш очевидний вплив на наслідки інсульту, ніж такі ж показники діастолічного, який проявляє себе більш ригідним щодо коливань у часі. Підтверджено ефективність застосування тромболітичної терапії при ішемічному інсульті, яка має кращий результат у віддаленому періоді, навіть при більш важкому інсульті на початку захворювання при клінічному вимірі. Отримані дані дають можливість використовувати параметр варіабельності артеріального тиску в гострому періоді інсульту як діагностичний фактор, що дозволяє припускати прогноз виходу пацієнта після інсульту в кожному індивідуальному випадку, оптимізувати ведення пацієнтів з різними типами інсульту в найгострішому та гострому періодах та вибирати найдоцільнішу тактику ведення. Отримані дані щодо впливу окремих клініко-демографічних факторів на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки ішемічного інсульту можуть бути використані в практичному веденні пацієнтів, враховані при формуванні терапевтичної тактики та прогнозу.
3. **Актуальність дослідження:** Останнім часом новим фактором ризику, що може бути незалежним предиктором першого в житті або повторного інсульту, розпізнається варіабельність артеріального тиску (ВАТ). В обмеженому числі досліджень вивчався вплив ВАТ на безпосередні наслідки ішемічного інсульту і визначений зв'язок білої варіабельності в гострому періоді та поганого функціонального виходу або смерті. Опубліковані нещодавно дані великого ретроспективного дослідження впливу ВАТ в підгострому періоді ішемічного інсульту на віддалені (3 місяці) результати продемонстрували незалежну та лінійну асоціацію збільшеної варіабельності (але не середнього рівня систолічного АТ) з високими шансами смерті або глибокої функціональної залежності. Але недостатньо з'ясованими залишаються питання відношення до наслідків інших параметрів тиску (діастолічний, середньо-динамічний), значення періоду виміру (найгостріший, гострий),

розмірів, локалізації та важкості ураження, типу інсульту (в т.ч. – геморагічного), параметрів перебігу, лікування тощо.

**4. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**5. Джерела інформації:**

Московко С.П. Варіабельність артеріального тиску в гострому періоді мозкового інсульту – сучасний погляд на проблему / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // ScienceRise: Medical Science. – 2017. – № 3 (11). – С. 39-43. ISSN 2519-478X.

Московко С.П. Динаміка артеріального тиску в найгострішому періоді мозкового інсульту / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. – 2017. – №7 (43). – С. 25-28. ISSN 2304-7437. ISSN 2304-7437.

Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті / С.П. Московко, Т.В. Смотрицька, Т.Г. Височанська, Р.С. Бартюк, Д.О. Фікс // Інсульт та судинно-мозкові захворювання : матеріали IV Національного конгресу. Київ, 1-3 листопада 2018. – С. 32-34.

**6. Ким і коли впроваджено:**

Кафедра неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету

Початок впровадження: грудень 2018р.

Протокол засідання кафедри: № 4 від 28 листопада 2018р.

**7. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес і лекційний курс.

**8. Соціально-економічний ефект:** покращення підготовки молодих спеціалістів

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри неврології та нейрохірургії,  
д.мед.н., проф.



В.А. Грїб