

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна  
наукова праця на  
правах рукопису

Гавловська Ярослава Юріївна

УДК 616.831-005.1:616.7-08

### ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ВІДНОВЛЕННЯ РУХОВИХ ТА КОГНІТИВНИХ  
ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ НА ШЕМИЧНИЙ ІНСУЛЬТ ЗАЛЕЖНО ВІД  
СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ

22 - Охорона здоров'я; 222 - Медицина

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

Я. Ю. Гавловська

---

(підпис)

Науковий керівник:

Литвиненко Наталія Володимирівна, доктор медичних наук, професор

Полтава – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Гавловська Я.Ю.* Оптимізація відновлення рухових та когнітивних функцій у хворих на ішемічний інсульт залежно від стану системи гемостазу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 2023.

Ішемічний інсульт (ІІ) залишається однією з основних причин інвалідизації населення у всьому світі, значно знижує якість життя та працездатний потенціал. З статистикою у 30-80% хворих, які перенесли ішемічний інсульт, формуються стійкі рухові та когнітивні порушення або посилюється раніше існуючий руховий і когнітивний дефіцит, що призводить до зниження рівня життя хворих та членів їх сімей. Механізм відновлення процесів у головному мозку при ішемії може бути пов'язаний із нейротрофічним фактором мозку (BDNF). Порушення регуляції гемостазу і стану реологічних властивостей крові є універсальною ланкою патогенезу ішемічного інсульту (ІІ). При цьому погіршення реологічних властивостей крові і активація системи гемостазу знаходяться в певному зв'язку з тяжкістю ІІ, а також визначають прогноз його перебігу. На сучасному етапі недостатньо вивчені питання взаємозв'язку стану системи гемостазу зі ступенем відновлення моторних та когнітивних функцій після перенесеного ІІ, а також не виділені маркери відновлення даних розладів. Недостатньо вивченою також залишається і динаміка відновлення рухових та когнітивних функцій у хворих на ІІ із урахуванням його підтипу та методу медикаментозної терапії.

Мета дослідження – здійснити комплексний аналіз неврологічного дефіциту, функціональної залежності, когнітивних розладів та стану системи гемостазу у гострому періоді ІІ, встановити зв'язок між відновленням рухових та когнітивних розладів із станом системи гемостазу

та концентрацією BDNF із урахуванням методу лікування та клінічного підтипу інсульту.

Для досягнення поставленої мети нами були визначені 5 відповідних завдань:

1) Вивчити динаміку неврологічного дефіциту та відновлення рухових функцій у гострому періоді ІІ з урахуванням методу медикаментозного лікування та клінічного підтипу інсульту.

2) Провести аналіз відновлення когнітивних функцій при різних підтипах ішемічного інсульту з урахуванням методу медикаментозного лікування та клінічного підтипу інсульту.

3) Оцінити зміни концентрації BDNF в крові у гострому періоді ішемічного інсульту з урахуванням методу лікування та його прогностичне значення відносно відновлення когнітивного дефіциту.

4) Дослідити та проаналізувати стан системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту з урахуванням методу лікування.

5) Визначити прогностичне значення стану коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту.

Об'єкт дослідження: атеротромботичний та кардіоеMBOLІчний ІІ у каротидному басейні у гострому періоді.

Предмет дослідження: взаємозв'язок динаміки відновлення рухових та когнітивних розладів із показниками системи гемостазу у гострому періоді ІІ; роль концентрації маркеру функції нейронів BDNF у відновленні когнітивних функцій у гострому періоді періоді ІІ.

Для вирішення поставлених завдань у роботу було включено 89 пацієнтів: 20 практично здорових осіб (контрольна група) без перенесених гострих порушень мозкового кровообігу (середній вік пацієнтів у групі –  $58,90 \pm 1,99$  років, з яких чоловіків - 35,0%, жінок – 65,0%) та 69 пацієнтів із

діагнозом ішемічний інсульт. З метою оптимізації відновлення рухових та когнітивних функцій хворих було розділено на дві групи залежно від методу медикаментозної терапії: група 1а – пацієнти, яким було проведено системну тромболітичну терапію (сТЛТ) (n=48, середній вік –  $62,94 \pm 1,26$  років, з яких чоловіків - 37,5%, жінок – 62,5%) та група 1б – пацієнти, яким не було проведено системну тромболітичну терапію (n=21, середній вік –  $60,24 \pm 2,31$  років, з яких чоловіків - 19,0%, жінок – 81,0%).

Група 1а була розподілена на 2 підгрупи: підгрупа 1аА – пацієнти із атеротромботичним ішемічним інсультом (n=32), підгрупа 1аК - пацієнти із кардіоемболічним ішемічним інсультом (n=16). Група 1б була розподілена на 2 підгрупи: підгрупа 1бА – пацієнти із атеротромботичним ішемічним інсультом (n=16), підгрупа 1бК - пацієнти із кардіоемболічним ішемічним інсультом (n=5).

Діагноз встановлювався відповідно до чинного Міжнародного класифікатора хвороб 10 перегляду. Обстеження і лікування хворих проводилося згідно з Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на ішемічний інсульт (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012 року). При проведенні дослідження дотримані Етичний кодекс лікаря України та Етичний кодекс ученого України. Усі пацієнти, які включені в дослідження, надали добровільно інформовану згоду на участь.

Усі досліджувані особи пройшли загальноклінічне, інструментальне та лабораторне обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень та супутньої патології.

Дизайн дослідження - когортне клінічне проспективне двоцентрове дослідження пацієнтів у гострій фазі ішемічного інсульту. Обстеження проводилося на 1 та на 14 добу II.

У роботі використані наступні методи дослідження: клініко-неврологічне обстеження (визначення ступеню тяжкості інсульту за

шкалою NIHSS, ступеню функціональної залежності за індексом Бартела та рівня порушення життєдіяльності за шкалою Ренкіна); нейропсихологічне тестування (оцінка когнітивної сфери за шкалою Mini Mental State Examinaton - MMSE); дослідження стану коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу (протромбіновий індекс – ПТІ, протромбіновий час – ПТЧ, міжнародне нормалізоване співвідношення – МНВ, тромбіновий час – ТЧ, активований частковий тромбопластиновий час – АТЧТ, концентрація фібриногену, концентрація розчинних фібрин-мономерних комплексів – РФМК); імунологічні методи (вимірювання концентрації BDNF твердофазним імуноферментним методом). Для визначення вагомості одержаних результатів, визначення основних тенденцій у змінах клініко-лабораторних показників в гострому періоді ішемічного інсульту та оцінки прогностичної значущості вмісту нейротрофічного фактору мозку застосовані статистичні методи.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення науковому завданню, яке полягає в удосконаленні прогнозування перебігу ішемічного інсульту в гострому періоді шляхом уточнення ролі системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій при різних підтипах ІІ з урахуванням методу медикаментозного лікування.

У всіх пацієнтів із ІІ за умови призначення відповідної терапії згідно з даними оцінки динаміки неврологічного дефіциту було встановлено позитивну динаміку клінічного стану протягом гострого періоду ІІ.

Не було відмічено клінічних особливостей відновлення при різних підтипах ІІ із використанням сТЛТ та базисної терапії.

У пацієнтів із ішемічним інсультом, які не підлягали проведенню сТЛТ, на 1 добу інсульту встановлено вищий ступінь неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS ( $7,17 \pm 1,70$  балів в групі сТЛТ проти  $9,29 \pm 2,04$  балів в групі без сТЛТ,  $p < 0,05$ ).

На 14 добу гострого періоду періоду II в обох групах медикаментозної терапії (із використанням сТЛТ, без використання сТЛТ) визначено визначено зниження неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS та ступеню функціональної залежності за ІБ із достовірним переважанням при проведенні сТЛТ при обох підтипах II.

У групі пацієнтів, яким було проведено сТЛТ встановлено статистично значуще зниження функціональної залежності на 14 добу за індексом Бартела як у пацієнтів із атеротромботичним, так і кардіоемболічним підтипами II.

Була встановлена позитивна динаміка відновлення повсякденної активності за індексом Бартела:  $68,44 \pm 6,67$  на 14 добу проти  $43,75 \pm 6,45$  балів на добу у групі 1БА ( $p < 0,001$ );  $67,01 \pm 8,01$  балів на 14 добу проти  $36,0 \pm 10,42$  балів ( $p = 0,021$ ) у групі 1БК.

На 1 та 14 добу II в обох групах медикаментозного лікування доведено достовірне зниження загального балу за шкалою MMSE та субшкалами «увага і рахунок», «сприйняття і пам'ять». На 14 добу при застосуванні сТЛТ визначено збільшення частки пацієнтів без когнітивних розладів, зростання балу MMSE, балів субшкали «сприйняття і пам'ять». Встановлено, що у пацієнтів з атеротромботичним підтипом II незалежно від методу терапії вищий ризик розвитку когнітивних порушень в гострому періоді. При цьому виявлено, що рівень BDNF в плазмі крові на 1 добу нижче  $388,19$  пг/мл може бути прогностичним фактором розвитку когнітивних розладів на 14 добу гострого періоду.

У дебюті II у пацієнтів виявлено активацію коагуляційного гемостазу: у групі сТЛТ – зростання концентрацій фібриногену та РФМК в крові, в групі без сТЛТ – зростання концентрації РФМК порівняно з контрольною групою. На 14 добу після II в обох групах утримувалося зростання концентрації фібриногену та РФМК при подовженні АЧТЧ порівняно з контрольною групою.

Динаміка показників коагулограми на 14 добу у групі сТЛТ свідчила про зростання АЧТЧ та зниження концентрації РФМК в крові (нормалізація стану коагуляційного гемостазу та зниження ризику розвитку ДВЗ синдрому); у групі без застосування сТЛТ залишався ризик розвитку ДВЗ синдрому (зростання концентрації РФМК в крові). У гострому періоді АТІ на 14 добу зростала концентрація РФМК порівняно з КЕІ при обох методах лікування.

Встановлено кореляційні взаємозв'язки між показниками системи гемостазу, ступенем неврологічного дефіциту, ступенем функціональної залежності, показниками когнітивних функцій за субшкалами MMSE та концентрацією BDNF у крові у пацієнтів в гострому періоді ІІ. Найбільш вагоме значення серед показників коагуляційного гемостазу продемонстрували концентрації РФМК, концентрації фібриногену та АЧТЧ; з боку мікроциркуляторно гемостазу – час агрегації тромбоцитів. При цьому, основними прогностичними показниками стану системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу для відновлення неврологічного дефіциту у перші 14 днів гострого періоду ІІ визначено концентрацію фібриногену ( $r=-0,368$ ,  $p=0,026$ ), тромбіновий час ( $r=-0,244$ ,  $p=0,043$ ), ступінь агрегації тромбоцитів ( $r=+0,294$ ,  $p=0,042$ ); ступеню функціональної залежності – фібриногену ( $r=-0,409$ ,  $p=0,008$ ), АЧТЧ ( $r=+0,406$ ,  $p=0,004$ ), ступінь агрегації тромбоцитів ( $r=-0,312$ ,  $p=0,031$ ); для нормалізації концентрації BDNF в крові – час агрегації тромбоцитів ( $r=-0,381$ ,  $p=0,028$ ), для когнітивних функцій – концентрація РФМК в крові ( $r=-0,473$ ,  $p=0,009$ ).

*Наукова новизна отриманих результатів.* Поглиблено уявлення про клінічні особливості відновлення рухових та когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту в залежності від його підтипу та методу медикаментозної терапії (із застосування сТЛТ, без застосування сТЛТ).

Уперше продемонстровано взаємозв'язок між динамікою змін показників системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу зі ступенем клінічної тяжкості, функціональної залежності, порушенням життєдіяльності та когнітивними функціями протягом перших 14 днів гострого періоду ішемічного інсульту з урахуванням клінічного підтипу та методу медикаментозної терапії.

Уперше виявлено корелятивні асоціації між рівнем біомаркери відновлення нервової тканини BDNF та гемостазіологічними показниками, а саме концентрацією РФМК та часом агрегації тромбоцитів.

Уперше шляхом регресійного аналізу побудовано прогностичну модель оцінки ризику когнітивних розладів у перші 14 днів після ішемічного інсульту за даними клініко-лабораторних показників з урахуванням підтипу інсульту та концентрації BDNF на 1 добу.

Уперше здійснено шляхом ROC-аналізу визначення прогностичного рівня концентрації BDNF на 1 добу II щодо ризику розвитку когнітивних розладів у перші 14 днів.

Уперше визначено прогностичні показники стану системи гемостазу для відновлення неврологічного дефіциту, ступеню функціональної залежності, когнітивних функцій.

Отримані результати дослідження надали можливість оптимізувати тактику ведення пацієнтів у гострому періоді II шляхом використання прогностичної моделі ризику розвитку когнітивних порушень за клініко-параклінічними показниками та дозволяють використовувати параметри стану системи гемостазу для прогнозу відновлення пацієнтів з II у гострому періоді.

*Практичне значення отриманих результатів.* Результати роботи впроваджені у лікувально – діагностичний процес Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», Центру неврології та



реабілітації «Lytvynenko clinic» Товариства з обмеженою відповідальністю «Медконтинент» м. Полтава, Комунального підприємства «Полтавська центральна районна лікарня Полтавської міської ради», Комунального підприємства «Миргородська лікарня інтенсивного лікування» Миргородської міської ради, Комунального підприємства «Решетилівська центральна районна лікарня Решетилівської районної ради Полтавської області», Комунального підприємства «Великобагачанська центральна лікарня Великобагачанської селищної ради Полтавської області», комунального некомерційного підприємства «Лікарня інтенсивного лікування «Кременчуцька», у навчальний процес кафедри неврології і рефлексотерапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

**Ключові слова:** інсульт, ішемія, когнітивні розлади, деменція, атеросклероз, кардіоемболічний інсульт, періоди інсульту, моторні порушення, гемостаз, агрегація, системна тромболітична терапія, центральна нервова система, нейропсихіатричні симптоми.

## ABSTRACT

Havlovska Ya.Yu. Optimization of recovery of motor and cognitive functions in patients with ischemic stroke depending on the state of the hemostatic system.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 - Medicine - Poltava State Medical University, Poltava, 2023.

Ischemic stroke (IS) remains one of the main causes of disability worldwide, significantly reducing the quality of life and working potential. According to statistics, 30-80% of patients who have suffered an ischemic stroke develop persistent motor and cognitive impairment or worsen pre-existing motor and cognitive deficits, which leads to a decrease in the quality of life of patients and their families. The mechanism of recovery of processes in the brain during ischemia may be associated with brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Impaired regulation of hemostasis and blood rheological properties is a universal link in the pathogenesis of ischemic stroke (IS). At the same time, deterioration of blood rheological properties and activation of the hemostatic system are in a certain relationship with the severity of IS, and also determine the prognosis of its course. At the present stage, the relationship between the state of the hemostatic system and the degree of recovery of motor and cognitive functions after IS is not sufficiently studied, and markers of recovery of these disorders have not been identified. The dynamics of recovery of motor and cognitive functions in patients with IS, taking into account its subtype and method of drug therapy, also remains insufficiently studied.

The aim of the study is to conduct a comprehensive analysis of neurological deficits, functional dependence, cognitive impairment and hemostatic system in acute period II, to establish the relationship between the recovery of motor and cognitive impairment and the state of the hemostatic system and BDNF concentration, taking into account the method of treatment and clinical subtype of stroke.

To achieve this goal, we identified 5 relevant tasks:

1) To study the dynamics of neurological deficit and recovery of motor functions in acute period IS, taking into account the method of treatment and clinical subtype of stroke.

2) To analyze the recovery of cognitive functions in different subtypes of ischemic stroke, taking into account the method of treatment and clinical subtype of stroke.

3) To evaluate changes in blood BDNF concentration in the acute period of ischemic stroke, taking into account the method of treatment and its prognostic value in relation to the recovery of cognitive deficit.

4) To investigate and analyze the state of coagulation and microcirculatory hemostasis in the acute period of different subtypes of ischemic stroke, taking into account the method of treatment.

5) Determine the prognostic value of coagulation and microcirculatory hemostasis in the recovery of motor and cognitive functions in the acute period of ischemic stroke.

Object of study: atherothrombotic and cardioembolic IS in the carotid basin in the acute period.

Subject of the study: the relationship between the dynamics of recovery of motor and cognitive disorders with indicators of the hemostatic system in the acute period of IS; the role of the concentration of the neuronal function marker BDNF in the recovery of cognitive functions in the acute period of IS.

To solve the tasks, 89 patients were included in the study: 20 practically healthy individuals (control group) without acute cerebrovascular disorders (mean age of patients in the group was  $58.90 \pm 1.99$  years, of whom 35.0% were men and 65.0% were women) and 69 patients diagnosed with ischemic stroke. In order to optimize the recovery of motor and cognitive functions, patients were divided into two groups depending on the method of drug therapy: Group 1a - patients who underwent systemic thrombolytic therapy (STLT) (n=48, mean age -  $62.94 \pm 1.26$  years, of whom 37.5% were men and 62.5% were women) and

Group 1b - patients who did not undergo systemic thrombolytic therapy (n=21, mean age - 60.24±2.31 years, of whom 19.0% were men and 81.0% were women).

Group 1a was divided into 2 subgroups: subgroup 1aA - patients with atherothrombotic ischemic stroke (n=32), subgroup 1aK - patients with cardioembolic ischemic stroke (n=16). Group 1b was divided into 2 subgroups: subgroup 1bA - patients with atherothrombotic ischemic stroke (n=16), subgroup 1bK - patients with cardioembolic ischemic stroke (n=5).

The diagnosis was made in accordance with the current International Classification of Diseases, 10th revision. Patients were examined and treated in accordance with the Unified Clinical Guidelines for the provision of medical care to patients with ischemic stroke (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 602 of August 03, 2012). The study was conducted in compliance with the Ethical Code of Physicians of Ukraine and the Ethical Code of Scientists of Ukraine. All patients included in the study provided voluntary informed consent to participate.

All subjects underwent general clinical, instrumental and laboratory examinations to verify the diagnosis, identify complications and concomitant pathology.

The study design was a cohort clinical prospective two-center study of patients in the acute phase of ischemic stroke. The examination was performed on day 1 and day 14 of the IS.

The following research methods were used in the study: clinical and neurological examination (determination of the severity of stroke according to the NIHSS scale, the degree of functional dependence according to the Barthel Index and the level of impairment according to the Rankin Scale); neuropsychological testing (assessment of the cognitive sphere according to the Mini Mental State Examination - MMSE); study of the state of coagulation and microcirculatory hemostasis (prothrombin index, prothrombin time, international normalized ratio, thrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen concentration,

concentration of soluble fibrin monomer complexes, RFMC); immunological methods (measurement of BDNF concentration by enzyme-linked immunosorbent assay). Statistical methods were used to determine the significance of the results obtained, to determine the main trends in changes in clinical and laboratory parameters in the acute period of ischemic stroke and to assess the prognostic significance of the content of brain-derived neurotrophic factor.

The thesis presents a theoretical generalization and a new solution to the scientific task of improving the prognosis of ischemic stroke in the acute period by clarifying the role of the coagulation and microcirculatory hemostasis system in the restoration of motor and cognitive functions in different subtypes of IS, taking into account the method of medical treatment.

In all patients with IS, provided that appropriate therapy was prescribed according to the assessment of the dynamics of neurological deficit, a positive clinical dynamics was established during the acute period of IS.

There were no clinical features of recovery in different subtypes of IS using STL and basic therapy.

Patients with ischemic stroke who did not undergo STLT had a higher degree of neurological deficit on the 1st day of stroke according to the NIHSS scale ( $7.17 \pm 1.70$  points in the STLT group vs.  $9.29 \pm 2.04$  points in the non-STLT group,  $p < 0.05$ ).

On day 14 of the acute period of period IS in both groups of medical therapy (with and without STLT), a decrease in neurological deficit according to the NIHSS scale and the degree of functional dependence according to the IB with a significant predominance in STLT in both subtypes of IS was determined.

In the group of patients who underwent STLT, a statistically significant decrease in functional dependence on day 14 according to the Barthel index was found in patients with both atherothrombotic and cardioembolic subtypes of IS.

A positive dynamics of restoration of daily activity by the Barthel index was

established:  $68.44 \pm 6.67$  on day 14 vs.  $43.75 \pm 6.45$  points per day in group 1bA ( $p < 0.001$ );  $67.01 \pm 8.01$  points on day 14 vs.  $36.0 \pm 10.42$  points ( $p = 0.021$ ) in group 1bK.

On days 1 and 14 of IS, both groups of medical treatment showed a significant decrease in the total score on the MMSE scale and the subscales "attention and counting" and "perception and memory". On day 14, when using STLT, an increase in the proportion of patients without cognitive impairment, an increase in the MMSE score, and the scores of the "perception and memory" subscale were determined. It has been established that patients with atherothrombotic subtype IS, regardless of the method of therapy, have a higher risk of developing cognitive impairment in the acute period. It was found that the level of BDNF in the blood plasma for 1 day below  $388.19$  pg/ml can be a prognostic factor for the development of cognitive disorders on day 14 of the acute period.

At the onset of IS, patients showed activation of coagulation hemostasis: in the group with STLT - an increase in the concentration of fibrinogen and RFMK in the blood, in the non-STLT group - an increase in the concentration of RFMK compared with the control group. On day 14 after IS, both groups maintained an increase in fibrinogen and RFMC concentrations with prolongation of APTT compared with the control group.

The dynamics of coagulation parameters on day 14 in the STLT group showed an increase in APTT and a decrease in the concentration of RFMK in the blood (normalization of coagulation hemostasis and reduction of the risk of DIC syndrome); in the group without STLT, the risk of developing DIC syndrome (increase in the concentration of RFMK in the blood) remained. In the acute period of ATI, on day 14, the concentration of RFMC increased compared with the CEA in both treatments.

Correlations between hemostatic system parameters, the degree of neurological deficit, the degree of functional dependence, cognitive function indicators by MMSE subscales and BDNF concentration in the blood of patients

in the acute period of IS were established. The most significant among the indicators of coagulation hemostasis were the concentrations of RFMC, fibrinogen concentrations and APTT; from the microcirculatory hemostasis side - platelet aggregation time. At the same time, the main prognostic indicators of the state of the coagulation and microcirculatory hemostasis system for the recovery of neurological deficit in the first 14 days of acute period IS were determined to be fibrinogen concentration ( $r=-0.368$ ,  $p=0.026$ ), thrombin time ( $r=-0.244$ ,  $p=0.043$ ), platelet aggregation ( $r=+0.294$ ,  $p=0.042$ ); the degree of functional dependence - fibrinogen ( $r=-0.409$ ,  $p=0.008$ ), APTT ( $r=+0.406$ ,  $p=0.004$ ), platelet aggregation ( $r=-0.312$ ,  $p=0.031$ ); for normalization of BDNF concentration in the blood - platelet aggregation time ( $r=-0.381$ ,  $p=0.028$ ), for cognitive functions - concentration of RFMK in the blood ( $r=-0.473$ ,  $p=0.009$ ).

*Scientific novelty of the results.* The understanding of the clinical features of motor and cognitive function recovery in the acute period of ischemic stroke, depending on its subtype and method of drug therapy (with the use of STLT, without the use of STLT), has been deepened.

For the first time, the relationship between the dynamics of changes in coagulation and microcirculatory hemostasis parameters with the degree of clinical severity, functional dependence, impaired vital activity and cognitive functions during the first 14 days of acute ischemic stroke, taking into account the clinical subtype and method of drug therapy, was demonstrated.

For the first time, the prognostic level of BDNF concentration on the 1st day of ischemic stroke was determined in relation to the risk of cognitive impairment in the first 14 days after ischemic stroke.

For the first time, correlations were found between the level of the biomarker of neural tissue repair BDNF and hemostatic parameters, namely the concentration of platelet-derived metabolites and platelet aggregation time.

For the first time, a prognostic model for assessing the risk of cognitive impairment in the first 14 days after ischemic stroke based on clinical and

laboratory parameters, taking into account the stroke subtype and BDNF concentration on day 1, was built by regression analysis.

For the first time, the prognostic level of BDNF concentration on day 1 of II stroke in relation to the risk of cognitive impairment in the first 14 days was determined by ROC analysis.

For the first time, prognostic indicators of the hemostatic system for the recovery of neurological deficit, the degree of functional dependence, and cognitive functions were determined.

The results of the study made it possible to optimize the tactics of managing patients in the acute period of IS by using a prognostic model of the risk of developing cognitive impairment by clinical and paraclinical indicators and allow the use of parameters of the hemostatic system to predict the recovery of patients with IS in the acute period.

*Practical significance of the results.* The results of the work have been implemented in the medical and diagnostic process of the Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky of the Poltava Regional Council", the Center for Neurology and Rehabilitation "Lytvynenko clinic" of the Limited Liability Company "Medcontinent", Poltava. Poltava, Municipal Enterprise Poltava Central District Hospital of Poltava City Council, Municipal Enterprise Myrhorod Intensive Care Hospital of Myrhorod City Council, Municipal Enterprise Reshetylivka Central District Hospital of Reshetylivka District Council of Poltava Region, Municipal Enterprise Velykobahachanska Central Hospital of Velykobahachanska Village Council of Poltava Region, Municipal Non-Profit Enterprise Kremenchuk Intensive Care Hospital, in the educational

**Key words:** stroke, ischemia, cognitive disorders, dementia, atherosclerosis, cardioembolic stroke, stroke periods, motor impairment, hemostasis, aggregation, systemic thrombolytic therapy, central nervous system, neuropsychiatric symptoms.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

1. Havlovska YY, Lytvynenko NV, Havlovskiy OL, Shkodina AD. Prospective pilot study to assess motor activity and the state of the hemostasis system in the acute period of ischemic stroke during systemic thrombolytic therapy. *Wiadomosci Lekarskie.* 2021;74(6):1307-11. DOI:10.36740/WLek202106103
2. Havlovska Y. Prospective pilot study to assess motor activity and the state of the hemostasis system in the acute period of ischemic stroke during systemic thrombolytic therapy. *Journal of the Neurological Science.* 2021;429:36-37 DOI: 10.1016/j.jns.2021.119695
3. Havlovska YY, Lytvynenko NV, Shkodina AD. Serum Level of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Thrombotic Type Are Predictive of Cognitive Impairment in the Acute Period of Ischemic Strokes Patients. *Neurology Research International.* 2023;2023;5578850. DOI: 10.1155/2023/5578850
4. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ, Шкодiна АД, Гавловський ОЛ. Динаміка відновлення когнітивних функцій у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту після проведення системної тромболітичної терапії. *Вісник проблем біології та медицини.* 2023; 1(168):131-141. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-131-141
5. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ, Шликова ОА, Ізмайлова ОВ, Гавловський ОЛ, Шкодiна АД. Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal.* 2022;Issue 1(128);32-41. DOI:10.32345/USMYJ.1(128).2022.32-41.

6. Гавловська ЯЮ. Гемостазіологічні показники та ступінь тяжкості інсульту у пацієнтів з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2021;Т. 21, (2(74)):34-8.

7. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ, Гавловський ОЛ. Зміни стану системи гемостазу при проведенні системної тромболітичної терапії у хворих на ішемічний інсульт. В: Актуальні питання клінічної медицини: Матеріали XIV Всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених із міжнар. участю, м. Запоріжжя, 2020 Лист 20; Запоріжжя; 2020. с. 38

8. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ. Зміни стану системи гемостазу при проведенні системної тромболітичної терапії у хворих, які перенесли ішемічний інсульт. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2020;8(1-2):80.

9. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ. Зміни стану системи гемостазу при проведенні системної тромболітичної терапії у хворих на ішемічний інсульт. В: Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 70-річчю з дня народження професора В.М. Бобирьова; м. Полтава, 2020 Трав.7-8; Полтава; 2020. с. 47-48.

### **Технології**

1. Реєстраційна картка технології № 0623U000094. Оцінка ризику розвитку когнітивних розладів в гострому періоді ішемічного інсульту / заяв. Н.В. Литвиненко, Я.Ю. Гавловська, А.Д. Шкодїна, Т.Й. Пурденко, , О.Л. Гавловський ; власник Полтавський державний медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР : 0120U105395. – Дата реєстрації : 04.05.2023.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ .....	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ .....	22
ВСТУП .....	23
РОЗДІЛ 1. ВІДНОВЛЕННЯ МОТОРНИХ ТА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ: КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПОТЕНЦІЙНІ БІОМАРКЕРИ ТА ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1 Проблема функціональної неспроможності пацієнтів, які перенесли гострий інсульт .....	30
1.2. Стан системи гемостазу в гострому періоді ішемічного інсульту ...	35
1.3. Маркери відновлення рухових та когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту .....	40
1.4. Сучасні медикаментозні методи лікуванні ішемічного інсульту .....	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	50
2.1. Дизайн дослідження та клінічна характеристика пацієнтів .....	50
2.2 Методи обстеження хворих .....	58
2.2.1. Клініко-неврологічне тестування та оцінка моторних функцій .....	58
2.2.2. Нейропсихологічне тестування .....	59
2.2.3. Дослідження стану системи гемостазу .....	59
2.2.4. Імуноферментні методи .....	62
2.3. Статистичний аналіз даних .....	62
РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ .....	64
3.1. Загальна характеристика клінічного перебігу гострого періоду ішемічного інсульту залежно від типу медикаментозної терапії .....	64

3.2. Характеристика клінічного перебігу гострого періоду II у пацієнтів, які отримували сТЛТ, залежно від підтипу інсульту.....	67
3.3. Характеристика клінічного перебігу гострого періоду II у пацієнтів, які не отримували сТЛТ, залежно від підтипу інсульту.....	69
<b>РОЗДІЛ 4. ВІДНОВЛЕННЯ РУХОВИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ.....</b>	<b>73</b>
4.1. Порівняльна характеристика відновлення рухових функцій у гострому періоді ішемічного інсульту залежно від типу медикаментозної терапії.....	73
4.2. Характеристика відновлення рухових функцій у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту у пацієнтів, які отримували сТЛТ	77
4.3. Характеристика відновлення рухових функцій у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту у пацієнтів, які не отримували сТЛТ .....	81
<b>РОЗДІЛ 5. ВІДНОВЛЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ.....</b>	<b>87</b>
5.1. Порівняльна характеристика відновлення когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту залежно від типу медикаментозної терапії.....	87
5.2. Характеристика відновлення когнітивних функцій у гострому періоді при різних підтипах ішемічного інсульту у пацієнтів, які отримували сТЛТ.....	96
5.3. Оцінка відновлення когнітивних функцій у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту у пацієнтів, які не отримували сТЛТ .....	104
5.4. Визначення прогностичного значення рівня нейротрофічного фактору мозку (BDNF) у відновленні когнітивних функцій в гострому періоді ішемічного інсульту .....	112

РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У	
ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ .....	118
6.1. Особливості гемостазіологічних параметрів у гострому періоді ішемічного інсульту при різних типах медикаментозної терапії .....	118
5.2. Особливості стану системи гемостазу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту при проведенні сТЛТ .....	126
6.3. Особливості стану системи гемостазу в гострому періоді ішемічного інсульту у пацієнтів, які не отримували сТЛТ .....	132
РОЗДІЛ 7. ЗВ'ЯЗОК СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ІЗ	
ВІДНОВЛЕННЯМ РУХОВИХ ТА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У	
ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ .....	139
7.1. Зв'язок гемостазіологічних показників з рівнем відновлення рухових функцій у гострому періоді ішемічного інсульту .....	139
7.2. Зв'язок гемостазіологічних показників з відновленням когнітивних функцій та вмістом BDNF у гострому періоді ішемічного інсульту .....	145
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	152
ВИСНОВКИ .....	163
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	167
ДОДАТКИ .....	200

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ**

BDNF – brain – derived neurotrophic factor;

MMSE – Mini – mental state examination;

mRS – Modified Rankin Scale;

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale;

rrPA – рекомбіантний тканинний активатор плазміногену;

АТІ – атеротромботичний інсульт;

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу;

ІБ – індекс Бартела;

ІІ – ішемічний інсульт;

КЕІ – кардіоемболічний інсульт;

КП – когнітивні порушення;

КТ – комп'ютерна томографія;

МНВ – міжнародне нормалізоване співвідношення;

МРТ – магнітно – резонансна томографія;

ПТІ – протромбіновий індекс;

ПТЧ – протромбіновий час;

РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси;

сТЛТ – системна тромболітична терапія;

ТЧ – тромбіновий час;

ДВЗ – дисеміноване внутріньосудинне згортання.

## ВСТУП

**Актуальність.** Інсульт є всесвітньою проблемою, що актуальна як для економічно розвинених країн, так і для країн, які розвиваються. Щорічно у світі реєструється близько 17 мільйонів випадків інсульту, із них 6 мільйонів осіб помирають від інсульту та його ускладнень. У країнах Європейського Союзу реєструється 1,75 мільйонів, у США – 700 тисяч нових випадків інсульту кожного року. Ішемічний інсульт (ІІ) залишається однією з основних причин інвалідизації населення України, значно знижує якість життя та працездатний потенціал. Захворюваність на інсульт в Україні становить 280-290 випадків на 100 тисяч населення й перевищує середній показник захворюваності на ішемічний інсульт у економічно розвинених країнах Європи (200 на 100 тисяч населення). Згідно з офіційною статистикою, унаслідок мозкового інсульту в Україні кожного року помирає від 40 до 45 тисяч осіб [1]. Приблизно у одного із чотирьох чоловіків та однієї із п'яти жінок віком >45 років може виникнути дане захворювання [2, 3].

ІІ – одне з найбільш тяжких захворювань судин, що спричинює парези, порушення ходи, мови, пам'яті; значно збільшує не тільки смертність, а й інвалідизацію. Порушення рухових, сенсорних та когнітивних функцій - найбільш частий неврологічний дефіцит у хворих на інсульт. Близько 70% пацієнтів після інсульту залежні у повсякденній діяльності. Результати проведених досліджень переконливо доводять, що до 90% фізичного відновлення після ІІ відбувається у перші 3 місяці. Механізм відновлення процесів у головному мозку може бути пов'язаний із нейротрофічним фактором головного мозку (BDNF), концентрація якого має кореляцію з інвалідністю через 4 місяці після інсульту [4, 5].

За даними сучасних міжнародних досліджень (STONE, Syst-Eur, NIKS) у структурі серцево-судинної патології частка інсульту більша за таку інфаркту міокарда приблизно на 30% (так званий «інсультний

парадокс») [6]. II може виявитися тяжким ускладненням або фатальним наслідком різних патологічних процесів, найбільш значущі з яких — атеросклероз, артеріальна гіпертензія, зміни в системі гемостазу. На сучасному етапі зміни в системі гемостазу розглядають у якості одного з маркерів ризику виникнення судинної катастрофи [7]. Дисбаланс у системі гемостазу взаємопов'язаний із розвитком рухового та когнітивного дефіциту.

Легкі когнітивні розлади проявляються на фоні помірної активації тромбоцитарної фібринової ланки гемостазу, а середні та важкі – при стійкому пригніченні фібрinolізу і активації тромбоцитарної системи [8].

Сучасні дослідження мають на меті дати більше розуміння зв'язку ішемічного інсульту та внутрішнього шляху згортання крові. Існують дані, що головний білок і високий рівень внутрішнього білка коагуляції можуть біологічно взаємодіяти, підвищення ризику ішемічного інсульту [9]. Хоча більшість судинних катастроф є ішемічними, роль стану гіперкоагуляції та інсульту потребує подальшого вивчення [10].

Аналіз літературних джерел свідчить, що на сучасному етапі недостатньо вивчені питання взаємозв'язку стану системи гемостазу зі ступенем відновлення моторних та когнітивних функцій після перенесеного II, а також не виділені маркери відновлення даних розладів. Недостатньо вивченою залишається і динаміка відновлення рухових та когнітивних функцій у хворих на II із урахуванням його підтипу та методу медикаментозної терапії.

**Зв'язок роботи з науковими планами і темами.** Тема дисертації є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб Полтавського державного університету № 0120U105395 «Вплив комплексної фізичної реабілітації на моторні, когнітивні й психоемоційні порушення при гострій цереброваскулярній патології: оптимізація діагностики, прогнозування та лікування диференційованого підходу».



Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №1 Полтавського державного медичного університету (протокол №3 від 11.12.2019), на засіданні Проблемної комісії з терапевтичних дисциплін Полтавського державного медичного університету (Протокол №3 від 05.11.2019 року).

**Мета дослідження:** здійснити комплексний аналіз неврологічного дефіциту, функціональної залежності, когнітивних розладів та стану системи гемостазу у гострому періоді ІІ, встановити зв'язок між відновленням рухових та когнітивних розладів із станом системи гемостазу та концентрацією BDNF із урахуванням методу лікування та клінічного підтипу інсульту.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити динаміку неврологічного дефіциту та відновлення рухових функцій у гострому періоді ІІ з урахуванням методу медикаментозного лікування та клінічного підтипу інсульту.

2. Провести аналіз відновлення когнітивних функцій при різних підтипах ІІ з урахуванням методу медикаментозного лікування та клінічного підтипу інсульту.

3. Оцінити зміни концентрації BDNF в крові у гострому періоді ІІ з урахуванням методу терапії та його прогностичне значення відносно відновлення когнітивного дефіциту.

4. Дослідити та проаналізувати стан системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу у гострому періоді різних підтипів ІІ з урахуванням методу лікування.

5. Визначити прогностичне значення стану коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у гострому періоді ІІ.

**Об'єкт дослідження:** атеротромботичний та кардіоеMBOLІчний ІІ у каротидному басейні у гострому періоді.

**Предмет дослідження:** взаємозв'язок динаміки відновлення рухових та когнітивних розладів із показниками системи гемостазу у гострому періоді ІІ; роль концентрації маркеру функції нейронів BDNF у відновленні когнітивних функцій у гострому періоді ІІ.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, клініко – неврологічні в гострому періоді кардіоеMBOLічного та атеросклеротичного ішемічного інсульту з використанням шкал NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), шкали Ренкіна (mRS), індексу Бартел (ІБ), MMSE (Mini – Mental State Examination); лабораторні: розширена коагулограма (протромбіновий індекс, протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, міжнародне нормалізоване відношення, тромбіновий час, концентрація фібриногену, концентрація розчинних фібрин – мономерних комплексів), агрегатограма (ступінь, швидкість та час агрегації, вміст тромбоцитів), визначення концентрації BDNF твердофазним імуноферментним методом, нейровізуалізаційні (комп'ютерна томографія, магнітно – резонансна томографія), статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Поглиблено уявлення про клінічні особливості відновлення рухових та когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту в залежності від його підтипу та методу медикаментозної терапії.

Уперше продемонстровано взаємозв'язок між динамікою змін показників системи гемостазу, зокрема коагулограми та агрегатограми, зі ступенем клінічної тяжкості, функціональної залежності, порушення життєдіяльності та когнітивними функціями протягом перших 14 днів гострого періоду ішемічного інсульту з урахуванням клінічного підтипу та методу медикаментозної терапії.

Уперше здійснено розрахунок прогностичного рівня концентрації BDNF на 1 добу ішемічного інсульту щодо ризику розвитку когнітивних розладів у перші 14 днів після ішемічного інсульту.

Уперше виявлено корелятивні асоціації між рівнем біомаркери відновлення нервової тканини BDNF та гемостазіологічними показниками, а саме концентрацією РФМК та часом агрегації тромбоцитів.

Уперше шляхом регресійного аналізу побудовано прогностичну модель оцінки ризику когнітивних розладів у перші 14 днів після ішемічного інсульту за даними клініко-лабораторних показників з урахуванням підтипу інсульту та концентрації BDNF на 1 добу.

Уперше здійснено шляхом ROC-аналізу визначення прогностичного рівня концентрації BDNF на 1 добу II щодо ризику розвитку когнітивних розладів у перші 14 днів.

Уперше визначено прогностичні показники стану системи гемостазу для відновлення неврологічного дефіциту, ступеню функціональної залежності, когнітивних функцій.

Отримані результати дослідження надали можливість оптимізувати тактику ведення пацієнтів у гострому періоді II шляхом використання прогностичної моделі ризику розвитку когнітивних порушень за клініко-параклінічними показниками та дозволяють використовувати параметри стану системи гемостазу для прогнозу відновлення пацієнтів з II у гострому періоді.

**Практичне значення.** Результати роботи впроваджені у лікувально – діагностичний процес Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», Центру неврології та реабілітації «Lytvynenko clinic» Товариства з обмеженою відповідальністю «Медконтинент» м. Полтава, Комунального підприємства «Полтавська центральна районна лікарня Полтавської міської ради», Комунального підприємства «Миргородська лікарня інтенсивного лікування» Миргородської міської ради, Комунального підприємства «Решетилівська центральна районна лікарня Решетилівської районної ради Полтавської області», Комунального підприємства «Великобагачанська

центральна лікарня Великобагачанської селищної ради Полтавської області», комунального некомерційного підприємства «Лікарня інтенсивного лікування «Кременчуцька», навчальний процес кафедри неврології і рефлексотерапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача** полягає у виборі актуальної теми дослідження та виборі основної ідеї дисертаційної роботи. Здобувачем особисто проведено аналіз літературних джерел за даною темою, сформовано мету, завдання дослідження, проведено клініко – неврологічні, нейропсихологічні та гемостазіологічні дослідження, здійснено статистичну обробку матеріалу, науковий аналіз отриманих результатів, впроваджено результати у лікувальний процес. Автором написано всі розділи дисертаційної роботи та підготовлені до друку наукові праці.

#### **Апробація результатів роботи.**

Результати дисертаційної роботи висвітлені на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конгресах, симпозіумах та конференціях: науково – практична конференція із міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології» 12 – 13 березня 2020 року (доповідач із усною доповіддю), Всеукраїнська науково – практична конференція молодих учених «Медична наука у практику охорони здоров'я» 27 листопада 2020 року (доповідач із усною доповіддю), Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2021» 3 грудня 2021 року (доповідач із усною доповіддю), науковий симпозіум із міжнародною участю «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги» 7-8 жовтня 2021 року (доповідач зі стендовою доповіддю).

#### **Публікації.**

Матеріали дисертаційної роботи відображені у 9 наукових працях, із яких 2 публікації у виданнях бази даних Scopus, 3 статті у фахових виданнях

України категорії Б та 4 тез доповідей на Всеукраїнських науково-практичних конференціях.

За результатами дисертації створена технологія: Оцінка ризику розвитку когнітивних розладів в гострому періоді ішемічного інсульту (Державний реєстраційний номер 0623U000094).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація є рукописом, представленим на 220 сторінках комп'ютерного тексту, що складається із анотації українською і англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел, додатків. Текст дисертації містить 34 таблиці, 21 рисунок. Список літератури, представлений на 32 сторінках, включає 250 літературних джерел, з яких 48 кирилицею та 202 латиницею.

# **РОЗДІЛ 1. ВІДНОВЛЕННЯ МОТОРНИХ ТА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬУ ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ: КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПОТЕНЦІЙНІ БІОМАРКЕРИ ТА ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

## **1.1 Проблема функціональної неспроможності пацієнтів, які перенесли гострий інсульт**

Ще в 2004 р Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила інсульт глобальною епідемією [11, 12].

Згідно даних міжнародних досліджень, щорічно реєструється понад сто мільйонів інсультів, причому смертність від цього захворювання – одна з найвищих в світі – 127 смертей на кожні 100 тисяч осіб на рік [13]. На сьогодні, за даними World Stroke Organization (WSO), це захворювання перенесли близько 80 млн. чоловік, воно забирає більше ніж 6,2 млн. людських життів на рік, а понад 50 млн. тих, що вижили після інсульту мають ту чи іншу форму інвалідності [14]. У той же час приблизно у 2/3 пацієнтів спостерігаються залишкові дефекти порушень мозкового кровообігу різного ступеня тяжкості [15].

У глобальному масштабі за останні 4 десятиліття показники захворюваності інсультом знизилися на 42% в країнах з високим рівнем доходу і збільшилися на > 100% в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [16-19].

Україна посідає одне із перших місць в Європі за показниками цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту, що створює велике навантаження на систему охорони здоров'я, соціального забезпечення, економіку та все суспільство. В Україні, згідно з офіційною статистикою, цереброваскулярні захворювання посідають друге в якості причини смертності (близько 14% від усіх померлих), щороку стається 100-110 тис. інсультів (понад третина із них – у людей працездатного віку), 30-

40% хворих на інсульт помирають впродовж перших 30 днів, до 50% – впродовж 1 року від початку захворювання, 20-40% хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності) і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя [20].

Частка ішемічних інсультів в загальній структурі гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) становить близько 70-80%. Це є однією з основних причин смерті, інвалідності та важкої дезадаптації пацієнтів. Таким чином, це є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі [21].

Встановлено різноманіття етіологічних і патогенетичних механізмів розвитку ішемічного інсульту та його гетерогенність [22].

До основних факторів, що впливають на клінічний перебіг ІІ, відносяться: вік пацієнта, тип інсульту (кардіоеMBOLічний, атеротромботический, лакунарний та ін.), локалізація і розміри ішемічного вогнища, наявність коморбідності, генетичний фон (обтяжений сімейний анамнез щодо захворювань серцево-судинної системи, анамнез довголіття) [22, 23].

Не випадково першим серед зазначених чинників згадується саме вік пацієнта. Згідно Світових перспектив народонаселення 2019-2050 рр. (Організація Об'єднаних Націй, 2019), до 2050 року, 1 з 6 людей у світі буде старше 65 років [24]. У літньому віці стан церебральної гемодинаміки, рівень метаболізму, міжпівкульні та внутрішньопівкульні взаємозв'язки головного мозку зазнають суттєвих змін, що не може не відбиватися на патогенезі, клінічних проявах і відновленні після ішемічного інсульту [25].

Проблемою є неухильне омолодження хворих на гострі порушення мозкового кровообігу [26]. За всесвітніми даними національних реєстрів приблизно від 10% до 15% усіх інсультів спостерігається у молодих людей, зокрема у віці від 18 до 49 років [27, 28].

Стосовно України, кілька десятиліть тому частка хворих молодше 60 років серед пацієнтів з діагностованим інсультом становила не більше 20%, на теперішній час цей показник виріс до 35%, а в деяких регіонах України – до 40% [29, 30].

Саме через свою поширеність, високу медико-соціальну значущість та очевидні труднощі терапії, ішемічні інсульти залишаються дуже важливим питанням сучасної медицини.

Найбільш очевидні наслідки інсульту – фізичні, проте, в деяких випадках, не менш важливими стають психологічні, когнітивні, соціальні та фінансові [31-34].

Близько 25% пацієнтів, які перенесли інсульт, мають рухові порушення які призводять до нездатності пересуватися та самостійно обслуговувати себе і викликають необхідність фізичної допомоги з боку інших осіб [35].

Рухові порушення у післяінсультному періоді розвиваються у 3/4 хворих, далі, через півроку у більшості пацієнтів зберігається стійкий руховий дефект [36]. До кінця гострого періоду ішемічного інсульту, серед рухових порушень у хворих часто спостерігаються геміплегії, спастичність, глибокий парез, або парез легкого ступеня, що залежить від вогнища локалізації інсульту [37, 38].

Прогресуюча м'язова спастичність в перші місяці після інсульту може в кінцевому результаті реалізуватися м'язовими контрактурами. У ряді випадків м'язова спастичність поєднується з періодичними нападами болісних м'язових спазмів, які можуть ставати хронічними [39].

Особливу проблему у післяінсультних хворих представляє центральний післяінсультний больовий синдром (ЦПБС) [40, 41]. Проведені в останні роки епідеміологічні дослідження показали, що ЦПБС розвивається в середньому в 3-8% всіх випадків інсульту. Близько 30% тих, хто вижив відчувати біль [42]. Види болю після інсульту включають біль у



м'язах та суглобах, головні болі та хворобливі відчуття, такі як поколювання. Виділяють такі основні види болю: спастичність і контрактури; біль у плечі; центральний біль після інсульту; інші види болю, таламічні болі, в тому числі набряклі руки і головні болі [43, 44].

Когнітивні порушення (КП) зустрічаються значно частіше, за даними різних авторів – до 70% хворих, які перенесли інсульт [45, 46] і представляють значну соціальну проблему [47]. Це підтверджує вивчення зв'язків між когнітивною функцією після інсульту та загальними коморбідними станами серед тих, хто пережив інсульт [48].

У розвитку етіології постінсультних когнітивних порушень має місце бути не тільки перенесений інсульт, а також попереднє судинне ураження головного мозку, поєднане з дегенеративним захворюванням, наприклад, хвороба Альцгеймера [49].

Когнітивні порушення після інсульту можуть виникати в різні періоди: в перші 3 місяці після інсульту (гострі когнітивні порушення), які можуть поліпшуватися до кінця гострого періоду (спостерігається у 1/3 хворих) [50], і в більш віддаленому періоді – від півроку і довше (віддалені післяінсультні КП), обумовлені, як правило, паралельними нейродегенеративними (хвороба Альцгеймера) процесами, що активуються в зв'язку з наростаючою ішемією і гіпоксією [51, 52]. У багатьох роботах фіксується траєкторія поступового зниження когнітивних функцій після перенесеного інсульту з часом, що зумовлено відповідними факторами ризику [53-56].

Когнітивні розлади після інсульту можуть бути легкими [57, 58], середніми та сягати ступеню деменції [59-61].

Ступінь регресу буває різною і залежить від локалізації ішемії, розташування вогнища в домінантній або субдомінантній півкулі, одно/ або двобічного ураження, наявності попереднього ураження мозку до інсульту [62-64].

Має значення вік пацієнта, у більшості випадків в медичній практиці майже 3/4 пацієнтів з інсультом в анамнезі складають особи у віці 60-75 років [65].

Частота деменцій у хворих, які перенесли інсульт, становить 26%, причому з віком вона має тенденцію до збільшення. У хворих старше 60 років ризик виникнення деменції в перші 3 міс. після інсульту в 9 разів вище, ніж в осіб без інсульту [65-67].

У більшості випадків, частими розладами є зниження критики, труднощі перемикання уваги, загальмованість мислення, зниження фону настрою та емоційна лабільність [68, 69]. Також порушення проявляються у вигляді апраксії, агнозії та інших розладів вищих психічних функцій, які спостерігаються при локалізації ішемічних вогнищ в певних відділах кори великих півкуль головного мозку [70]. Діагноз післяінсультних когнітивних порушень ґрунтується на тлі неврологічних, нейропсихологічних і клінічних даних, результатах комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії головного мозку [71].

Часто когнітивні порушення проявляються тривожно-депресивними розладами [72]. Депресія є частим ускладненням після інсульту, що вражає близько третини таких пацієнтів (від 30-60%) [73]. Молодші пацієнти повідомляють про більші симптоми депресії та меншу функціональну неспроможність, ніж пацієнти старшого віку [74]. Депресія після інсульту значно погіршує перебіг лікування та реабілітації у хворих [75-77].

Порушення пам'яті, що розвивається після гострих порушень мозкового кровообігу, спостерігаються у 23-70% хворих в перші 3 міс після інсульту [78].

Іноді, при локалізації вогнища ураження в передніх відділах зорового бугра, порушення кровообігу головного мозку може призвести до транзиторної глобальної амнезії (ТГА) – синдрому, характерного для пацієнтів середнього та похилого віку (середній вік 60 років), що

виявляється раптовим розвитком антероградної та ретроградної амнезії [79-81]. Синдром ТГА не супроводжується іншими скаргами (в деяких випадках пацієнти відзначають головні болі), вогнищевими неврологічними симптомами, порушенням сприйняття власної особистості. Іноді після лікування даного синдрому залишається короткий ретроградний пробіл [82, 83].

Постінсультні когнітивні порушення погіршують прогноз, підвищують смертність і ризик повторного інсульту в 3 рази, а також збільшують вираженість функціональних порушень після інсульту, значно ускладнюють реабілітацію [84, 85].

За спостереженнями, одна людина з трьох, які перенесли інсульт, має проблеми з мовою. Постінсультні розлади мови включають дизартрію, афазію, алексію, аграфію та акалькулію [86].

## **1.2. Стан системи гемостазу в гострому періоді ішемічного інсульту**

Відомо, що в осіб, які перенесли ішемічний інсульт, може спостерігатися артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, порушення в системі гемостазу [87]. Кількість факторів ризику збільшує частоту рецидивів ішемічного інсульту [88]. А сукупність цих порушень є несприятливою прогностичною ознакою перебігу відновного періоду у хворих, які перенесли ішемічний інсульт [89, 90].

Слід зауважити, що дані досліджень стану системи гемостазу при II часом носять суперечливий характер [91, 92].

Гемостаз – це складний фізіологічний процес, який зупиняє кровотечу в місці ураження судин. Хоча більшість судинних катастроф є ішемічними, роль стану гіперкоагуляції та інсульту потребує подальшого вивчення [93].

Виявлено, що легкі когнітивні розлади проявляються на тлі помірної активації тромбоцитарної фібринової ланки гемостазу, а середні та

ймовірно важкі – при стійкому пригніченні фібрinolізу і вираженої активації тромбоцитарної ланки системи гемостазу [94].

Важливу роль у забезпеченні гемостазу відіграє фактор фон Віллебранда (vWF), який при пошкодженні судинної стінки сприяє зв'язуванню глікопротеїну Іb тромбоцитів та їх прикріпленню до субендотеліального колагенового матриксу, а також бере участь у міжтромбоцитарній взаємодії шляхом зв'язування глікопротеїну Па/ІІb. Цей фактор активується також при пошкодженні ендотелію судин, виступаючи посередником адгезії та агрегації тромбоцитів. Тому vWF розглядають як один із маркерів ендотеліальної дисфункції, а підвищення його рівня та активності у крові має важливе значення для прогнозу розвитку первинного та повторного ІІ [95-97].

Дисбаланс між про- та антиоксидантною системами корелює із показниками судинно-тромбоцитарного гемостазу, що може впливати на перебіг відновного періоду ІІ та підвищувати ризик розвитку повторного інсульту [98].

У діючих рекомендаціях Американської асоціації інсульту/ Американської кардіологічної асоціації (AHA / ASA Guidelines) екстрене визначення активованого парціального тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПТЧ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та кількості тромбоцитів є обов'язковим при ІІ [99]. На сьогоднішній день дослідження зазначених параметрів судинного та коагуляційного гемостазу організовано в більшості стаціонарів. У ряді досліджень було проведено зіставлення основних параметрів коагулограми пацієнтів із їх референтним діапазоном при станах характерних гіперкоагуляції, нормокоагуляції та гіпокоагуляції. При виконанні коагулограми в 1-у добу госпіталізації частота гіпо, нормо- та гіперкоагуляції параметрів АПЧЧ, ПТЧ та МНВ гемостазу в групах прогресуючого та регресуючого інфаркту головного мозку не мала

достовірних відмінностей. На 10-ту добу лікування показники коагулограми пацієнтів з прогресуючим та регресуючим інфарктом головного мозку у порівнянні з нормальними значеннями АЧТЧ, ПТЧ та МНВ демонстрували статистично значущі відмінності. Це доводить, що дизрегуляція гемостазу при прогресуванні інфаркту головного мозку пов'язана з посиленням процесів дисемінованого внутрішньосудинного тромбоутворення, різноспрямованими змінами коагулологічних тестів, що характеризують внутрішній (АЧТЧ) та зовнішній (ПТЧ, МНВ) шляхи згортання крові на 10-ту добу лікування. Таким чином розвиток процесів дисемінованого внутрішньосудинного тромбоутворення з мікроемболічним «бомбардуванням» церебральних судин з поверхні ерозованої атеросклеротичної бляшки, зростанням і поширенням тромбу в церебральній артерії, функціональною недостатністю колатералів та критичним зниженням мозкового кровотоку лежить в основі розширення зони мозкового інфаркту та прогресуванні неврологічної симптоматики інсульту. Тому оцінка гемостазіологічних параметрів при інсульті дає можливість виділити групу пацієнтів, які перебувають у зоні ризику прогресування інфаркту мозку, які є кандидатами призначення нефракціонованого гепарину та інших прямих антикоагулянтів [100].

Локальні коагуляційні тести, що входять до рутинної гемостазіограми, характеризують активність утворення тромбіну – основного ферменту згортання крові [101]. Лабораторне визначення АЧТЧ імітує запуск процесу згортання крові по внутрішньому шляху гемостазу. Тест дозволяє діагностувати дефіцит факторів зсідання, а також наявність у крові інгібіторів полімеризації фібрину [102]. Укорочення АЧТЧ на 5 і більше секунд демонструє активацію внутрішнього шляху гемостазу. Подовження показника свідчить про гіпокоагулянтний стан, спричинений гепаринотерапією, патологією печінки, дефіцитом фібриногену чи вітаміну К, споживанням факторів згортання [103].

Величина ПТЧ характеризує зовнішній шлях активації гемостазу, коли розвивається повне згортання крові та утворення активного білка фібрину з фібриногену під дією тромбіну. Тому при аналізі гемостазіограм прийнято розглядати рівень фібриногену у крові разом із ПТЧ [104]. Підвищення нормального значення ПТЧ (15-18 с), властивого здоровим пацієнтам, говорить про виражені порушення вторинного гемостазу, спричиненого гіпофібриногенемією, патологією біліарної системи, ДВЗ-синдромом, прийомом антикоагулянтів. Зниження значень ПТЧ нижче 15 с зумовлено гіперфібриногенемією, присутністю в крові пацієнта патологічних протеїнів та пов'язане з високим ризиком тромбоутворення. Підвищений рівень VII фактора зсідання крові розглядають у контексті коагулопатії як причини криптогенного інсульту. Зростання прокоагулянтної активності VII фактора взаємопов'язане із величиною тромбoplastинового часу. При інсульті скорочення ПТЧ свідчить про прискорення процесів згортання крові, тоді як подовження ПТЧ є маркером гіпокоагулянтного стану, у тому числі коагулопатії споживання при ДВЗ-синдромі [101-104].

Сучасні дослідження мають на меті дати більше розуміння потенційного зв'язку головного болю, ішемічного інсульту та внутрішнього шляху згортання крові. Сьогодні доведено, що головний біль і високий рівень внутрішнього білка коагуляції можуть біологічно взаємодіяти, підвищення ризику ішемічного інсульту [105].

Система згортання крові бере безпосередньо участь у патогенезі ішемічного інсульту, тому має значення визначення функціонального стану протромбіну, який є попередником ключового регулюючого ферменту тромбіну [106]. Тим більше, що останнім часом почали з'являтися відомості про зв'язок факторів ризику розвитку ішемічного інсульту з утворенням антитіл, спрямованих проти протромбіну. Здатність цих антитіл знижувати

функціональну активність білків-мішеней сприяє порушенню про- і антикоагулянтами балансу [107].

Ключова роль тромбоцитів в системі гемостазу визначається не тільки властивістю ініціації згортання крові, а й можливістю синтезу ряду основних факторів плазмової ланки гемостазу. При цьому всі види функціональної активності тромбоцитів тісно взаємопов'язані – так, їх здатність до агрегації в значній мірі залежить від стану рецепторів, що, в свою чергу, визначається станом внутрішньоклітинної метаболічної системи. В даний час відомо, що функціональна активність тромбоцитів залежить від рН середовища, інтенсивності транспорту іонів  $Ca^{2+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Na^{+}$ . У той же час, стан основних метаболічних процесів в тромбоцитах досі не вивчено. Важливе місце в розвитку внутрішньосудинного тромбоутворення при ішемічних інсультах займає окислювальний стрес, причому доведено взаємозв'язок цих процесів з тяжкістю клінічного перебігу і результатом захворювання. Встановлено, що ступінь вираженості активації системи гемостазу взаємопов'язаний з динамікою відновлення втрачених неврологічних функцій, причому найістотніше в гострому періоді ішемічного інсульту. Встановлено, що прогноз захворювання залежить від вихідного стану гемореології та системи гемостазу [108, 109].

Встановлений характер змін в системі гемостазу при ішемічному інсульті підтверджує дані попередніх досліджень [110, 111]. Проаналізовані зміни показників системи згортання у хворих з різною тяжкістю нейропсихічних розладів в цілому виявило, що найбільш інформативними показниками, які вказують на легкий перебіг когнітивних розладів, є протромбінний індекс і АЧТЧ. У хворих з помірними постінсультними наслідками до таких відносяться – антитромбін III, РФМК і фібриноген [112].

Ідентифікація осіб з ішемічним інсультом з особливо високим ризиком венозної тромбоемболії (ВТЕ) має вирішальне значення для цілеспрямованої тромбопрофілактики [113].

Відновлення після інсульту може ускладнитися розвитком венозної тромбоемболії (ВТЕ), включаючи тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) [114]. Ризик ВТЕ є найвищим у гострій фазі та початкових 3 місяцях після гострої інсультної події та швидко знижується після цього. Хоча симптоматична ТЕЛА може виникнути лише у 1% пацієнтів протягом перших 2-4 тижнів після події, ТЕЛА є важливою причиною смерті (на неї припадає до 30% смертей після гострого інсульту) [115]. Більше того, розвиток ВТЕ після інсульту був пов'язаний з більшою втратою працездатності через 6 місяців, зниженням виживаності через 30 днів і навіть через 1 рік після інсульту [116].

Як свідчить аналіз даних літератури гострий період ішемічного інсульту супроводжується поєднанням вірогідних змін основних ланок гемостазу. Водночас, динаміка більшості досліджуваних показників гемостазіограми залишалась у межах фізіологічної норми, що певною мірою пов'язано із адекватною терапією та відносно нетривалим періодом спостереження [117, 118].

### **1.3. Маркери відновлення рухових та когнітивних функцій у гострому періоду ішемічного інсульту**

За статистикою у 30-80% хворих, які перенесли ішемічний інсульт, формуються стійкі рухові та когнітивні порушення або посилюється раніше існуючий руховий і когнітивний дефіцит, що призводить до зниження якості життя хворих та членів їх сімей [119-121]. При цьому приблизно 30% хворих можуть самостійно пересуватися і обслуговувати себе в перші тижні відновного періоду ішемічного інсульту [122].



Виділяють три основні види порушень у хворих, що перенесли інсульт [123], які лягли в основу рекомендацій ВООЗ:

1. Пошкодження, дефект (impairment). Серед ушкоджень, що настають після інсульту, можна виділити рухові (парези, атаксія), когнітивні, мовні, емоційно-вольові, зорові, чутливі, бульбарні і псевдобульбарні (дисфонія, дисфагія, дизартрія), тазові, сексуальні та інші порушення, а також ускладнення в вигляді епінападів, падінь, таламічних болів, інфекцій сечових шляхів, тромбоемболічних епізодів, постінсультних артропатій.

2. Порушення здатності (disability). Порушення здібностей виражається в порушенні ходи, самообслуговування, що визначається як активність у повсякденному житті або порушення більш складних побутових навичок. Самообслуговування включає здатність самостійно одягатися, приймати їжу, дотримуватися особистої гігієни, користуватися ванною і туалетом, контролювати сфінктери, здійснювати самостійне пересування (з опорою на палицю, без палиці, на візку) в межах приміщення і на вулиці, самостійно сідати і вставати.

3. Порушення соціального функціонування (handicap), що проявляється в обмеженні здійснення тієї соціальної ролі, яка до хвороби була нормою для хворого (відповідно з його віком, статтю, освітою, соціальним становищем, професією, культурним рівнем) і включає обмеження соціальної ролі в сім'ї та суспільстві, обмеження соціальних контактів, обмеження або неможливість працювати.

Провідну роль в діагностиці КП після інсульту відіграють нейропсихологічне дослідження та ретроспективна оцінка когнітивного статусу до розвитку інсульту [124]. Нейропсихологічне тестування вважається єдиним об'єктивним методом діагностики когнітивних порушень після інсульту, однак дискусійним залишається питання про те, в який час його доцільно проводити для прогнозування довготермінових

когнітивно-поведінкових симптомів [125]. Спостерігається, що когнітивні порушення є поширеним ускладненням гострої фази інсульту [126].

За даними досліджень оцінка когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли інсульт без мовних і важких рухових порушень, здійснювалася на 2-4-й день після судиної катастрофи. При цьому отриманий результат достовірно корелював з більш пізньою оцінкою когнітивних здібностей (в кінці 4 тижня після інсульту) [127]. Тому нейропсихологічний скринінг когнітивної недостатності може бути проведений вже в ранньому постінсультному періоді, що буде сприяти більш ранньому початку специфічної терапії [128].

Для швидкої діагностики, через обмеження в часі, часто застосовуються чутливі експрес-методики. Для підвищення рівня інформативності, якості і точності нейропсихологічної діагностики, якщо дозволяє стан пацієнта, важливо використовувати розширені патопсихологічні і нейропсихологічні тести [129, 130]. Повторне нейропсихологічне тестування для оцінки динаміки КП та ефективності проведеної терапії рекомендують проводити не пізніше ніж через 6 міс. після інсульту [130, 131].

На сучасному етапі для діагностики порушень когнітивної сфери після інсульту існує цілий спектр скринінгових методик, застосовуються спеціальні шкали, тести, опитувальники, які дозволяють повною мірою оцінити стан когнітивних функцій пацієнтів після інсульту [132-138].

Поряд з цим, для визначення стану рухових та когнітивних функцій у гострому періоді І є важливим пошук інших маркерів, пов'язаних із нейропластичністю тканини головного мозку. Нейропластичність визначають як процес адаптації та реорганізації після пошкодження нейронів.

Серед багатьох факторів, які, як вважають, пов'язані з цим процесом, нейротрофічний фактор мозку (BDNF) є нейротрофіном, який координує нейропластичність після різних неврологічних розладів, таких як інсульт

Нейротрофіни – це білки, які відіграють важливу роль у функціонуванні нервової системи, регулюючи клітинну проліферацію, диференціювання, процеси виживання і загибелі нейронів, беручи участь в механізмах нейрональної пластичності [139].

BDNF є ключовою молекулою, яка бере участь у пластичних змінах, пов'язаних із навчанням і пам'яттю. Експресія BDNF може призводити до великої мінливості рівнів BDNF у здорових суб'єктів. Зміни в експресії BDNF пов'язані з нормальним та патологічним старінням, психічними захворюваннями [140].

BDNF відіграє документально підтвержену роль у нейрогенезі, ангиогенезі та виживанні нейронів, впливає на розмір інфаркту та функціональне рухове відновлення після ішемічного ураження мозку. Нижчі сироваткові концентрації BDNF пов'язані з підвищеним ризиком інсульту/ТІА, більш високі - з меншою гіперінтенсивністю білої речовини та кращою зоровою пам'яттю. Таким чином, циркулюючі концентрації BDNF змінюють ризик клінічного та субклінічного судинного ураження мозку [141]. Доведено, що тяжкість інсульту негативно корелює з рівнями BDNF. Одночасно пацієнти з гострим інсультом мають значно нижчі рівні BDNF у сироватці порівняно зі здоровими особами контролю [142].

BDNF не тільки відіграє важливу роль у пластичності та регенерації нейронів мозку після пошкоджень судин, обговорюється його вплив на процеси запалення, апоптозу та пошкодження ДНК [143].

BDNF – один з найбільш досліджених представників сімейства нейротрофінів, якому приділяється велика увага. Це доводить потенційну роль BDNF як біомаркера, який конкретно стосується виникнення та/або прогресування симптомів, які характерні для багатьох патологічних станів

та прогнозуванні функціонального результату [140-143]. Його вважають одним із ключових медіаторів виживання і відновлення нейронів, а зниження вмісту BDNF є загальним механізмом, що лежить в основі розвитку різних нейродегенеративних захворювань [144].

Є підтвердження, що інсульт значно знижує рівень BDNF у різних ділянках мозку, які контролюють когнітивні та рухові функції [145, 146]. Так рівень BDNF у сироватці забезпечує прогностичну цінність для відновлення рухової функції під час реабілітації після гострого періоду інсульту [147].

BDNF життєво важливий для виживання, росту та підтримки нейронів у ключових ланцюгах мозку, залучених до емоційної та когнітивної функції [148, 149]. Нейропластичні механізми за участю BDNF змінюються при великому депресивному розладі (MDD) і моделях стресу. Клінічні та доклінічні докази показали, що спричинена стресом депресивна патологія сприяє зміні коцентрації та функцій BDNF, порушенням нейропластичності на регіональному та ланцюговому рівнях. Навпаки, ефективні терапевтичні засоби, які пом'якшують симптоми, пов'язані з депресією (наприклад, антидепресанти та фізична активність), оптимізують BDNF у ключових регіонах мозку, сприяють здоров'ю нейронів, відновленню функцій, посилюють фармакотерапевтичну відповідь. Кращі знання про взаємозв'язок між BDNF, депресією, терапевтичними механізмами дії та нейропластичністю є важливими, оскільки вони обов'язково передують виведенню та розгортанню більш ефективних методів лікування [150].

В літературних джерелах розглянуті зміни концентрації BDNF при пошкодженні мозку, викликаному ішемією і травмою [151]. Таким чином, різноманітність функцій BDNF відкриває перспективи його використання в клініці в якості маркера порушення функцій мозку після ішемії [152].

#### **1.4. Сучасні медикаментозні методи лікуванні ішемічного інсульту**

В даний час проблема ішемічного інсульту привертає велику увагу і міжнародні та вітчизняні рекомендації, розроблені для профілактики, лікування та реабілітації пацієнтів з інсультом, є одним з аспектів роботи в цій галузі. World Stroke Organization висвітлює глобальну можливість знизити кількість випадків інсульту шляхом впровадження різних стратегій профілактики на міжнародному, регіональному та національному рівні [153]. Американською кардіологічною асоціацією та Американською асоціацією інсульту представлений огляд новітніх клінічних настанов раннього лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом [154]. В багатьох роботах висвітлюються особливості ранньої терапії та профілактики інсульту в США, Європі та багатьох країнах [155-159]. Основним питанням постає покращення лікування гострого ішемічного інсульту за допомогою сучасних технологій, штучного інтелекту та нових методів лікування [160].

Європейська організація інсультів (ESO) та Альянс інсультів для Європи (SAFE) повідомляють про публікацію Європейського плану дій щодо інсульту (Europe Stroke Action Plan (ESAP)) [161].

Зокрема наголошується, що показник виживання хворих з інсультом повинен бути понад 85% після закінчення першого місяця після інсульту. Усі хворі, які перенесли інсульт, повинні бути проінформовані про заходи вторинної профілактики. Отримувати координовану мультидисциплінарну реабілітацію рекомендується усім пацієнтам із інсультом [162-166]. При цьому є необхідним виконання протоколу раннього втручання, який включає проведення оцінки неврологічного статусу, ЧСС, артеріального тиску, температури і сатурації протягом 72 годин після інсульту (Клас 2, рівень B) [167].

Щоб домогтися найкращого результату для хворого з ІІ зазначають необхідним застосування комплексного підходу, який передбачає зменшення патологічного впливу інсульту на пацієнта та його життя [168-171].

Системна тромболітична терапія – сучасна реперфузійна стратегія лікування при ішемічному інсульті. Із 2000 р. системний тромболізис є єдиною затвердженою стратегією причинного лікування гострого ішемічного інсульту [172]. В Україні тромболітична терапія затверджена Наказом Міністерства охорони здоров'я України в якості специфічної терапії у наданні медичної допомоги при ішемічному інсульті [173]. Застосування препаратів регламентується міжнародними клінічними рекомендаціями [173-175].

Результати застосування внутрішньовенного тромболізису протягом ультра-раннього періоду часу після початку – 4,5-6 годин, та згідно оновлених результатів – протягом 3-4,5 годин від початку гострого ішемічного інсульту, зафіксовані в Міжнародному реєстрі тромболізису інсульту "Безпечне здійснення лікування" (SITS-ISTR) [175-181].

Тромболітики надають тимчасовий радикальний вплив на роботу системи згортання крові, при цьому мають ряд протипоказань [185-187, 193]. Для визначення характеру інсульту протягом перших хвилин з моменту надходження до медичного закладу всім пацієнтам із інсультом виконується комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку для підтвердження ІІ [182-184], слід за чим фахівець з урахуванням показань та протипоказань приймає рішення про проведення системної тромболітичної терапії [156, 173, 182-187].

Із метою застосування сТЛТ використовують внутрішньовенне введення rtPA (0,9 мг / кг, максимально 90 мг), із введенням 10% дози болюсно, з наступною інфузією протягом 60 хв, рекомендується протягом 4,5 годин після початку ішемічного інсульту (Клас 1, Рівень А) [173].

Альтеплаза – рекомбінантний тканинний активатор плазміногенного типу (rtPA) залишається безпечним при застосуванні через 3-4,5 години після ішемічного інсульту [181, 188-190].

Внаслідок застосування у лікуванні II сТЛТ значно зменшується область ураження головного мозку, швидше настає відновлення неврологічних функцій, знижується ризик незворотних наслідків інсульту [191, 192].

Доведено, що внутрішньовенне введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rt-PA) є безпечним та ефективним у лікуванні гострого ішемічного інсульту [194]. Проте, триває дискусія щодо застосування альтеплази після більш тривалого часу від початку інсульту, у пацієнтів літнього віку та серед пацієнтів, які мали найменший або тяжчий інсульт [195]. Клінічна недостатність тромболізису може бути пов'язаною з відсутністю або частковою реканалізацією або реокклюзією, а також геморагічними ускладненнями тромболізису [196]. Тромболітичні препарати змінюють стан системи гемостазу, у пацієнтів з вихідними порушеннями системи згортання крові можуть привести до кровотеч і крововиливів у мозок та внутрішні органи [197, 198].

Дані про маркери коагуляції та/або фібринолізу у пацієнтів з гострим інсультом є численними і можуть свідчити про результати терапії. Краще розуміння гемостатичної та фібринолітичної системи під час терапії rtPA може бути клінічно корисним і в кінцевому результаті може призвести до покращення ефективності або безпеки цього лікування. Дослідження складу тромбів, що отримані з мозкових артерій, також можуть покращити наші знання та забезпечити ключ до вдосконалення терапії гострого інсульту. У ряді робіт надається вичерпний огляд широкого спектру факторів та маркерів згортання та фібринолізу, які були вивчені в контексті результатів тромболізису у хворих на ішемічний інсульт. Крім того, подано

короткий підсумок останніх досліджень складу тромбів, які потенційно впливають на результати [196, 199, 200].

Клінічні випробування, реєстри інсульту та когортні дослідження свідчать про можливість виникнення випадків симптоматичних внутрішньочерепних крововиливів у хворих на інсульт після внутрішньовенного тромболізу [201-203].

Провідний фактор, який впливає на ефективність тромболізу, – час, що пройшов з моменту розвитку симптомів інсульту до введення першої дози тромболітиків. Через 3 години після виникнення інсульту тромботичні маси в просвіті мозкової судини починають заміщуватися нитками сполучної тканини, назавжди закриваючи просвіт артерії. Через 4-5 годин навіть потужні препарати вже не зможуть розчинити тромб. Згідно з оновленими рекомендаціями міжнародного товариства з неврології, терапевтичне вікно для проведення тромболізу є розширеним [204, 205]. Новітні методи нейровізуалізації допомагають визначити «вікно» мозкових змін, обумовлюють революцію у відборі пацієнтів, які мають право на пізню реваскуляризацію [206].

Прогрес реперфузійної терапії, що включає внутрішньовенний тромболізис та гостру хірургічну ендovasкулярну терапію, є предметом для постійного обговорення в сучасній літературі [207, 208].

У сучасних дослідженнях відзначається, що функціональне одужання після ішемічних порушень пов'язано з процесами значної реорганізації церебральної активності [209-210]. У цьому плані неможливо обійти увагу концепцію застосування нейропротекторної терапії при ішемічних інсультах, яка базується на необхідності використання засобів, що сприяють гальмуванню зростання зони інфаркту та збереженню функціонально життєздатних клітин у зоні ішемічної напівтіні (пенумбри). Також слід зауважити, що положення даної концепції не застосовуються у сучасних рекомендаціях лікування ішемічного інсульту [211-217].



Таким чином, для впровадження нових стратегій боротьби з ішемічним інсультом на сучасному етапі потрібне глибоке розуміння клінічної картини, сучасних засобів діагностики рухових та когнітивних розладів в гострому періоді захворювання. Недостатньо з'ясованими постають питання динамічних змін рухових та когнітивних розладів у гострому періоді ІІ в залежності від методу медикаментозної терапії та підтипу інсульту (атеротромботичний, кардіоемболічний). Залишається проблемою виділення маркерів у гострому періоді ІІ відновлення рухових та когнітивних функцій, встановлення прогностичного значення стану різних гомеостатичних систем, із яких провідне місце належить системі коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу.

Вказані проблеми склали напрямок дисертаційної роботи та дозволили сформулювати завдання дослідження.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Дизайн дослідження та клінічна характеристика пацієнтів

Нами проведено когортне клінічне проспективне двоцентрове дослідження пацієнтів у гострій фазі ішемічного інсульту на базі Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського» протягом 2020-2021 рр. та на базі Комунального підприємства «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

При проведенні дослідження дотримані Етичний кодекс лікаря України та Етичний кодекс ученого України, біоетичні норми та вимоги Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини в якості суб'єкта дослідження», «Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину», накази Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р.

Протокол роботи затверджено комісією з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (Протокол №178 від 24.12.2019 року). На 1 добу після ішемічного інсульту пацієнтам пропонували участь в дослідженні та ознайомлювали з метою і процедурами, що будуть проведені. Усі пацієнти, які включені в дослідження, надали добровільно інформовану згоду на участь.

Дизайн дослідження представлено у табл. 2.1. Під час першого візиту на першу добу проводили комплексний клінічний огляд, оцінку неврологічного статусу, визначення ступеню тяжкості інсульту, МРТ або КТ головного мозку, ультразвукове дослідження судин шиї та ультразвукове дослідження серця для встановлення підтипу ішемічного інсульту, клініко-неврологічну оцінку стану пацієнта та визначення лабораторних параметрів. На 14 добу після ішемічного інсульту пацієнту було здійснено повторний візит, під час якого проведено комплексний

клінічний огляд, оцінку неврологічного статусу, визначення ступеню тяжкості інсульту. Для визначення ступеня вираженості ознак у загальній популяції було набрано контрольну групу осіб відповідного віку та статі, які не мали ознак ураження нервової системи та надали добровільну згоду на участь у дослідженні.

*Таблиця 2. 1. Дизайн дослідження*

Показник	Етап дослідження	
	1 доба	14 доба
Отримання інформованої згоди	+	-
Верифікація діагнозу	+	-
Визначення клінічного підтипу інсульту:		
ЕКГ, ЕхоКС	+	-
УЗД судин шиї	+	-
МРТ/КТ головного мозку	+	-
КТ-ангіографія	+	-
Клініко-неврологічна оцінка:		
NIHSS	+	+
Шкала Бартел	+	+
Шкала Ренкіна	+	+
Шкала MMSE	+	+
Визначення лабораторних показників:		
Коагулограма	+	+
Агрегатограма	+	-
Рівень BDNF в плазмі	+	+

Для встановлення клінічного діагнозу було використано Міжнародний класифікатор хвороб 10 перегляду. При проведенні обстеження та лікування застосовувався Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012 року). Із метою встановлення діагнозу усім пацієнтам проведено загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1. легкий та середній ступінь тяжкості інсульту за National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS <14 балів);
2. ясна свідомість або стан легкого оглушення (ШКГ 13 – 15 балів);
3. атеротромботичний або кардіоеMBOLІчний підтип ІІ;
4. ішемічний інсульт у каротидному басейні, що підтверджений клінічно та методами нейровізуалізації;
5. письмова добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження:

1. вік менше 18 років та старше 80 років;
2. наявність клінічно й нейровізуалізаційно підтвердженої внутрішньочерепної геморагії;
3. ураження двох і більше басейнів;
4. наявність раніше перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу або транзиторних ішемічних атак анамнестично, клінічно й нейровізуалізаційно;
5. тяжкий стан пацієнта (сопор або кома на момент госпіталізації);
6. криптогенний, лакунарний або гемодинамічний підтипи ішемічного інсульту (згідно з класифікацією TOAST);

7. виражені порушення мови та письма, не пов'язані з когнітивним дефіцитом, що значно обмежували спілкування з пацієнтом та заповнення ним опитувальників;
8. хронічні судинні ураження головного мозку, що підтверджені клінічно та нейровізуалізаційно;
9. нейродегенеративні або психічні захворювання в анамнезі;
10. наявність цукрового діабету та інших ендокринних порушень;
11. черепно – мозкові травми в анамнезі;
12. бали за NIHSS >13 та за MMSE <23;
13. коагулопатії;
14. супутня патологія, що порушує моторні функції;
15. онкологічна патологія, декомпенсація супутнього соматичного захворювання.

Для розрахунку розміру вибірки нами було використано онлайн інструмент [riskcalc.org](http://riskcalc.org). Спираючись на попередні дослідження щодо клінічного перебігу ішемічного інсульту в українській популяції [20, 29, 30], нами було розраховано необхідний розмір вибірки при імовірності похибки I типу 0,05, потужності 80% та відношенні пацієнтів у групі з інсультом проти контрольної 2:1 мінімальний обсяг вибірки складатиме 86 пацієнтів, з яких 57 з ішемічним інсультом та 19 представників контрольної групи.

Нами проведено скринінг пацієнтів, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського» та Комунального підприємства «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради». Ми обстежили 78 пацієнтів у неврологічному відділенні та відділенні гострої церебральної патології відповідно та відповідали критеріям, наведеним вище. Із них включено до досліджуваної групи – 69 пацієнтів, 9 пацієнтів не було включено у дослідження: 6 пацієнтів за власним бажанням, 3

пацієнтів за рішенням лікаря-дослідника. Процес відбору пацієнтів представлено на рис. 2.1.

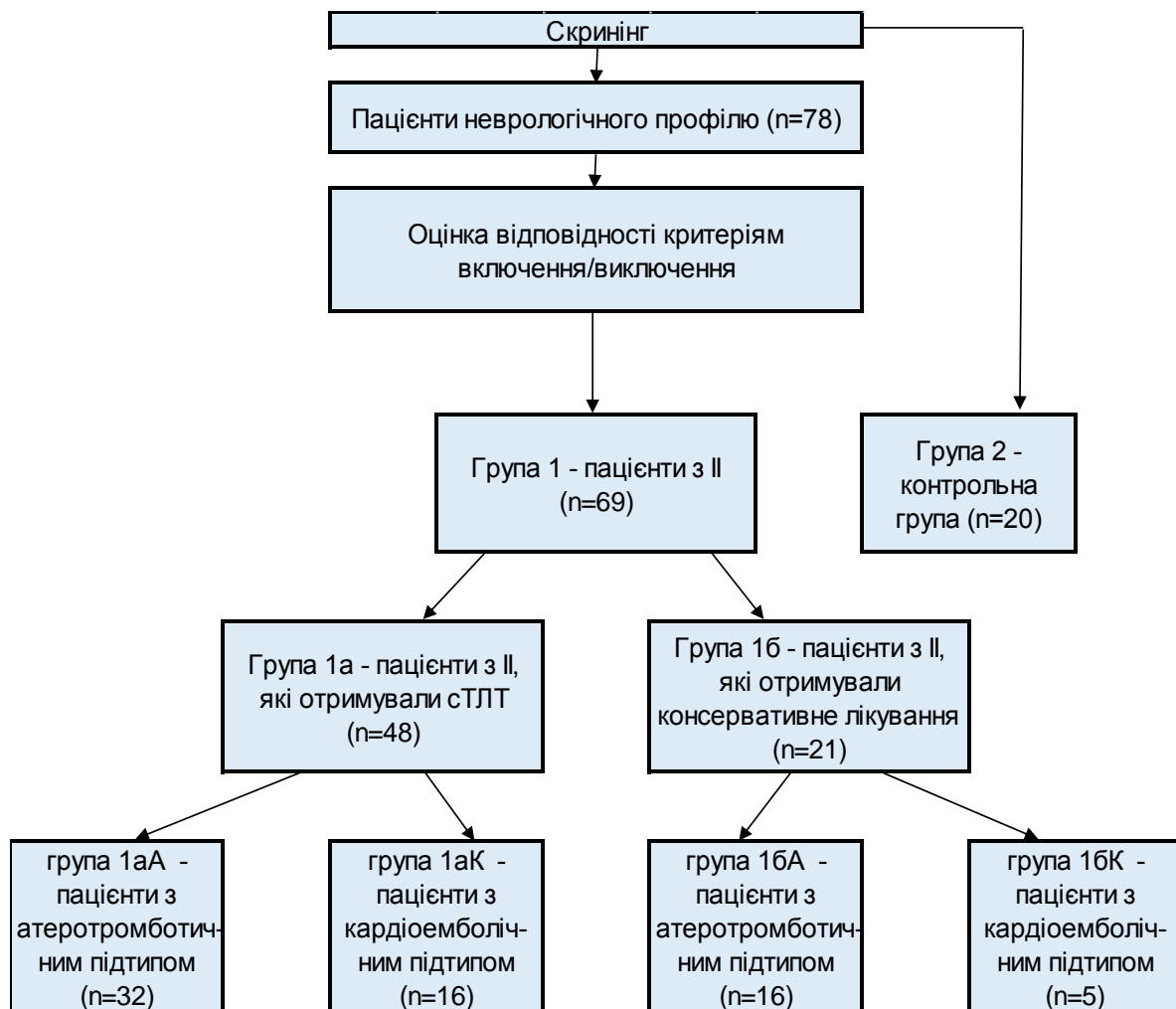


Рисунок 2.1. Процес відбору пацієнтів, які були включені у дослідження.

Таким чином у дослідження було включено 89 пацієнтів, які були розподілені наступним чином:

Група 1 (n=69) – пацієнти з ІІ;

Група 2 (n=20) – контрольна група.

69 пацієнтів з діагнозом ішемічний інсульт підлягали лікуванню відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» № 602, уніфікований клінічний

протокол медичної допомоги “Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена, вторинна (спеціалізована) медична допомога)” № 602 від 03.08.2012. Проведення сТЛТ здійснювалося шляхом внутрішньовенного введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rTPA) альтеплазе у проміжку «вікна терапевтичних можливостей» (не більше 4,5 год. від початку перших симптомів ішемічного інсульту). Відповідно до протоколу № 602 при госпіталізації здійснювалися: загальний клінічний огляд пацієнта; встановлення характеру неврологічних порушень та точного часу появи симптомів ГПМК; вимірювання АТ, глюкози крові, температури тіла, реєстрація ЕКГ; уточнення відомостей про перенесені нещодавно операції, травми, інсульти, інфаркти міокарду, гострі кровотечі та інфекції; відомості про ліки, які приймає пацієнт щоденно; відомості про ліки, які пацієнт приймав в день захворювання; встановлення судинних факторів ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, фібриляція передсердь); оцінка тяжкості стану хворого на момент госпіталізації. Відповідно до наказу обов’язковим було проведення оцінки за шкалою тяжкості інсульту NIHSS та оцінки хворого за критеріями відбору на проведення сТЛТ, проведення нейровізуалізації (КТ/МРТ головного мозку). Обов’язково перед проведенням ТЛТ здійснювалося визначення групи крові та резус-фактору, отримання інформованої згоди на проведення процедури сТЛТ від пацієнта або його представників.

Важливим є суворе дотримання інструкцій щодо розведення та зберігання препарату, його введення. 10% розрахованої дози вводилося пацієнту внутрішньовенно, як болюс, а 90% розрахованої дози – впродовж 60 хв шляхом внутрішньовенної інфузії за допомогою інфузомату або крапельниці. Період напівелімінації препарату альтеплазе в плазмі крові дорівнює 4 хвилини, тому введення болюсу (10 % розрахованої дози альтеплазе), проводиться тільки після того, як буде повністю підготовлений

для внутрішньовенної крапельної інфузії 90 % залишку розрахованої дози альтеплазе.

Критеріями відбору хворих для внутрішньовенної тромболітичної терапії при ішемічному інсульті були наявність показів та відсутність протипоказань згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги “Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена, вторинна (спеціалізована) медична допомога)” № 602 від 03.08.2012 .

Доза альтеплазе становила 0,9 мг/кг, максимальна доза для внутрішньовенного введення не перевищувала 90 мг.

Антитромбоцитарна терапія проводилася згідно з наказом МОЗ №602 усім пацієнтам з II відразу, не пізніше 48 год. від початку захворювання.

Базисна терапія у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом включала введення рідини не менше добової потреби для збереження загального водно-електролітного балансу та кровотоку в головному мозку. Базисна інфузійна терапія була призначена в об’ємі 1000–1500 мл 0,9 % розчину хлориду натрію або розчину Рінгера внутрішньовенно крапельно.

69 пацієнтів із II були розподілені на підгрупи залежно від типу подальшого лікування:

підгрупа 1a (n=48) – пацієнти з II, які отримували сТЛТ.

підгрупа 1б (n=21) – пацієнти з II, які не підпадають під критерії проведення сТЛТ та отримували базисне лікування.

Під час перебування в стаціонарному відділенні пацієнтам проводили верифікацію клінічного підтипу II (відповідно до класифікації TOAST):

1. Атеротромботичний патогенетичний підтип ішемічного інсульту (АТІ).
2. Кардіоемболічний патогенетичний підтип ішемічного інсульту (КЕІ).

Відповідно до результатів оцінки за класифікацією TOAST пацієнти були поділені за клінічним підтипом II наступним наступним чином:



група 1аА (n=32) – пацієнти з атеротромботичним підтипом ІІ, які підлягали проведенню сТЛТ;

група 1аК (n=16) – пацієнти з кардіоеMBOLIЧним підтипом ІІ, , які підлягали проведенню сТЛТ;

група 1бА (n=16) – пацієнти з атеротромботичним підтипом ІІ, які не підлягали проведенню сТЛТ;

група 1бК (n=5) – пацієнти з кардіоеMBOLIЧним підтипом ІІ, які не підлягали проведенню сТЛТ;

Окремо з метою порівняння була обстежена група 2 (n=20) – практично здорові пацієнти, які склали контрольну групу.

Характеристика досліджуваних груп за віком та статтю наведена у табл. 2.2.

Нами встановлено, що досліджувані групи біли співставні за віком та статтю і не відрізнялися між собою. У групах пацієнтів переважали особи похилого віку та жіночої статі, що узгоджується зі статистичними даними щодо поширеності та епідеміологічних показників ішемічного інсульту.

*Таблиця 2.2. Демографічна характеристика досліджуваних груп.*

Показник	Група			р-значення
	Група 1а (n=48)	Група 1б (n=21)	Група 2 (n=20)	
Вік, роки	62,94±1,26	60,24±2,31	58,90±1,99	p=0,213 p <sub>1</sub> =0,310 p <sub>2</sub> =0,976 p <sub>3</sub> =0,797
Стать	Ч	4 (19,0%)	7 (35,0%)	p=0,311
	Ж	18 (37,5%)	13 (65,0%)	

**Примітка.** p<sub>1</sub> – порівняння груп 1а та 2 за тестом Шеффе; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1б та 2 за тестом Шеффе; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1а та 1б за тестом Шеффе.

Усі пацієнти групи 1 пройшли верифікацію діагнозу, відповідне лікування, клініко-неврологічну оцінку неврологічного дефіциту, моторних

і когнітивних функцій дослідження лабораторних показників стану системи гемостазу та рівня BDNF в плазмі крові на 1 та 14 добу гострого періоду II.

## **2.2 Методи обстеження хворих**

### **2.2.1. Клініко-неврологічне тестування та оцінка моторних функцій**

Клініко-неврологічне тестування проведено за шкалами: Modified Rankin Scale (mRS), Barthel Activities of Daily Living Index (Barthel ADL Index), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

За шкалою інсульту національного інституту здоров'я (NIHSS), ступінь тяжкості інсульту оцінювали наступним чином: інсульт легкого ступеню тяжкості з кількістю балів до 5, середньої тяжкості – 6-13 балів, тяжкий інсульт – 14-20 балів, надтяжкий інсульт – більше 20 балів. До дослідження були включені пацієнти із кількістю балів від 1 до 13.

При використанні шкали mRS 0 балів свідчили про відсутність порушення життєдіяльності; 1 бал – відсутність суттєвих порушень життєдіяльності (наявність симптомів хвороби, пацієнт може виконувати звичайні повсякденні обов'язки); 2 бали – відсутність значних порушень життєдіяльності (неспроможність виконувати деякі повсякденні обов'язки, пацієнт виконує особисті справи без сторонньої допомоги); 3 бали – помірне порушення життєдіяльності (потреба у деякій сторонній допомозі); 4 бали – виражене порушення життєдіяльності (виконує лише тільки свої фізичні потреби без сторонньої допомоги); 5 балів – грубе порушення життєдіяльності (прикутий до ліжка, нетримання сечі та калу, потребує постійної допомоги та нагляду медичного персоналу або родичів).

Згідно з результатами досліджень Barthel ADL Index проведено оцінку функціональної залежності пацієнтів у повсякденному житті: 0 – 20 балів - повна залежність у повсякденному житті; 21 - 60 балів – виражена

залежність, 61 - 90 балів – помірній залежності; 91 – 100 балів – мінімальна залежність або повне відновлення втрачених неврологічних функцій [218].

### **2.2.2. Нейропсихологічне тестування**

Оцінку когнітивних функцій проводили із використанням міжнародної стандартизованої шкали Mini Mental State Examination (MMSE).

MMSE є найбільш поширеною шкалою короткого скринінгу та оцінки тяжкості когнітивних порушень. Тест MMSE включає прості запитання та задачі в кількох сферах: час і місце проведення тесту, повторювані списки слів, арифметика (наприклад, серійне віднімання сімки), основні моторні навички [219]. Скринінговий етап проводиться у спрощеній формі та займає близько 5-7 хвилин. Відповідно до обраної шкали когнітивні функції в обстежених пацієнтів оцінювали за наступними доменами: орієнтація в часі (0-5 балів), орієнтація в місці (0-5 балів), запам'ятовування (0-3 бали), сприйняття і пам'ять (0-3 бали), мова і праксис (0-9 балів), концентрація уваги та рахування (0-5 балів).

Згідно з результатами тестування за шкалою MMSE наявність 29 – 30 балів свідчить про те, що пацієнт не має когнітивних порушень; 27 - 28 балів – наявність легких когнітивних порушень; 24 – 26 балів свідчать про те, що пацієнт має помірні когнітивні порушення; 20 – 23 бали – наявність деменції легкого ступеню; 10 – 19 балів – свідчать про те, що пацієнт має помірну деменцію; <10 балів – важка деменція [220].

### **2.2.3. Дослідження стану системи гемостазу**

При виконанні коагуляційних тестів на 1й та на 14й день досліджували усі три фази гемостазу, зокрема: судинно – тромбоцитарний та вторинний коагуляційний гемостаз (активація каскаду коагуляції, що забезпечує формування згустку; активація ряду механізмів контролю, які

зупиняють розповсюдження згустку та обмежують активацію коагуляційного каскаду ділянкою пошкодження ендотелію) [221].

Проведено дослідження тестів коагуляційного каскаду: активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПЧ), та тромбіновий час (ТЧ). Проводиться вимірювання того часу, що пройшов від активації каскаду згортання крові у різних точках до утворення фібрину.

АЧТЧ демонструє час, який необхідний для утворення фібрину з моменту ініціації внутрішнього шляху згортання. Техніка виконання тесту для дослідження АЧТЧ: цитратну плазму, активуючий агент та фосфоліпід додають разом та інкубують при 37°C 10 хвилин. Додають кальцій та вимірюють час, який необхідний для злипання каоліну (після додавання до плазми коалін – кефалінової суміші). Нормальний час складає менше 30–35 секунд, але при цьому існує нормальний діапазон близько 10 секунд (наприклад, від 25 до 35 секунд).

Протромбіновий час показує той час, що необхідний для утворення фібрину після активації фактора VII. Техніка проведення полягає у тому, що цитратну плазму та активуючий агент інкубують при температурі 37 °C 10 хвилин. Плазму рекальцинують та вимірюють час до появи фібринових філаментів. Нормальні показники варіюють у межах 12 – 15 секунд.

Тромбіновий час – це показник часу, що необхідний для запуску реакції фібриногену на фібрин у присутності тромбіну. Техніка виконання полягає у інкубуванні цитратної плазми при 37 °C 10 хвилин та додаванні до розчину тромбіну. Час вимірюється від додавання тромбіну до утворення фібринових ниток. Нормою вважають час від 14 до 20 секунд.

З метою дослідження фібринолізу та механізмів, що контролюють гемостаз, проводили дослідження розчинних фібрин – мономерних комплексів (РФМК) в плазмі крові.

У якості маркера фібринолізу продукти деградації фібрину, що також відомі як продукти розпаду фібрину, можуть бути кількісно досліджені за

допомогою теста, що основний на аглютинації латекса. У тесті використовують антитіла до РФМК у серійних розведеннях. Техніка виконання: сироватку готують у вигляді ряду розведень ( $1/2$ ,  $1/4$ ,  $1/6$ ). Додають частинки латексу, на які були абсорбовані антитіла до РФМК. Якщо спостерігається аглютинація, то це свідчить про те, що тест у цьому розведенні – позитивний. Нормальне значення варіюється в межах від  $1/4$  до  $1/6$  (від 1 до 4 нг/мл).

Для дослідження агрегаційної функції тромбоцитів пацієнтам було проведено агрегатограму. За допомогою агрегатограми отримували повне графічне зображення функціональної активності тромбоцитів під дією індуктора агрегації [222].

При дослідженні агрегатограми для виявлення функцій тромбоцитів додається індуктор агрегації (АДФ, адреналін) до плазми, що збагачена тромбоцитами. АДФ використовують як індуктор з метою виявлення спонтанної агрегації тромбоцитів. Для оцінки загальної агрегаційної активності тромбоцитів використовувався адреналін у концентрації 5 мкг/мл.

Забір цільної крові проводився у пробірку з цитратом натрію 3,2 % у співвідношенні 9:1. Одразу після забору пробірку ретельно перемішували перевертанням (не менше 5 разів) без вспінювання. У лабораторію пробірка доставлялася протягом 30–45 хвилин, після чого негайно центрифугувалася протягом 5 хвилин при температурі близько 18–25 °С із швидкістю обертання 1000/хвилину. Збагачену тромбоцитами плазму відбирали у кількості 1 мл у чисту пробірку для проведення подальших досліджень (реакцію з адреналіном). Реєстрували ступінь агрегації тромбоцитів (СА, %) – максимальний рівень світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації; швидкість агрегації (ША, %/хв) – зміна світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації; час

агрегації (ЧА, хв) – час досягнення максимального ступеня агрегації. Обов'язково проводилося визначення кількості тромбоцитів за допомогою гематологічного автоматичного аналізатору. Для проведення дослідження використовували гемокоагулометр автоматичний М – 200, зав. № 81140 А9, свідоцтво про повірку №13–21/ Р-4405 від 07 травня 2020 року.

#### **2.2.4. Імуноферментні методи**

Кількісне визначення BDNF у сироватці крові виконано на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету шляхом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням набору «Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)» (Cloud-Clone Corp., USA). Дослідження проводилося у динаміці дворазово: перший забір крові у пацієнта проводили на 1 добу II, другий забір крові – на 14 добу день II. Забір периферичної венозної крові виконували в стерильних умовах із ліктьової вени з використанням одноразової стерильної системи вакуумного забору крові з активатором згортання (BD Vacutainer®, Великобританія). Для отримання сироватки зразки крові витримували впродовж 30 хвилин після забору при кімнатній температурі для згортання. Потім зразки крові центрифугували на швидкості 3000 об./хвилин впродовж 10-15 хвилин при кімнатній температурі. Отримана у такий спосіб сироватка крові зберігалася до проведення аналізу при температурі –80 °С.

#### **2.3. Статистичний аналіз даних**

Статистичний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення MS Excel 2016 та IBM SPSS Statistics 26.0. Розподіл даних оцінювали на підставі критерію Шапіро-Уїлка. Відповідно до розподілу даних обирали методи презентації даних за результатами аналізу описової статистики та тип статистичних методів для подальшого аналізу. При

нормальному розподілі даних кількісні показники представляли у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартної похибки (m) і використовували Т-тест для зв'язаних чи незв'язаних вибірок відповідно до типу порівняння 2 груп або однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з поправкою Шеффе для 3 груп. У випадку, коли тип розподілу відрізнявся від нормального у якості описової статистики було розраховано медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q1-Q3) та було використано критерій Мана-Уїтні для 2-х незалежних груп, критерій Вілкоксона для 2-х пов'язаних груп та критерій Краскела-Уолліса з поправкою Стіла-Дваса для 3-х груп. Якісні змінні аналізували за допомогою тесту Фішера або Хі-квадрат Пірсона для незв'язаних груп та з використанням критерію Мак-Немара з коррекцією за Едвардсом для пов'язаних груп. Кореляційний аналіз проведено із використанням критерію Пірсона [223]. Для оцінки факторів ризику проведено бінарний логістичний регресійний аналіз з відбором статистично значущих ознак зворотнім методом Вальда і подальшим розрахунком показників відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Для перевірки узгодженості моделі використовували критерій Хосмера-Лемешова. Частку дисперсії, що пояснюється моделлю оцінювали за значенням псевдо- $R^2$  Найджелкерка. Для визначення граничного значення імовірності прогнозу запропонованої моделі та оцінки її прогностичних характеристик було використано метод побудови та аналізу кривої операційних характеристик (ROC-кривої). Вибір оптимального граничного значення тесту проводили за методом розрахунку Youden Index. Для прогностичної моделі проводили розрахунок чутливості, специфічності та точності. Результати вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$  [224].

## РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

### 3.1. Загальна характеристика клінічного перебігу гострого періоду ішемічного інсульту залежно від методу медикаментозної терапії

Тяжкість інсульту в гострому періоді оцінювали на 1 та 14 добу з використанням шкали NIHSS, що об'єднує оцінку вираженості як загально мозкових, так і вогнищевих симптомів.

При цьому серед обстежених пацієнтів (n=69) було виявлено 37 (53,6%) пацієнтів із II легкого ступеню та 32 (46,4%) пацієнта з II середнього ступеня тяжкості у 1 добу виникнення церебральної катастрофи.

На 14 добу після II легкий ступінь тяжкості було визначено у 55 (79,7%) пацієнтів, а середній - у 14 (20,3%) осіб.

У жодного з 37 пацієнтів з легким ступенем тяжкості II не було виявлено зростання тяжкості протягом 14 діб лікування. Серед пацієнтів із середнім ступенем тяжкості II у 18 осіб (56,3%) було встановлено зниження тяжкості II до рівня легкого ступеню.

За шкалою NIHSS виявлено статистично значуще зниження тяжкості II у гострому період протягом 14 діб лікування ( $p < 0,001$ ).

Серед пацієнтів, яким проводилася сТЛТ, було 29 (60,4%) пацієнтів з II легкого ступеня та 19 (39,6%) пацієнтів із II середнього ступеня тяжкості на 1 добу. У пацієнтів, які не підпадали під критерії для проведення сТЛТ на 1 добу було 8 (38,1%) пацієнтів з II легкого ступеня та 13 (61,9%) з II середнього ступеня тяжкості. Таким чином, пацієнти з більшою тяжкістю II рідше підлягали проведенню сТЛТ ( $p < 0,001$ ).

На 14 добу серед пацієнтів, яким було проведено сТЛТ було виявлено 41 (85,4%) випадків II легкого ступеню тяжкості та 7 (14,6%) середнього



ступеню тяжкості. На 14 добу серед пацієнтів, яким проводилася виключно базисна терапія - 16 (76,2%) та 5 (23,8%) осіб відповідно.

Виявлено, що за умови обох терапевтичних підходів відбувалося достовірне зниження тяжкості інсульту протягом 14 діб ( $p=0,010$  та  $p=0,021$  відповідно).

Характеристика тяжкості II за шкалою NIHSS серед пацієнтів з різними методами медикаментозного лікування представлено у табл. 3.1.

*Таблиця 3.1. Характеристика клінічного перебігу ішемічного інсульту у гострому періоді залежно від методу медикаментозної терапії,  $M \pm m$*

Період спостереження	Бал за шкалою NIHSS		р-значення
	група 1а (n=48)	група 1б (n=21)	
1 доба	7,17±1,70	9,29±2,04	$p_1=0,029$
14 доба	3,09±2,42	5,71±3,59	$p_2=0,005$
р-значення	$p_3<0,001$	$p_4<0,001$	-

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 1а та 1б на 1 добу;  $p_2$  – порівняння показників груп 1а та 1б на 14 добу;  $p_3$  – порівняння показників групи 1а на 1 та 14 добу;  $p_4$  – порівняння показників групи 1б на 1 та 14 добу.

Встановлено, що тяжкість клінічного стану пацієнтів з II, які підлягали проведенню сТЛТ у 1 добу була достовірно нижчою порівняно з тими, хто не підпадав під критерії проведення сТЛТ та отримував медикаментозну терапію ( $p=0,029$ ).

Протягом 14 діб стаціонарного лікування виявлено статистично значуще зниження тяжкості II як в групі проведення сТЛТ ( $p<0,001$ ), так і в групі пацієнтів, яким було проведено базисне лікування ( $p<0,001$ ).

На 14 добу зберігалася тенденція до утримання більш вираженої тяжкості II у групі пацієнтів, яким не проводили сТЛТ ( $p=0,005$ ).

Аналіз динаміки тяжкості ІІ за шкалою NIHSS ( $\Delta$ NIHSS) зображено на рис. 3.1.

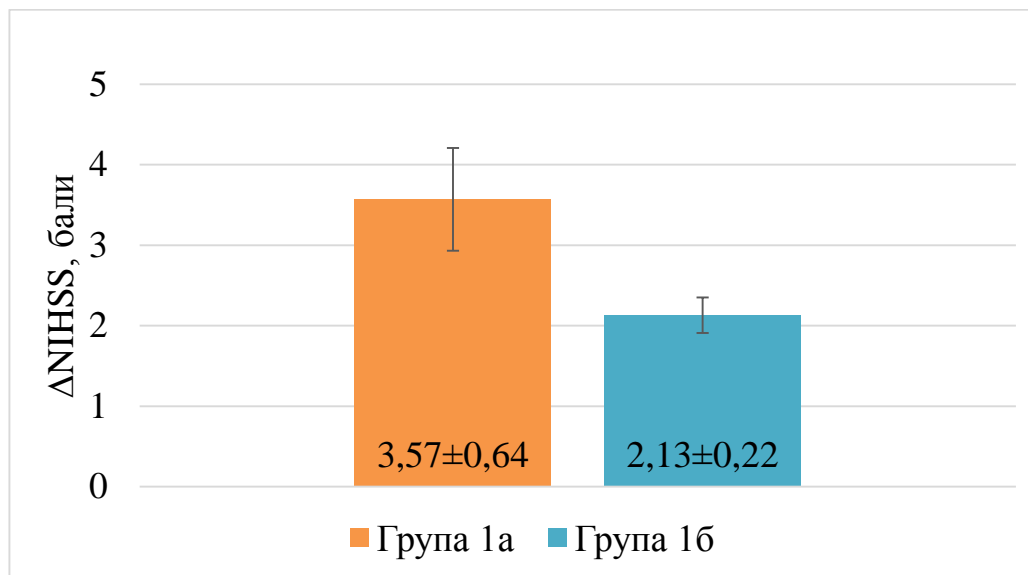


Рисунок 3.1. Динамічні зміни тяжкості ішемічного інсульту у гострому періоді залежно від типу медикаментозної терапії

Було встановлено більш виражену динаміку зниження тяжкості ІІ в гострому періоді у групі 1а порівняно з групою 1б ( $p=0,043$ ).

Таким чином, отримані результати дозволяють заключити, що у пацієнтів із ІІ, які не підлягли проведенню сТЛТ, на 1 добу судинної катастрофи, встановлено вищий ступінь тяжкості за шкалою NIHSS. Також можна зробити висновок, що тяжкість інсульту за шкалою NIHSS у пацієнтів як при проведенні сТЛТ, так і з використанням базисних методів лікування зменшується до 14 доби. При цьому у пацієнтів, яким була проведена сТЛТ, регрес симптоматики за шкалою NIHSS відбувався на більшу кількість балів. Достовірна позитивна динаміка ступеню тяжкості пацієнтів може бути пояснена швидкою реперфузією під дією введеного rTPA. Своєчасне відновлення кровотоку значно обмежує об'єм інфаркту і створює умови для максимального відновлення мозкової тканини у перехідній зоні (penumbra), даючи змогу мінімізувати розвитку

неврологічного дефіциту та створити умови для швидшого його регресу [225, 226].

### **3.2. Характеристика клінічного перебігу гострого періоду II у пацієнтів, які отримували сТЛТ, залежно від підтипу інсульту**

Нами проведено оцінку вираженості клінічних проявів при проведенні сТЛТ при різних підтипах II (атеротромботичний та кардіоеMBOLІчний). На 1 добу у групі пацієнтів з атеротромботичним підтипом було 20 (62,5%) осіб з II легкого ступеню та 12 (37,5%) осіб з II середнього ступеня тяжкості, у групі з кардіоеMBOLІчним підтипом - 10 (62,5%) та 6 (37,5%) осіб відповідно. Таким чином, не виявлено статистично значущих відмінностей за розподілом ступеню тяжкості II на 1 добу після цереброваскулярної катастрофи у пацієнтів, яким проводилася сТЛТ, при різних підтипах ( $p=0,752$ ).

При цьому на 14 добу не відмічалось зростання тяжкості II у пацієнтів обох груп. У групі 1aA було виявлено 9 (28,1%) осіб, у яких ступінь тяжкості II зменшився з середнього до легкого. Таким чином на 14 добу в групі 1aA було 29 (90,6%) осіб з II легкого ступеня та 3 (9,4%) осіб з II середнього ступеня тяжкості. Виявлено статистично значуще зниження тяжкості II у групі 1aA протягом 14 днів гострого періоду ( $p<0,001$ ).

На 14 добу у групі 1aK було виявлено 5 (31,3%) хворих, у яких тяжкість II зменшилася з середнього ступеня до легкого. Так, на 14 добу у групі 1aK було 15 (93,8%) осіб з II легкого ступеня та 1 (6,3%) пацієнт з II середнього ступеня тяжкості. Встановлено статистично значуще зниження тяжкості II у групі 1aK протягом 14 днів гострого періоду ( $p=0,001$ ).

Характеристика клінічного перебігу гострого періоду II залежно від підтипу II у пацієнтів, які отримували сТЛТ, наведена у табл. 3.2.

Таблиця 3.2. Характеристика клінічного перебігу у гострому періоді залежно від підтипу ішемічного інсульту у пацієнтів, які отримували сТЛТ, Me (Q1 - Q3)

Період спостереження	Бал за шкалою NIHSS		р-значення
	підгрупа 1aA (n=32)	підгрупа 1aK (n=16)	
1 доба	6,5 (5,0 - 7,0)	6,0 (5,25 - 7,0)	$p_1=0,658$
14 доба	3,0 (1,0 - 5,0)	3,0 (1,0 - 4,75)	$p_2=0,955$
р-значення	$p_3<0,001$	$p_4=0,001$	-

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 1aA та 1aK на 1 добу;  $p_2$  – порівняння груп 1aA та 1aK на 14 добу;  $p_3$  – порівняння показників групи 1aA на 1 та 14 добу;  $p_4$  – порівняння показників групи 1aK на 1 та 14 добу.

Нами не було встановлено значущих відмінностей у тяжкості інсульту у пацієнтів на 1 добу, які підлягали проведенню сТЛТ, між групами пацієнтів з атеротромботичним та кардіоемболічним підтип II ( $p=0,658$ ).

При цьому на 14 день лікування було встановлено статистично значуще зменшення тяжкості II в групі пацієнтів як з атеротромботичним ( $p<0,001$ ), так і з кардіоемболічним підтипами II ( $p=0,001$ ) при проведенні сТЛТ.

Середнє значення тяжкості клінічного стану за шкалою NIHSS на 1 та на 14 добу II у пацієнтів із атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами не мало статистично значущих відмінностей ( $p=0,658$  та  $p=0,955$  відповідно).

Аналіз  $\Delta$ NIHSS у пацієнтів з різними підтипами II в гострому періоді на фоні проведення сТЛТ зображено на рис.3.2.

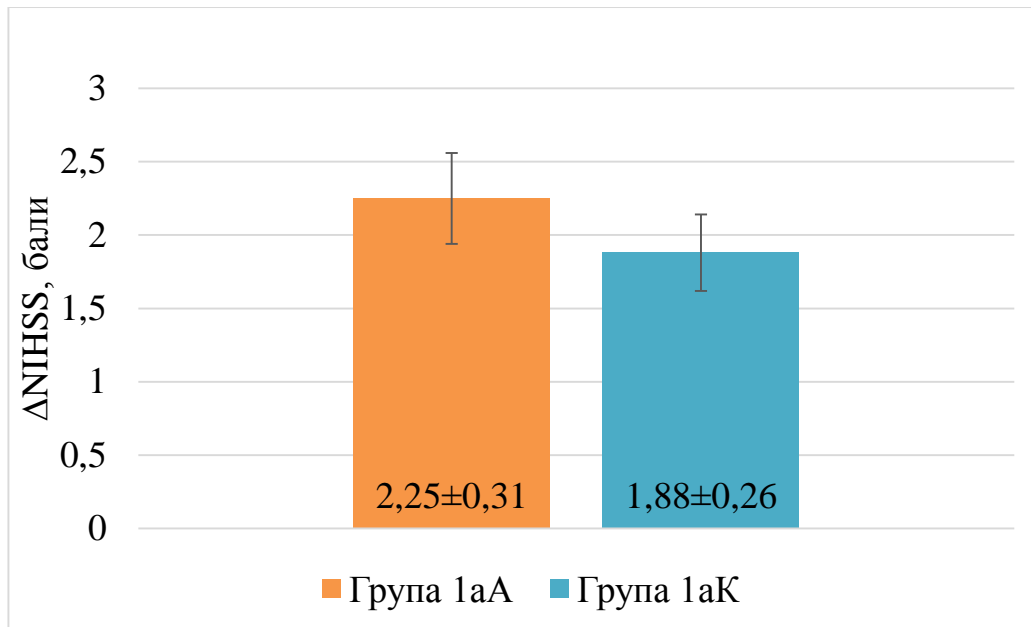


Рисунок 3.2. Динамічні зміни тяжкості ішемічного інсульту у гострому періоді залежно від підтипу (на фоні проведення сТЛТ)

При різних підтипах II не було визначено достовірних відмінностей динамічних змін тяжкості інсульту в гострому періоді ( $p=0,351$ ).

Таким чином, можна зробити висновок, що тяжкість II за шкалою NIHSS у пацієнтів як з атеротромботичним, так і з кардіоемболічним підтипами при проведенні лікування із використання методу сТЛТ, була однаковою. Через 14 днів після перенесеної судинної катастрофи ступінь тяжкості інсульту зменшувався як у групі пацієнтів з атеротромботичним, так і з кардіоемболічним підтипами інсульту, без статистично значущих відмінностей між групами, що свідчило про ефективність застосування сТЛТ.

### **3.3. Характеристика клінічного перебігу гострого періоду II у пацієнтів, які не отримували сТЛТ, залежно від підтипу інсульту**

З метою порівняння перебігу гострого періоду II в залежності від підтипу II у пацієнтів, які не отримували сТЛТ, було проведено порівняння тяжкості II за шкалою NIHSS у пацієнтів з атеротромботичним та

кардіоеMBOLІЧНИМ ПІДТИПАМИ II НА 1 ТА НА 14 ДОБУ ЗАХВОРЮВАННЯ. Групу 16А склали 4 (25,0%) пацієнти з II легкого ступеня та 12 (75,0%) пацієнтів середнього ступеня тяжкості, а групу 16К - 3 (60,0%) та 2 (40,0%) осіб відповідно. Таким чином, не виявлено статистично значимих відмінностей розподілу пацієнтів зв ступенем тяжкості II між підтипами на 1 добу гострого періоду у пацієнтів, яким не проводили сТЛТ ( $p=0,366$ ).

У підгрупі 16А було виявлено 4 (25,0%) пацієнта, у яких відмічалось зниження ступеня тяжкості II у гострому періоді. Таким чином, на 14 добу в групі 16А було 8 (50,0%) пацієнтів із II легкого та 8 (50,0 %) пацієнтів із II середнього ступеня тяжкості.

Після 14 діб лікування у підгрупі 16К 3 (60%) пацієнтів із II легкого ступеню тяжкості та 2 (40%) пацієнтів із II середнього ступеню тяжкості.

Характеристика тяжкості II у пацієнтів, які не отримували сТЛТ на 1 та 14 добу, залежно від підтипу наведена у табл. 3.3.

*Таблиця 3.3. Характеристика клінічного перебігу у гострому періоді залежно від підтипу ішемічного інсульту у пацієнтів, які не отримували сТЛТ, Me (Q1 - Q3)*

Період спостереження	Бал за шкалою NIHSS		р-значення
	підгрупа 16А (n=16)	підгрупа 16К (n=5)	
1 доба	11,0 (6,0 - 11,75)	11,0 (7,0 - 11,5)	$p_1=0,179$
14 доба	5,5 (2,0 - 8,75)	5,5 (2,0 - 8,5)	$p_2=0,905$
р-значення	$p_3<0,001$	$p_4=0,041$	-

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 16А та 16К на 1 добу;  $p_2$  – порівняння груп 16А та 16К на 14 добу;  $p_3$  – порівняння показників групи 16К на 1 та 14 добу;  $p_4$  – порівняння показників групи 16К на 1 та 14 добу.

Як видно з представлених у таблиці 3.3 результатів, статистично значущих відмінностей ступеню тяжкості інсульту за шкалою NIHSS між групами пацієнтів із атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами II, які не отримували сТЛТ, не було встановлено як на 1 ( $p=0,179$ ), так і на 14 добу ( $p=0,905$ ).

Поряд із цим виявлено статистично значуще зменшення зниження ступеню тяжкості II за шкалою NIHSS на 14 добу у пацієнтів, яким не проводили сТЛТ, як в підгрупі 16А ( $p<0,001$ ), так і в підгрупі 16К ( $p=0,041$ ).

Не було визначено достовірних відмінностей динамічних змін тяжкості II в гострому періоді при різних підтипах серед пацієнтів, що не отримували сТЛТ ( $p=0,126$ ).

Аналіз  $\Delta$ NIHSS у пацієнтів з різними підтипами II в гострому періоді серед пацієнтами, які не отримували сТЛТ зображено на рис.3.3.

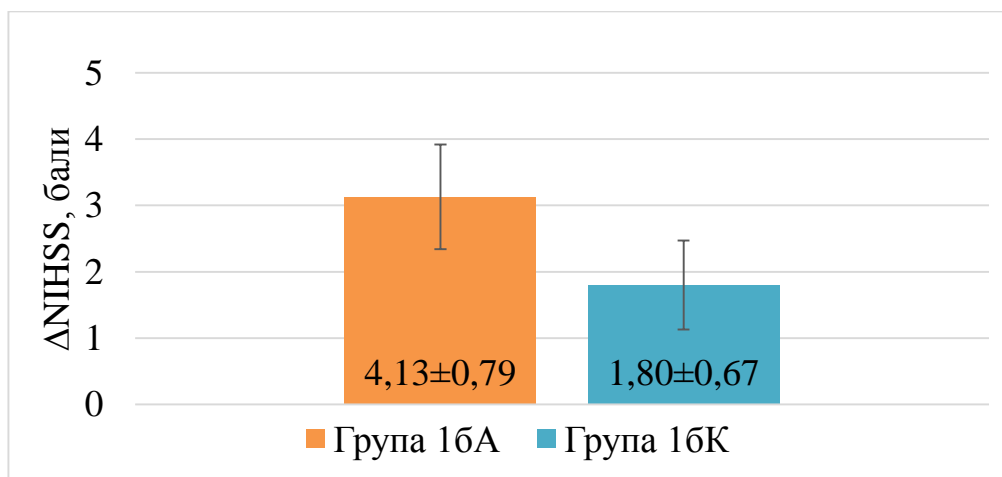


Рисунок 3.3. Динамічні зміни тяжкості ішемічного інсульту у гострому періоді залежно від підтипу, пацієнтів без проведення сТЛТ

Не встановлено статистично значущих відмінностей динаміки відновлення клінічної тяжкості за шкалою NIHSS між групами 16А та 16К ( $p=0,109$ ).

Таким чином, у пацієнтів із АТІ та КЕІ за умови призначення відповідної медикаментозної терапії згідно з даними оцінки їх клінічного стану було встановлено позитивну динаміку протягом гострого періоду II.

Не було відмічено клінічних особливостей відновлення при різних підтипах II із використанням базисної терапії.

*Основні результати та матеріали дисертаційної роботи, що відображені у даному розділі, опубліковані автором у наступних наукових працях:*

1. Гавловська ЯЮ. Гемостазіологічні показники та ступінь тяжкості інсульту у пацієнтів з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2021;Т. 21, (2 (74)):34-8.

2. Havlovska YY, Lytvynenko NV, Havlovskiy OL, Shkodina AD. Prospective pilot study to assess motor activity and the state of the hemostasis system in the acute period of ischemic stroke during systemic thrombolytic therapy. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74(6):1307-11. DOI:10.36740/WLek202106103



## РОЗДІЛ 4. ВІДНОВЛЕННЯ РУХОВИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ

### 4.1. Порівняльна характеристика відновлення рухових функцій у гострому періоді ішемічного інсульту залежно від методу медикаментозної терапії

Відновлення рухових функцій у гострому періоді ішемічного інсульту оцінювали на 1 та на 14 добу з використанням індексу Бартела, який дозволяє встановити ступінь функціональної залежності пацієнтів.

Характеристика функціональної залежності за середнім значенням індексу Бартела у пацієнтів з різними методами медикаментозного лікування представлено у табл. 4.1.

*Таблиця 4.1. Ступінь функціональної залежності у пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту при різних методах медикаментозної терапії,  $M \pm t$*

Період спостереження	Індекс Бартела, бали		р-значення
	група 1а (n=48)	група 1б (n=21)	
1 доба	65,63±2,84	41,91±5,43	$p_1 < 0,001$
14 доба	86,01±2,46	61,10± 5,34	$p_2 = 0,023$
р-значення	$p_3 < 0,001$	$p_4 < 0,001$	-

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 1а та 1б на 1 добу;  $p_2$  – порівняння груп 1а та 1б на 14 добу;  $p_3$  – порівняння показників групи 1а на 1 та 14 добу;  $p_4$  – порівняння показників групи 1б на 1 та 14 добу.

Виявлено статистично значуще зменшення ступеню функціональної залежності протягом 14 діб у пацієнтів з ІІ, яким було проведено лікування із використанням сТЛТ у гострому період ( $p < 0,001$ ).

Поряд із цим встановлено, що рівень функціональної залежності у пацієнтів із ІІ, яким не було проведено сТЛТ у гострому періоді мав також статистично значуще зниження до 14 доби ІІ ( $p < 0,001$ ).

Нами було встановлено, що у пацієнтів групи 1а ступінь функціональної залежності був значимо нижчим порівняно з групою 1б на 1 добу виникнення ІІ ( $p < 0,001$ ). Подібна тенденція спостерігається і на 14 добу, тобто виявлено достовірно нижчі бали за шкалою Бартела у групі 1б порівняно з групою 1а ( $p = 0,023$ ).

Таким чином нами виявлено достовірне покращення рівня повсякденної життєдіяльності у гострому періоді ІІ незалежно від типу медикаментозної терапії.

На рис.4.1. представлено динаміку змін середніх значень індексу Бартелу ( $\Delta$ ІБ) у пацієнтів з ІІ

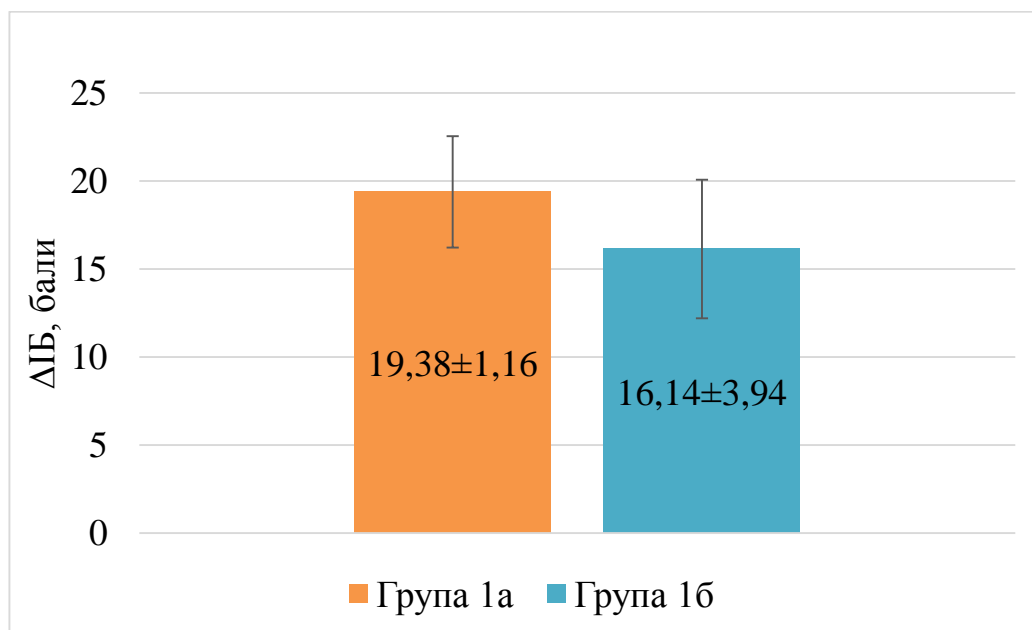


Рисунок 4.1. Динаміка змін функціональної у гострому періоді ішемічного інсульту залежно від типу медикаментозної терапії

Нами було продемонстровано більш виражену статистично значущу динаміку відновлення рухових функцій у групі 1а порівняно з групою 1б ( $p=0,048$ ).

Розподіл ступенів функціональної залежності пацієнтів відповідно до типу медикаментозної терапії ішемічного інсульту наведено у табл. 4.2.

*Таблиця 4.2. Ступінь функціональної залежності у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту при різних типах медикаментозної терапії, абс. (%)*

Ступінь залежності за індексом Бартела	Група				р-значення
	група 1а (n=48)		група 1б (n=21)		
	1 доба	14 доба	1 доба	14 доба	
Відсутність або мінімальна залежність	3 (6,3 %)	14 (29,2 %)	9 (42,9 %)	2 (9,5 %)	$p_1=0,018$ $p_{14}= 0,066$
Помірна залежність	23 (42,0 %)	28 (58,3 %)	6 (28,6 %)	14 (66,7 %)	
Виражена залежність	20 (42,0 %)	6 (12,5 %)	0 (0,0 %)	3 (14,3 %)	
Повна залежність	2 (4,2 %)	0 (0,0 %)	6 (28,6 %)	2 (9,3 %)	
$p_{1-14}$	0,011		<0,001		

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 1а та 1б на 1 добу;  $p_{14}$  – порівняння груп 1а та 1б на 14 добу;  $p_{1-14}$  – порівняння показників між 1 та 14 добою.

Нами визначено, що на першу добу у групі 1а переважали помірний та виражений ступінь функціональної залежності, у той час як у групі 1б – помірний ступінь або повна залежність. Таким чином пацієнти групи 1б мали нижчий рівень повсякденної активності ( $p=0,018$ ). Поряд з цим в обох групах виявлено відмінності розподілу пацієнтів за ступенями тяжкості

функціональної залежності між 1 та 14 добою гострого періоду II як в групі 1а ( $p=0,011$ ), так і в групі 1б ( $p<0,001$ ). При цьому не виявлено статистично значущих відмінностей за ступенем функціональної залежності між групами на 14 добу ( $p=0,066$ ).

Рівень порушення життєдіяльності після перенесеного інсульту за шкалою Ренкіна в гострому періоді залежно від методу медикаментозної терапії наведено у табл. 4.3.

*Таблиця 4.3. Рівень порушення життєдіяльності за шкалою Ренкіна в гострому періоді ішемічного інсульту при різних методах медикаментозної терапії, абс. (%)*

Кількість балів за шкалою Ренкіна	Група				р-значення
	група 1а (n=48)		група 1б (n=21)		
	1 доба	14 доба	1 доба	14 доба	
1	4 (8,3 %)	17 (35,4 %)	3 (14,3 %)	9 (42,9 %)	$p_1 = 0,549$ $p_{14} = 0,675$
2	17 (35,4 %)	20 (41,7 %)	4 (19,0 %)	7 (33,3 %)	
3	22 (45,8 %)	9 (18,8 %)	11 (52,4 %)	5 (23,8 %)	
4	5 (10,4 %)	2 (4,2 %)	3 (14,3 %)	0 (0,0 %)	
$p_{1-14}$	<0,001		0,022		-

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 1а та 1б на 1 добу;  $p_{14}$  – порівняння груп 1а та 1б на 14 добу;  $p_{1-14}$  – порівняння показників між 1 та 14 добою.

Встановлено, що незалежно від обраного типу медикаментозної терапії у гострому періоді II в обох групах найбільш поширеним рівнем порушення життєдіяльності є 2-3 бали за шкалою Ренкіна як на 1, так і на 14 добу.

Було виявлено динамічні зміни ступеню порушення життєдіяльності у пацієнтів з II у гострому періоді з 1 по 14 добу як у групі 1а ( $p<0,001$ ), так і в групі 1б ( $p=0,022$ ). Так, кількість пацієнтів, які мали 1 бал за ШР

збільшилася в групі 1а з 8,3 % до 35,4 %, у групі 1б – з 14,3 % до 42,9 % відповідно. При цьому, кількісь пацієнтів, які мали 2 бали у групі 1а збільшилася з 35,4 % до 41,7 %, у групі 1б з 19,0 % до 33,3 %. Кількість пацієнтів у групі 1а, які мали 3 бали знизилася з 45,8 % до 18,8 % відповідно, у групі 1б з 52,4 % до 23,8 %. Потрібно підкреслити, що статистично значущих відмінностей балу за шкалою Ренкіна в групах 1а та 1б на 1 та 14 добу не виявлено.

Таким чином, нами встановлено, що пацієнти, яким не проводилася сТЛТ, демонстрували більш виражену функціональну залежність в гострому періоді ІІ порівняно з такими, яким проводили сТЛТ. У обох групах пацієнтів відмічено покращення моторних функцій протягом перших 14 діб після перенесеного ІІ як за оцінками функціональної залежності, так і за рівнем порушення життєдіяльності.

#### **4.2. Характеристика відновлення рухових функцій у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту у пацієнтів, які отримували сТЛТ**

Характеристика ступеню функціональної залежності пацієнтів із ІІ на 1 та на 14 добу при використанні сТЛТ при різних підтипах інсульту наведена у табл. 4.4. Оцінювання показників проведено на 1 та на 14 добу виникнення цереброваскулярної катастрофи в групах 1аА та 1аК (атеротромботичний та кардіоемболічний підтипи ішемічного інсульту).

Встановлено статистично значуще зниження ступеню функціональної залежності на 14 добу у пацієнтів, яким було проведено сТЛТ групі 1аА ( $p < 0,001$ ) і в групі 1аК ( $p < 0,001$ ). Не виявлено статистично значимих відмінностей ступеню функціональної залежності на 1 добу ( $p = 0,878$ ) та на 14 добу у пацієнтів з кардіоемболічним та атеротромботичними підтипами ( $p = 0,723$ ).

Таблиця 4.4. Ступінь функціональної залежності у гострому періоді ішемічного інсульту при різних підтипах у пацієнтів, які отримували сТЛТ,  $M \pm m$

Період спостереження	Індекс Бартела, бали		р-значення
	група 1аА (n=32)	група 1аК (n=16)	
1 доба	65,94±3,15	65,11±5,92	$p_1=0,878$
14 доба	80,63±2,56	78,75±5,43	$p_2=0,723$
р-значення	$p_3 < 0,001$	$p_4 < 0,001$	-

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 1аА та 1аК на 1 добу;  $p_2$  – порівняння груп 1аА та 1аК на 14 добу;  $p_3$  – порівняння показників групи 1аК на 1 та 14 добу;  $p_4$  – порівняння показників групи 1аК на 1 та 14 добу.

Нами проаналізовано  $\Delta B$  у пацієнтів групи 1аА та групи 1аК, що зображено на рис.4.2.

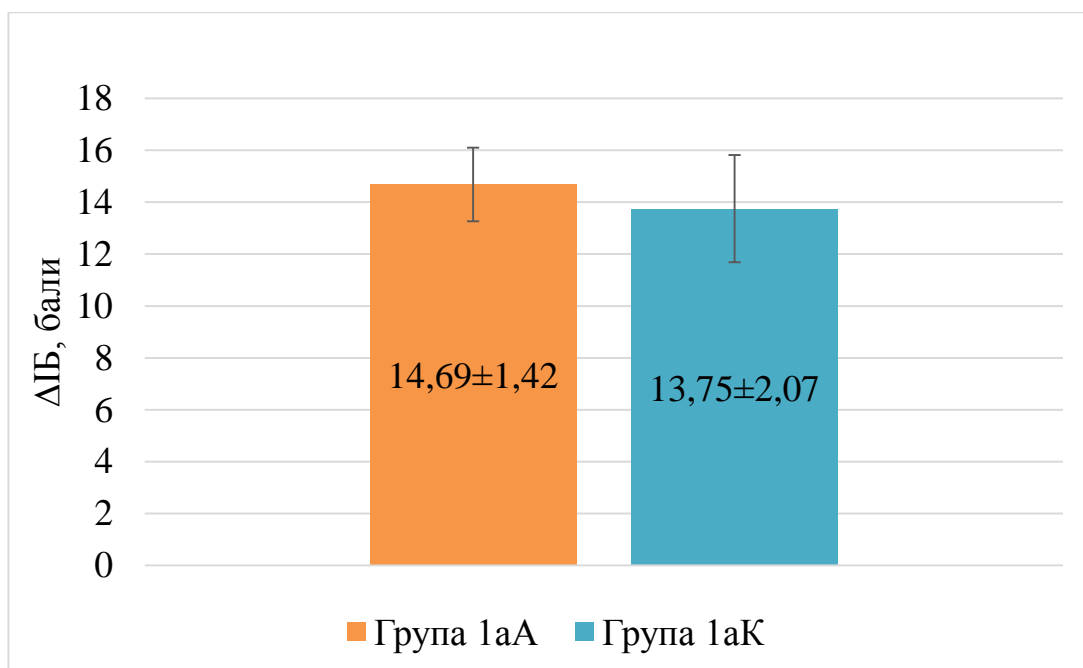


Рисунок 4.2. Динаміка змін індексу Бартела у гострому періоді ішемічного інсульту при різних підтипах на фоні проведення сТЛТ.

Як видно з представлених на рис. 4.2. даних, не було встановлено значимих відмінностей між групами пацієнтів з різними підтипами II за рівнем функціональної залежності у гострому періоді на фоні проведення сТЛТ ( $p=0,707$ ).

Розподіл ступенів тяжкості функціональної залежності пацієнтів, що отримували сТЛТ, в залежності від підтипу II в гострому періоді наведено у табл. 4.5.

Таблиця 4.5. Ступінь функціональної залежності у гострому періоді II в з різними підтипами у пацієнтів, які отримували сТЛТ, абс. (%)

Ступінь залежності за індексом Бартела	Групи пацієнтів				р-значення
	група 1aA (n=32)		група 1aK (n=16)		
	1 доба	14 доба	1 доба	14 доба	
Відсутність залежності або мінімальна залежність	2 (6,3 %)	8 (25 %)	1 (6,3 %)	6 (37,5 %)	$p_1=0,946$ $p_{14} = 0,069$
Помірна залежність	15 (46,9 %)	22 (68,8 %)	8 (50 %)	6 (37,5 %)	
Виражена залежність	14 (43,8 %)	2 (6,3 %)	6 (37,5 %)	4 (25 %)	
Повна залежність	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	1 (6,3 %)	0 (0,0 %)	
$p_{1-14}$	<0,001		0,062		-

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 1aA та 1aK на 1 добу;  $p_{14}$  – порівняння груп 1aA та 1aK на 14 добу;  $p_{1-14}$  – порівняння показників між 1 та 14 добою.

У групі 1aA виявлено достовірні відмінності розподілу пацієнтів за ступенем функціональної залежності між 1 та 14 добою гострого періоду II

( $p < 0,001$ ), у той час як у групі 1aK таких відмінностей встановлено не було ( $p = 0,062$ ).

Результати обстежень представлені в таб. 4.5. свідчать, що на 1 добу групі 1aA і у групі 1aK переважали виражений та помірний ступінь функціональної залежності без статистично значимих відмінностей між групами ( $p = 0,946$ ).

Нами не встановлено статистично значущих відмінностей за ступенем функціональної залежності між групами на 14 добу ( $p = 0,069$ ).

Рівень порушення життєдіяльності після перенесеного інсульту за шкалою Ренкіна в гострому періоді II у пацієнтів, що отримували сТЛТ, залежно від підтипу наведено у табл. 4.6.

*Таблиця 4.6. Рівень порушення життєдіяльності за шкалою Ренкіна в гострому періоді ішемічного інсульту з різними підтипами у пацієнтів, які отримували сТЛТ, абс. (%)*

Кількість балів за шкалою Ренкіна	Групи пацієнтів				р-значення
	група 1aA (n=32)		група 1aK (n=16)		
	1 доба	14 доба	1 доба	14 доба	
1	3 (9,4 %)	15 (46,9 %)	1 (6,3 %)	2 (12,5 %)	$p_1 = 0,438$ $p_{14} = 0,032$
2	13 (40,6 %)	9 (28,1 %)	4 (25,0 %)	11 (68,8 %)	
3	12 (37,5 %)	6 (18,8 %)	10 (62,5 %)	3 (18,8 %)	
4	4 (12,5 %)	2 (6,3 %)	1 (6,3 %)	0 (0,0 %)	
$p_{1-14}$	<0,001		0,029		-

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 1aA та 1aK на 1 добу;  $p_{14}$  – порівняння груп 1aA та 1aK на 14 добу;  $p_{1-14}$  – порівняння показників між 1 та 14 добою.

Встановлено статистично значущі позитивні зміни ступеню порушення життєдіяльності у пацієнтів із II у гострому періоді від 1 до 14 доби у групі 1aA ( $p < 0,001$ ) та у групі 1aK ( $p = 0,029$ ).



На 1 добу між групами не було виявлено статистично значущих відмінностей за ступенем порушення життєдіяльності після перенесеного ІІ ( $p=0,438$ ). Згідно з результатами дослідження на 14 добу між групами статистично значущі відмінності за ступенем порушення життєдіяльності були встановлені ( $p=0,032$ ) з переважанням позитивного вектору показнику за шкалою Ренкіна у групі пацієнтів із атеротромботичним інсультом.

Таким чином, встановлено статистично значуще зниження функціональної залежності на 14 добу за індексом Бартела в групах пацієнтів із атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами ІІ, які отримували сТЛТ. Поряд із цим встановлено, що на 1 та 14 добу пацієнти з різними підтипами ІІ, які отримували сТЛТ не мали достовірних відмінностей за ступенем повсякденної активності.

У пацієнтів із атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами ішемічного інсульту на 14 добу судинної катастрофи встановлені статистично значущі позитивні зміни рівню порушення життєдіяльності за шкалою Ренкіна із достовірним переважанням у групі із атеротромботичним підтипом.

#### **4.3. Характеристика відновлення рухових функцій у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту у пацієнтів, які не отримували сТЛТ**

Пацієнти, яким проводили лікування без використання сТЛТ були також розподілені на підгрупи залежно від підтипу ІІ (атеротромботичний та кардіоемболічний).

Характеристика відновлення рухових функцій у пацієнтів із різними підтипами ІІ на 1 та 14 добу без використання у лікуванні сТЛТ представлена у табл. 4.7.

Таблиця 4.7. Ступінь функціональної залежності у гострому періоді у пацієнтів з різними підтипами ішемічного інсульту, які не отримували сТЛТ,  $M \pm m$

Період спостереження	Індекс Бартела, бали		р-значення
	група 16А (n=16)	група 16К (n=5)	
1 доба	43,75± 6,45	36,0± 10,42	$p_1 = 0,557$
14 доба	68,44±6,67	67,01± 8,02	$p_2 = 0,912$
р-значення	$p_3 < 0,001$	$p_4 = 0,021$	-

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 16А та 16К на 1 добу;  $p_2$  – порівняння груп 16А та 16К на 14 добу;  $p_3$  – порівняння показників групи 16К на 1 та 14 добу;  $p_4$  – порівняння показників групи 16К на 1 та 14 добу.

Виявлено статистично значуще зниження ступеню функціональної залежності від 1 до 14 доби гострого періоду II у пацієнтів групи 16А ( $p < 0,001$ ) та групи 16К ( $p = 0,021$ ), яким проводилося лікування без використання сТЛТ.

Встановлено відсутність статистично значимих відмінностей ступеню функціональної залежності на 1 добу у пацієнтів з різними підтипами II, які не отримували сТЛТ ( $p = 0,557$ ). Поряд з цим нами також не було встановлено достовірно значущих відмінностей функціональної залежності на 14 добу після перенесеного II при його різних підтипах ( $p = 0,912$ ).

На рис.4.3. представлено динаміку змін середніх значень індексу Бартела у пацієнтів групи 16А та групи 16К

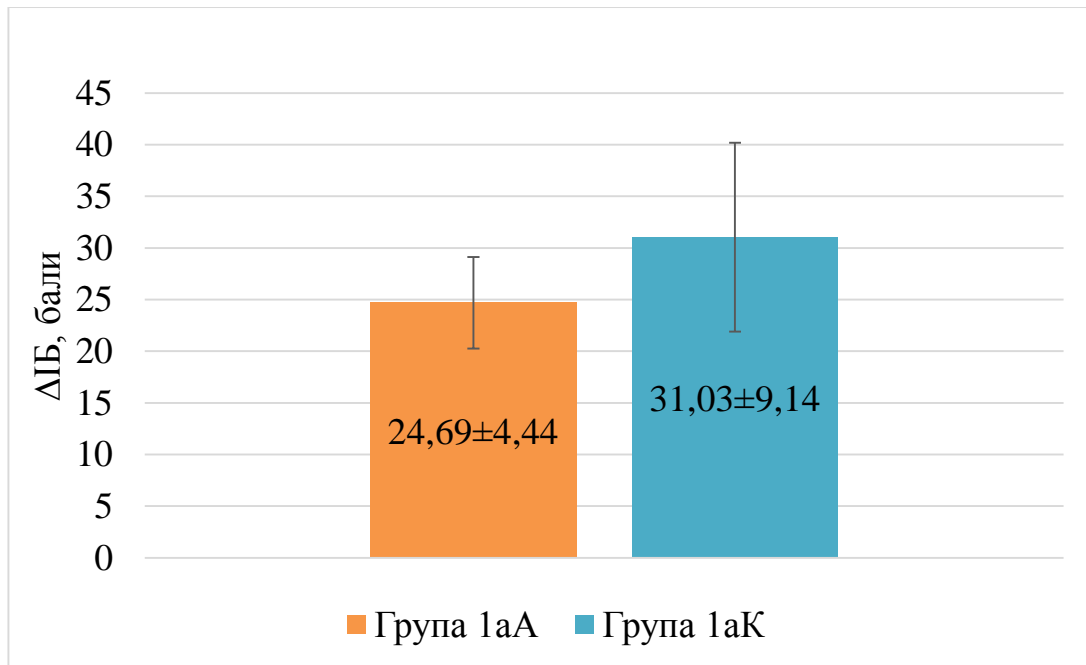


Рисунок 4.3. Динаміка змін ступеню функціональної залежності у гострому періоді ішемічного інсульту при різних підтипах на фоні проведення базисної терапії

Представлені на рис. 4.3. результати свідчать про відсутність статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів з різними підтипами II, які не отримували сТЛТ, за рівнем функціональної залежності у гострому періоді ( $p=0,510$ ).

Розподіл пацієнтів за ступенем функціональної залежності в гострому періоді наведено у табл. 4.8.

Таблиця 4.8. Ступінь функціональної залежності в гострому періоді в пацієнтів з різними підтипами ішемічного інсульту у пацієнтів, які не отримували сТЛТ, абс. (%)

Ступінь залежності за індексом Бартела	Група				р-значення
	група 16А (n=16)		група 16К (n=5)		
	1 доба	14 доба	1 доба	14 доба	
Відсутність залежності або мінімальна залежність	7 (43,8 %)	2 (12,5 %)	2 (40,0 %)	0 (0,0 %)	$p_1=0,786$ $p_{14}=0,228$
Помірна залежність	5 (31,3 %)	11 (68,8 %)	1 (20,0 %)	3 (60,0 %)	
Виражена залежність	0 (0,0 %)	1 (6,3 %)	0 (0,0 %)	2 (40,0 %)	
Повна залежність	4 (25 %)	2 (12,5 %)	2 (40,0 %)	0 (0,0 %)	
$p_{1-14}$	0,016	-	0,659		

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 16А та 16К на 1 добу;  $p_{14}$  – порівняння груп 16А та 16К на 14 добу;  $p_{1-14}$  – порівняння показників між 1 та 14 добою.

На 1 добу у групі 16А переважали пацієнти із вираженою та помірною функціональною залежністю і у групі 16К – із вираженою або повною функціональною залежністю. Статистично значущих відмінностей за ступенем функціональної залежності між групами 16А та 16К не виявлено також на 14 добу ( $p=0,228$ ). У групі 16А встановлено відмінності розподілу пацієнтів за ступенем функціональної залежності на 1 та 14 добу II ( $p=0,016$ ), тоді як у групі 16К таких відмінностей не встановлено ( $p=0,659$ ).

Рівень порушення життєдіяльності після перенесеного інсульту за шкалою Ренкіна в гострому періоді II у пацієнтів, які не отримували сТЛТ, наведено у табл. 4.9.

*Таблиця 4.9. Рівень порушення життєдіяльності за шкалою Ренкіна в гострому періоді ішемічного інсульту з різними підтипами у пацієнтів, які не отримували сТЛТ, абс. (%)*

Кількість балів за шкалою Ренкіна	Групи пацієнтів				р-значення
	група 1бА (n=16)		група 1бК (n=5)		
	1 доба	14 доба	1 доба	14 доба	
1	2 (12,5 %)	7 (43,8 %)	1 (20,30%)	2 (40,0 %)	p <sub>1</sub> =0,762 p <sub>14</sub> = 0,375
2	3 (18,8 %)	4 (25,0 %)	1 (20,0 %)	3 (60,0 %)	
3	8 (50,0 %)	4 (25,0 %)	3 (60,0 %)	0 (0,0 %)	
4	3 (18,8 %)	1 (6,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
p <sub>1-14</sub>	0,075		0,082		-

**Примітка.** p<sub>1</sub> – порівняння груп 1бА та 1бК на 1 добу; p<sub>14</sub> – порівняння груп 1бА та 1бК на 14 добу; p<sub>1-14</sub> – порівняння показників між 1 та 14 добою.

Як видно з представлених у табл. 4.9. результатів, достовірних змін ступеню порушення життєдіяльності пацієнтів з II у гострому періоді між 1 та 14 добою у групах 1бА (p=0,075) та 1бК (p=0,082) не встановлено.

Також не було встановлено статистично значущих відмінностей за ступенем порушення життєдіяльності у гострому періоді перенесеного II між групами 1бА та 1бК, як на 1 (p=0,762), так і на 14 добу (p=0,375).

Таким чином виявлено достовірне зниження ступеню функціональної залежності на 14 добу після II у обох групах пацієнтів, які не отримували

сТЛТ. Так, за індексом Бартела встановлена позитивна динаміка відновлення повсякденної активності:  $68,44 \pm 6,67$  балів на 14 добу проти  $43,75 \pm 6,45$  балів на добу у групі 1бА (атеротромботичний ішемічний інсульт) ( $p < 0,001$ );  $67,01 \pm 8,01$  балів на 14 добу проти  $36,0 \pm 10,42$  балів ( $p = 0,021$ ) у групі 1бК (кардіоеMBOLічний ішемічний інсульт).

Відсутні статистично значущі відмінності показників функціональної залежності (за індексом Бартела) та рівня порушення життєдіяльності (за шкалою Ренкіна) у групах атеротромботичного та кардіоеMBOLічного II як на 1, так і 14 добу після перенесеної судинної катастрофи.

*Основні результати та матеріали дисертаційної роботи, що відображені у даному розділі, опубліковані автором у наступних наукових працях:*

1. Havlovska YY, Lytvynenko NV, Havlovskiy OL, Shkodina AD. Prospective pilot study to assess motor activity and the state of the hemostasis system in the acute period of ischemic stroke during systemic thrombolytic therapy. Wiad Lek. 2021;74(6):1307-11.
2. Havlovska Y. Prospective pilot study to assess motor activity and the state of the hemostasis system in the acute period of ischemic stroke during systemic thrombolytic therapy. Journal of the Neurological Science. 2021;429:36-37 DOI: 10.1016/j.jns.2021.119695

## РОЗДІЛ 5. ВІДНОВЛЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ

### 5.1. Порівняльна характеристика відновлення когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту залежно від методу медикаментозної терапії

Нами було проведено оцінку когнітивних функцій у пацієнтів в гострому періоді ІІ. Зокрема, у табл.5.1. наведено особливості субшкал стану когнітивної сфери за шкалою MMSE на 1 добу цереброваскулярної катастрофи в групах пацієнтів, які отримували сТЛТ (група 1а) та не отримували сТЛТ (група 1б), а також контрольної групи 2.

*Таблиця 5.1. Характеристика когнітивної сфери на 1 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із ІІ відповідно до методу медикаментозної терапії,  $M \pm t$*

Субшкала MMSE	Показник, бали			р-значення
	Група 1а (n=48)	Група 1б (n=21)	Група 2 (n=20)	
Орієнтація в часі	4,56±0,08	4,57±0,13	4,90±0,07	p=0,042 p <sub>1</sub> =0,047; p <sub>2</sub> =0,132; p <sub>3</sub> =0,998
Орієнтація в місці	4,83±0,05	4,81±0,09	4,95±0,05	p=0,381 p <sub>1</sub> =0,470; p <sub>2</sub> =0,452; p <sub>3</sub> =0,968
Запам'ятовування	2,81±0,06	2,57±0,15	2,95±0,05	p=0,026 p <sub>1</sub> =0,520; p <sub>2</sub> =0,031; p <sub>3</sub> =0,129

Продовження таблиці 5.1. Характеристика когнітивної сфери на 1 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II відповідно до методу медикаментозної терапії,  $M \pm m$

Увага і рахунок	3,67±0,12	3,52±0,19	4,75±0,10	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,781
Сприйняття і пам'ять	1,23±0,11	1,33±0,21	2,05±0,20	p=0,001 p <sub>1</sub> =0,002; p <sub>2</sub> =0,027; p <sub>3</sub> =0,893
Мова і праксис	8,75±0,06	8,67±0,11	8,95±0,05	p=0,079 p <sub>1</sub> =0,196; p <sub>2</sub> =0,095; p <sub>3</sub> =0,743
Загальний бал	25,46±0,50	25,67±0,33	28,55±0,36	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> =0,006; p <sub>3</sub> =0,960

**Примітка.** p – порівняння 3-х груп за методом ANOVA; p<sub>1</sub> – порівняння груп 1а та 2 за тестом Шеффе; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1б та 2 за тестом Шеффе; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1а та 1б за тестом Шеффе.

Було встановлено статистично значущі відмінності між обстежуваними групами за субшкалами «орієнтація в часі» (p=0,042), «запам'ятовування» (p=0,026), «увага і рахунок» (p<0,001), «сприйняття і пам'ять» (p=0,001) та за загальним балом MMSE (p<0,001).

За показниками «орієнтація в місці» та «мова і праксис» між трьома групами достовірних відмінностей виявлено не було.

При цьому середнє значення балів субшкали «орієнтація в часі» було статистично значуще нижчим у групі 1а порівняно з контрольною групою 2 (p=0,047).



Загальна оцінка балів за субшкалою «запам'ятовування» продемонструвала нижчі бали у групі 1б порівняно з групою 2 ( $p=0,031$ ), в той час як між групами 1а та 1б, а також між групами 1а та 2 не було виявлено достовірних відмінностей.

Середній бал за субшкалою «увага і рахунок» був достовірно нижчим у групах 1а та 1б порівняно з групою 2 ( $p<0,001$ ). Між групами пацієнтів 1а та 1б достовірних відмінностей за даним показником не встановлено.

Подібна тенденція була виявлена і за показником субшкали «сприйняття і пам'ять», що мав менше середнє значення у групі 1а ( $p=0,002$ ) та групі 1б ( $p=0,027$ ) порівняно з групою 2. При цьому групи 1а та 1б не відрізнялися між собою за даними показниками.

Загальний бал за шкалою MMSE був значуще нижчим у групах 1а та 1б порівняно з групою 2 ( $p<0,001$  та  $p=0,006$  відповідно), але не було виявлено статистично значущих відмінностей при порівнянні груп 1а та 1б між собою.

У табл. 5.2 висвітлено особливості субшкал стану когнітивної сфери за шкалою MMSE на 14 добу цереброваскулярної катастрофи, враховуючи метод медикаментозної терапії.

*Таблиця 5.2. Характеристика когнітивної сфери на 14 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II відповідно до методу медикаментозної терапії,  $M\pm t$*

Субшкала MMSE	Показник, бали			p-значення
	Група 1а (n=48)	Група 1б (n=21)	Група 2 (n=20)	
Орієнтація в часі	4,69±0,07	4,62±0,13	4,90±0,07	p=0,134 p <sub>1</sub> =0,243; p <sub>2</sub> =0,168; p <sub>3</sub> =0,857

*Продовження таблиці 5.2. Характеристика когнітивної сфери на 14 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II відповідно до методу медикаментозної терапії,  $M \pm t$*

Орієнтація в місці	4,94±0,04	4,86±0,08	4,95±0,05	p=0,460 p <sub>1</sub> =0,985; p <sub>2</sub> =0,551; p <sub>3</sub> =0,530
Запам'ятовування	2,96±0,03	2,91±0,07	2,95±0,05	p=0,675 p <sub>1</sub> =0,991; p <sub>2</sub> =0,825; p <sub>3</sub> =0,681
Увага і рахунок	3,63±0,14	3,57±0,22	4,75±0,10	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,973
Сприйняття і пам'ять	1,54±0,14	1,24±0,88	2,05±0,20	p=0,020 p <sub>1</sub> =0,122; p <sub>2</sub> =0,022; p <sub>3</sub> =0,454
Мова і праксис	8,73±0,07	8,57±0,11	8,95±0,05	p=0,020 p <sub>1</sub> =0,156; p <sub>2</sub> =0,021; p <sub>3</sub> =0,371
Загальний бал	26,60±0,24	26,24±0,44	28,55±0,36	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,726

**Примітка.** p – порівняння 3-х груп за методом ANOVA; p<sub>1</sub> – порівняння груп 1а та 2 за тестом Шеффе; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1б та 2 за тестом Шеффе; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1а та 1б за тестом Шеффе.

На 14 добу нами було встановлено статистично значущі відмінності між обстежуваними групами за показниками субшкал тесту MMSE: «увага

і рахунок» ( $p < 0,001$ ), «сприйняття і пам'ять» ( $p = 0,020$ ), «мова і праксис» ( $p = 0,020$ ) та за загальним балом MMSE ( $p < 0,001$ ).

За показниками субшкал «орієнтація в часі», «орієнтація в місці» та «запам'ятовування» між трьома групами достовірних відмінностей виявлено не було.

Середній бал за субшкалою «увага і рахунок» був достовірно нижчим у групах 1а та 1б порівняно з групою 2 ( $p < 0,001$ ). Між групами пацієнтів 1а та 1б достовірних відмінностей за даним показником не встановлено.

Середній бал за субшкалою «сприйняття і пам'ять» у групі 1б було достовірно нижчим порівняно з групою 2 ( $p = 0,022$ ). При цьому групи 1а та 1б, група 1а та 2 не відрізнялися між собою за даним показником.

Середній бал за субшкалою «мова і праксис» мала менші середні значення у групі 1б порівняно з групою 2 ( $p = 0,021$ ). При порівнянні інших груп між собою за даним показником достовірних відмінностей не виявлено.

Таким чином, на 14 добу після інсульту у групі пацієнтів, які отримували сТЛТ зниження середнього балу спостерігалось у 1 субшкалі «увага і рахунок», у групі пацієнтів, які не отримували сТЛТ – у 3 субшкалах («увага і рахунок», «сприйняття і пам'ять», «мова і праксис») порівняно з контрольною групою.

Загальний бал за шкалою MMSE був значуще нижчим у групах 1а та 1б порівняно з групою 2 ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$  відповідно), однак при порівнянні груп 1а та 1б не було виявлено статистично значущих відмінностей за даним показником.

Динамічні зміни різних показників когнітивної сфери у пацієнтів групи 1а представлено на рис. 5.1., групи 1б – на рис. 5.2.



Рисунок 5.1. Динамічні зміни когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту в групі 1а при проведенні сТЛТ (р – порівняння показників на 1 та 14 добу)

Встановлено, що у групі 1а було статистично значуще покращення когнітивних функцій у субшкалах «запам'ятовування» та «сприйняття і пам'ять» протягом 14 діб після ІІ ( $p=0,007$  та  $p=0,047$  відповідно), а в групі 1б – у субшкалі «запам'ятовування» ( $p=0,049$ ). При цьому за іншими субшкалами статистично значущих відмінностей в обох групах виявлено не було.

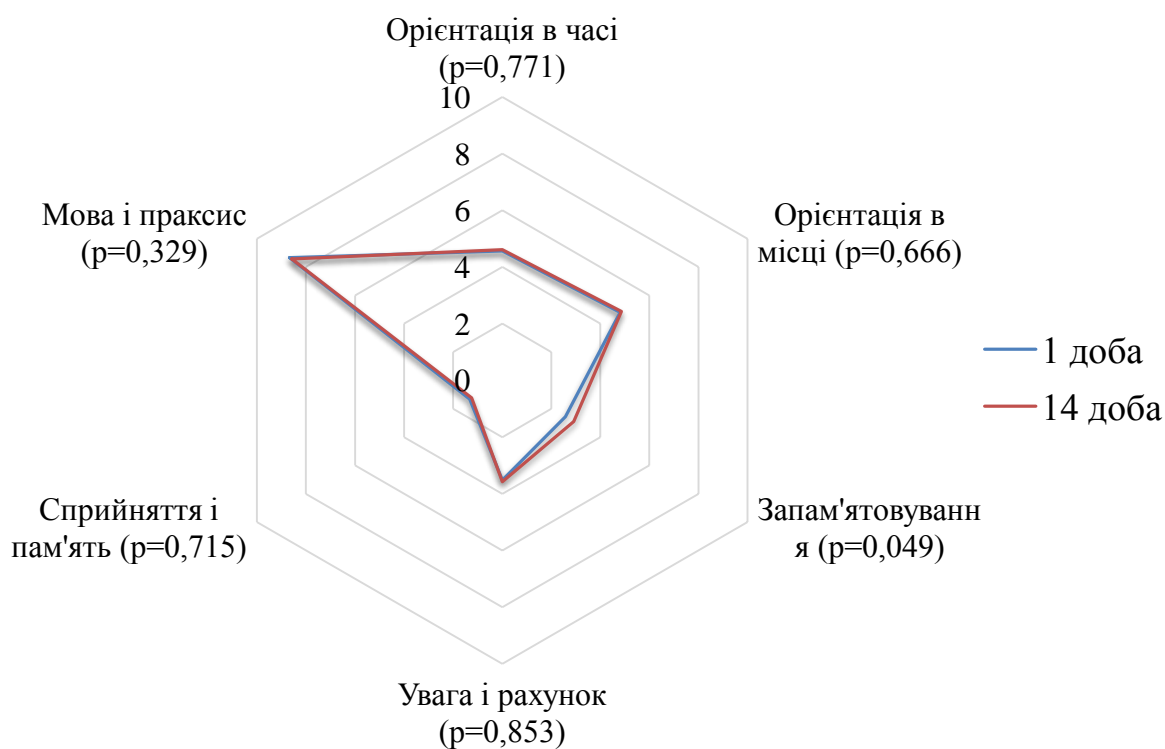


Рисунок 5.2. Динамічні зміни когнітивних функцій у групах у гострому періоді ішемічного інсульту при проведенні базисної терапії (p – порівняння 1 та 14 доби)

Динаміка змін ступеню порушень когнітивних функцій протягом 14 діб після ІІ у пацієнтів в гострому періоді залежно від методу медикаментозної терапії представлено у табл.5.3.

Таблиця 5.3. Динамічні зміни ступеню когнітивних порушень в гострому періоді ішемічного інсульту при різних методах медикаментозної терапії, абс. (%)

Ступінь порушення когнітивних функцій	Група				р-значення
	група 1а (n=48)		група 1б (n=21)		
	1 доба	14 доба	1 доба	14 доба	
Відсутні когнітивні порушення	6 (12,5 %)	14 (29,2 %)	2 (9,5 %)	6 (28,6 %)	p <sub>1</sub> =0,728 p <sub>2</sub> =0,272 p <sub>3</sub> =0,007 p <sub>4</sub> =0,082
Легкі когнітивні порушення	24 (50,0 %)	22 (45,8 %)	9 (42,9 %)	6 (28,6 %)	
Помірні когнітивні порушення	18 (37,5 %)	12 (25,0 %)	10 (47,6 %)	9 (42,9 %)	

**Примітка.** p<sub>1</sub> – порівняння груп 1а та 1б на 1 добу; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1а та 1б на 14 добу; p<sub>3</sub> – порівняння групи 1а на 1 та 14 добу; p<sub>4</sub> – порівняння групи 1б на 1 та 14 добу.

Виявлено, що розподіл пацієнтів за тяжкістю когнітивних порушень у групах 1а та 1б не відрізнявся як на 1 добу (p=0,728), так і через 14 днів (p=0,272) після ІІ. Встановлено динамічні зміни розподілу пацієнтів із ІІ у групі 1а на 14 добу у вигляді збільшення частки пацієнтів без когнітивних розладів (p=0,007), в той час як у групі 1б статистично значущих змін тяжкості когнітивних розладів у гострому періоді ІІ не спостерігалось (p=0,082).

У групі 1а статистично значуще збільшувався загальний бал за шкалою MMSE на 14 добу (p=0,024), у той час як у групі 1б відмінностей між 1 та 14 добою за загальним балом шкали MMSE не відмічалось (p=0,104).

Аналіз динаміки відновлення когнітивних функцій за сумарним балом шкали MMSE ( $\Delta$ MMSE) зображено на рис.5.3.

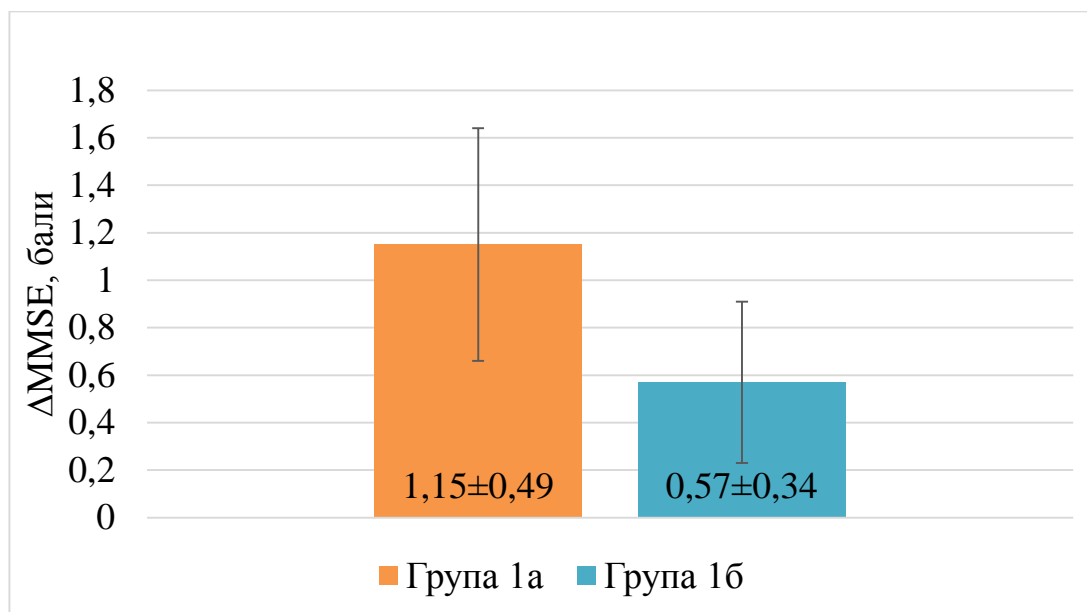


Рисунок 5.3. Динаміка змін балу за шкалою MMSE на 14 добу гострого періоду ішемічного інсульту залежно від типу медикаментозної терапії

Як видно з представлених на рисунку 5.3. даних не виявлено достовірних відмінностей  $\Delta$ MMSE між групами 1а та 1б ( $p=0,462$ ).

Таким чином, у пацієнтів з II в гострому періоді виявлено розлади когнітивної сфери. У групі 1а на 1 добу II встановлено достовірне зниження сумарного балу за субшкалами «орієнтація в часі»; в групі 1б – зниження сумарного балу за субшкалою «запам'ятовування» порівняно з контрольною групою. У групах 1а та 1б встановлено достовірне зниження кількості балів за субшкалами «увага і рахунок», «сприйняття та пам'ять» та за загальним балом MMSE порівняно з контрольною групою.

На 14 добу після інсульту при порівнянні із групою контролю в групі 1а – достовірне зниження середнього балу за 1 субшкалою «увага і рахунок» та загального балу за шкалою MMSE, у групі 1б – зниження середнього балу

за субшкалами «увага і рахунок», «сприйняття та пам'ять», «мова і праксис», загального балу за шкалою MMSE.

Аналіз динаміки змін когнітивних функцій з 1 до 14 доби у гострого періоду II дозволив заключити, що у групі пацієнтів, яким проводили сТЛТ, встановлено достовірне зростання середнього загального балу за шкалою MMSE, балу за субшкалами «запам'ятовування» та «сприйняття і пам'ять», у групі 1б – зростання балу за субшкалою «запам'ятовування».

Поряд із цим, аналіз динаміки змін ступеню когнітивних розладів дозволив встановити на 14 добу судинної катастрофи у групі 1а достовірне збільшення частки пацієнтів без порушення когнітивних функцій, при цьому достовірних змін динаміки ступеню когнітивних розладів у групі 1б не виявлено.

## **5.2. Характеристика відновлення когнітивних функцій у гострому періоді при різних підтипах ішемічного інсульту у пацієнтів, які отримували сТЛТ**

З метою аналізу відновлення когнітивних функцій у гострому періоді II визначили особливості стану когнітивної сфери за шкалою MMSE на 1 добу при різних підтипах ішемічного інсульту (атеротромботичний інсульт та кардіоемболічний інсульт) при використанні сТЛТ та проводили порівняння показників із контрольною групою, що представлено у табл.5.4.



Таблиця 5.4. Характеристика когнітивної сфери на 1 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із П, які отримували сТЛТ,

*M±m*

Субшкала MMSE	Показник, бали			р-значення
	Група 1аА (n=52)	Група 1аК (n=16)	Група 2 (n=20)	
Орієнтація в часі	4,66±0,09	4,38±0,16	4,90±0,07	p=0,007 p <sub>1</sub> =0,208; p <sub>2</sub> =0,007; p <sub>3</sub> =0,164
Орієнтація в місці	4,84±0,07	4,81±0,10	4,95±0,05	p=0,426 p <sub>1</sub> =0,555; p <sub>2</sub> =0,492; p <sub>3</sub> =0,956
Запам'ятовування	2,75±0,08	2,94±0,06	2,95±0,05	p=0,079 p <sub>1</sub> =0,140; p <sub>2</sub> =0,994; p <sub>3</sub> =0,221
Увага і рахунок	3,63±0,17	3,75±0,14	4,75±0,10	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> =0,001; p <sub>3</sub> =0,861
Сприйняття і пам'ять	1,16±0,13	1,38±0,20	2,05±0,20	p=0,001 p <sub>1</sub> =0,001; p <sub>2</sub> =0,047; p <sub>3</sub> =0,668
Мова і праксис	8,72±0,08	8,81±0,10	8,95±0,05	p=0,122 p <sub>1</sub> =0,122; p <sub>2</sub> =0,577; p <sub>3</sub> =0,735
Загальний бал	25,25±0,73	25,88±0,39	28,55±0,36	p=0,001 p <sub>1</sub> =0,002; p <sub>2</sub> =0,040; p <sub>3</sub> =0,802

**Примітка.**  $p$  – порівняння 3-х груп за методом ANOVA;  $p_1$  – порівняння груп 1aA та 2 за тестом Шеффе;  $p_2$  – порівняння груп 1aK та 2 за тестом Шеффе;  $p_3$  – порівняння груп 1aA та 1aK за тестом Шеффе.

Як видно з представлених в таблиці 5.4. даних, на 1 добу нами було встановлено статистично значущі відмінності між обстежуваними групами за показниками субшкал «орієнтація в часі» ( $p=0,007$ ), «увага і рахунок» ( $p<0,001$ ), «сприйняття і пам'ять» ( $p=0,001$ ) та за загальним балом MMSE ( $p<0,001$ ).

Відповідно за показниками субшкал «орієнтація в місці», «запам'ятовування», «мова і праксис» між трьома групами достовірних відмінностей виявлено не було.

При цьому середнє значення балів субшкали «орієнтація в часі» було статистично значуще нижчим у групі 1aK порівняно з групою 2 ( $p=0,007$ ). При порівнянні інших груп між собою за даним показником не виявили статистичних відмінностей.

Загальна оцінка балів за субшкалою «увага і рахунок» продемонструвала нижчі бали у групах 1aA та 1 aK порівняно з групою 2 ( $p<0,001$  та  $p<0,001$  відповідно), в той час як між групами 1aA та 1aK не було виявлено достовірних відмінностей за даним показником.

Середній бал за субшкалою «сприйняття і пам'ять» був достовірно нижчим у групах 1aA ( $p<0,001$ ) та 1aK ( $p=0,001$ ) порівняно з групою 2.

Загальний бал за шкалою MMSE мав достовірно нижчі показники у групах 1 aA ( $p=0,002$ ) та групі 1aK ( $p=0,040$ ) порівняно з групою 2.

Було також проведено порівняльну оцінку когнітивних функцій у пацієнтів в гострому періоді різних підтипів II при використанні сТЛТ. Зокрема, у табл.5.5. продемонстровано особливості стану когнітивної сфери за шкалою MMSE на 14 добу цереброваскулярної катастрофи при проведенні пацієнтам лікування із застосуванням сТЛТ.

Таблиця 5.5. Характеристика когнітивної сфери на 14 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II, які отримували сТЛТ,  $M \pm m$

Субшкала MMSE	Показник, бали			р-значення
	Група 1аА (n=52)	Група 1аК (n=16)	Група 2 (n=20)	
Орієнтація в часі	4,69±0,08	4,69±0,12	4,90±0,07	p=0,189 p <sub>1</sub> =0,233; p <sub>2</sub> =0,347; p <sub>3</sub> =0,993
Орієнтація в місці	4,91±0,05	5,00±0,00	4,95±0,05	p=0,432 p <sub>1</sub> =0,812; p <sub>2</sub> =0,822; p <sub>3</sub> =0,440
Запам'ятовування	2,94±0,04	3,00±0,00	2,95±0,05	p=0,614 p <sub>1</sub> =0,978; p <sub>2</sub> =0,775; p <sub>3</sub> =0,621
Увага і рахунок	3,66±0,17	3,56±0,24	4,75±0,10	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> =0,001; p <sub>3</sub> =0,861
Сприйняття і пам'ять	1,53±0,17	1,56±0,24	2,05±0,20	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,934
Мова і праксис	8,72±0,08	8,75±0,11	8,95±0,05	p=0,141 p <sub>1</sub> =0,169; p <sub>2</sub> =0,318; p <sub>3</sub> =0,994
Загальний бал	26,73±0,31	26,75±0,41	28,55±0,36	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> =0,008; p <sub>3</sub> =0,913

**Примітка.**  $p$  – порівняння 3-х груп за методом ANOVA;  $p_1$  – порівняння груп 1aA та 2 за тестом Шеффе;  $p_2$  – порівняння груп 1aK та 2 за тестом Шеффе;  $p_3$  – порівняння груп 1aA та 1aK за тестом Шеффе.

Було встановлено статистично значущі відмінності між обстежуваними групами за показниками «увага і рахунок» ( $p < 0,001$ ), «сприйняття та пам'ять» ( $p < 0,001$ ) та за загальним балом MMSE ( $p < 0,001$ ).

За показниками «орієнтація в місці», «орієнтація в часі», «запам'ятовування», «мова і праксис» між трьома групами достовірних відмінностей виявлено не було.

Середнє значення балів підшкали оцінки «увага і рахунок» та «сприйняття та пам'ять» було статистично значуще нижчим у групі 1aA порівняно з групою 2 ( $p < 0,001$ ) та групі 1aK порівняно з групою 2 ( $p < 0,001$ ). Не було встановлено статистично значущих відмінностей при порівнянні груп 1aA та 1aK між собою за даним показником.

Загальний бал за шкалою MMSE був статистично нижчим у групах 1aA та 1aK порівняно з групою 2 ( $p < 0,001$  та  $p = 0,008$  відповідно), однак не було виявлено статистично значимих відмінностей при порівнянні груп 1aA та 1aK між собою.

Динамічні зміни різних показників когнітивної сфери у пацієнтів групи 1aA представлено на рис. 5.4., групи 1aK – на рис. 5.5.

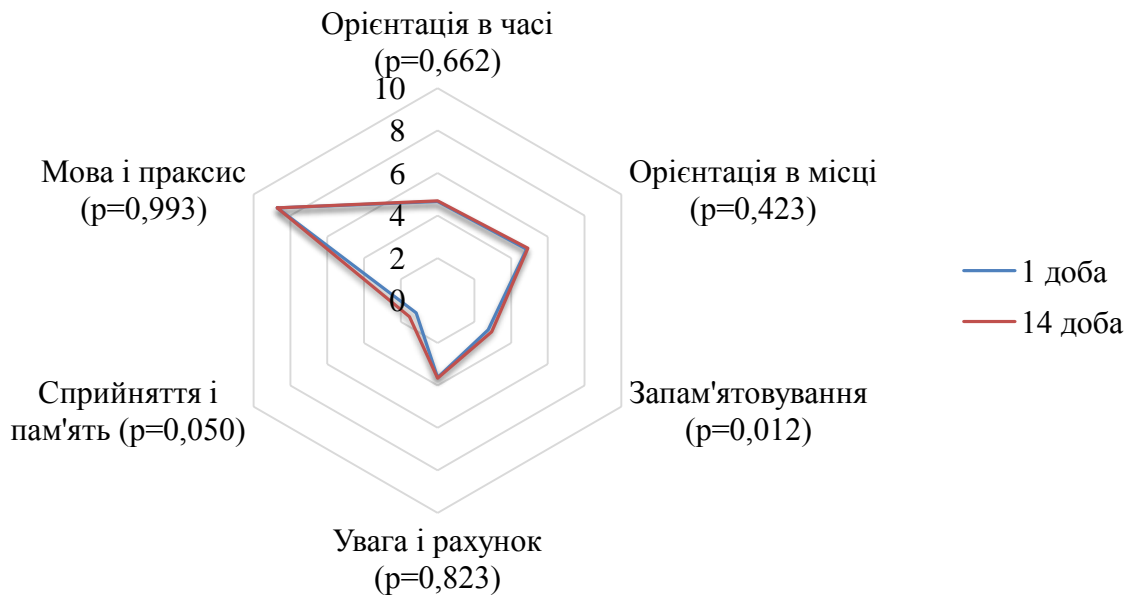


Рисунок 5.4. Динамічні зміни когнітивних функцій у гострому періоді атеротромботичного ішемічного інсульту при проведенні сТЛТ (p – порівняння 1 та 14 доби)

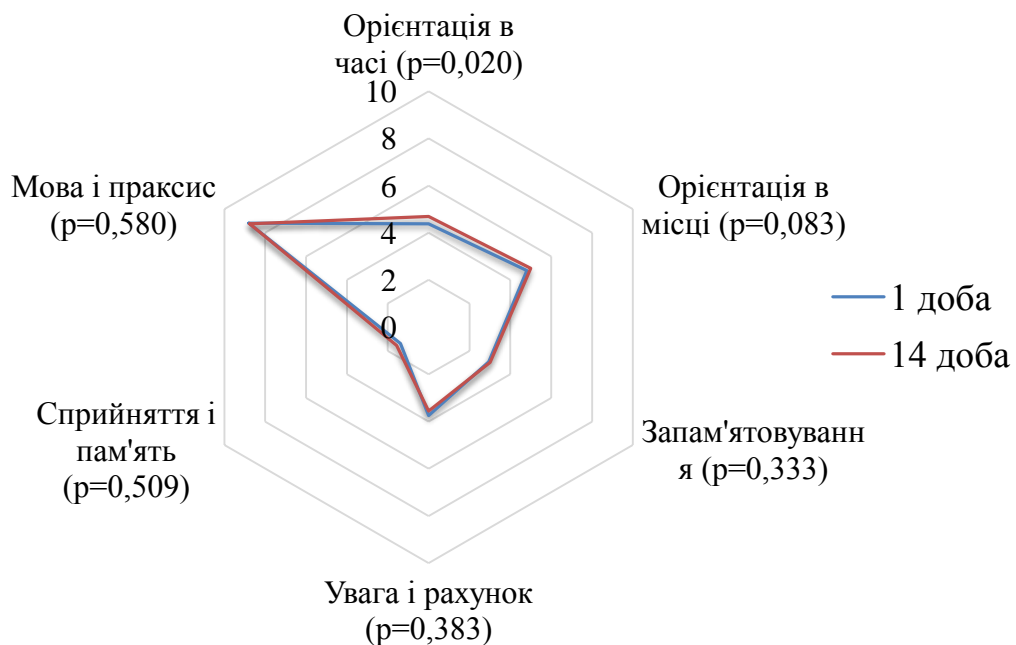


Рисунок 5.5. Динамічні зміни когнітивних функцій у гострому періоді кардіоемболічного ішемічного інсульту при проведенні сТЛТ (p – порівняння 1 та 14 доби)

У групі 1aA встановлено статистично значуще зростання показника за субшкалою «запам'ятовування» на 14 добу ( $p=0,012$ ), а в групі 1aK середнього показника за субшкалою «орієнтація в часі» ( $p=0,020$ ). За іншими субшкалами статистичних відмінностей протягом 14 діб як у групі 1aA, так і в групі 1aK не було виявлено.

Динаміку тяжкості когнітивних розладів у гострому періоді II при проведенні сТЛТ залежно від підтипу продемонстровано у табл. 5.6.

*Таблиця 5.6. Динамічні зміни ступеню когнітивних порушень у гострому періоді із різними підтипами ішемічного інсульту при проведенні сТЛТ, абс. (%)*

Ступінь порушення когнітивних функцій	Група				р-значення
	група 1aA (n=32)		група 1aK (n=16)		
	1 доба	14 доба	1 доба	14 доба	
Відсутні когнітивні порушення	4 (12,5 %)	9 (28,1 %)	2 (12,5 %)	5 (31,3%)	$p_1=0,804$ $p_2=0,778$ $p_3=0,062$ $p_4=0,082$
Легкі когнітивні порушення	15 (46,9 %)	14 (43,8 %)	9 (56,3 %)	8 (50,0 %)	
Помірні когнітивні порушення	13 (40,6 %)	9 (28,1 %)	5 (31,3 %)	3 (18,8 %)	

**Примітка.**  $p_1$  – порівняння груп 1aA та 1aK на 1 добу;  $p_2$  – порівняння груп 1aA та 1aK на 14 добу;  $p_3$  – порівняння груп 1aA на 1 та на 14 добу;  $p_4$  – порівняння груп 1aK на 1 та на та 1 на 14 добу.

Встановлено, що розподіл пацієнтів за ступенем порушення когнітивних функцій у групах 1aA а та 1 aK не відрізнявся як на 1 добу, так і через 14 діб після II. Також нами не було виявлено динамічних змін

розподілу пацієнтів у групах 1aA та 1aK на 1 та 14 добу після перенесеної судинної катастрофи.

Аналіз динаміки відновлення когнітивних функцій за загальним балом шкали MMSE ( $\Delta$ MMSE) у пацієнтів, яким проводили сТЛТ, залежно від клінічного підтипу зображено на рис.5.6.

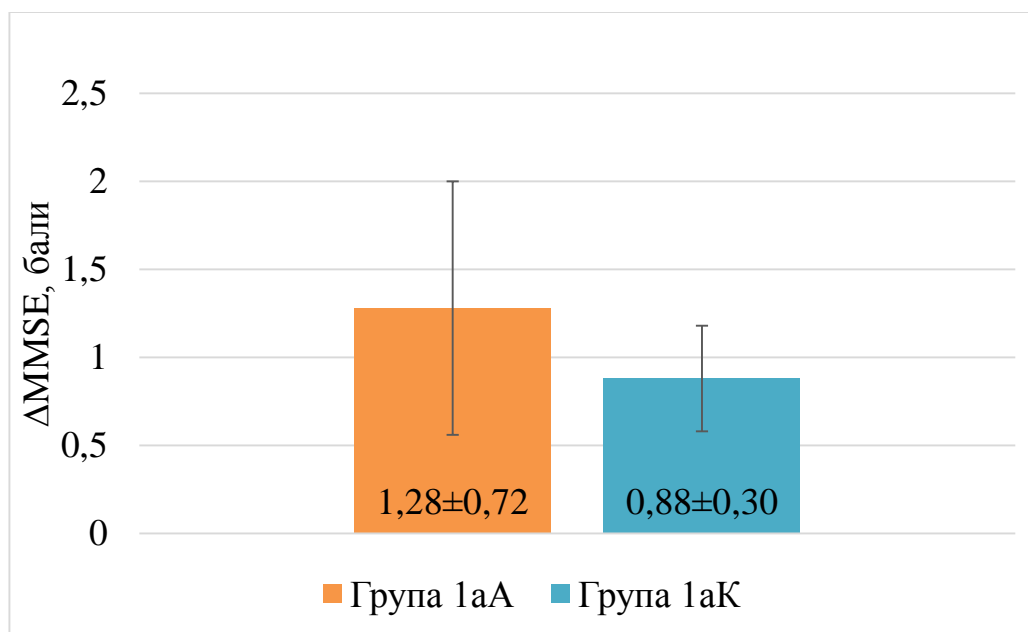


Рисунок 5.6. Динаміка змін когнітивної сфери у гострому періоді залежно від підтипу ішемічного інсульту на фоні проведення сТЛТ

Як представлено на рис. 5.6. не виявлено достовірних відмінностей  $\Delta$ MMSE між групами 1aA та 1aK ( $p=0,701$ ).

Нами було встановлено, що у групі 1aA статистично значуще збільшується загальний бал за шкалою MMSE до 14 доби ( $p=0,011$ ), у той час як у групі 1aK відмінностей між 1 та 14 добою за загальним балом шкали MMSE не відмічалось ( $p=0,086$ ).

Таким чином, відмічено, що серед груп пацієнтів, яким було показане проведення сТЛТ, у пацієнтів із АТІ та КЕІ відмічено нижчий бал за субшкалами «увага і рахунок», «сприйняття і пам'ять» та загальний бал MMSE порівняно з контрольною групою, як на 1 добу, так і на 14 добу гострого періоду II. У гострому періоді II на фоні проведення сТЛТ

встановлено при атеротромботичному підтипі інсульту достовірне зниження балу за субшкалою «запам'ятовування» та загальний бал MMSE, а при кардіоемболічному інсульті – за субшкалою «орієнтація в часі».

Статистично значущих змін динамічного балу за шкалою MMSE та розподілу ступеню тяжкості порушення когнітивних функцій у гострому періоді при порівнянні груп із атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами II на фоні проведення сТЛТ не виявлено.

### 5.3. Оцінка відновлення когнітивних функцій у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту у пацієнтів, які не отримували сТЛТ

Оцінку когнітивних функцій у пацієнтів в гострому періоді II представлено у табл.5.7, де наведено показники за шкалою MMSE 1 добу цереброваскулярної катастрофи при лікуванні без застосування сТЛТ.

*Таблиця 5.7. Характеристика когнітивної сфери на 1 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II, які не отримували сТЛТ,*

*M±m*

Субшкала MMSE	Показник, бали			р-значення
	Група 1бА (n=16)	Група 1бК (n=5)	Група 2 (n=20)	
Орієнтація в часі	4,50±0,16	4,80±0,20	4,90±0,07	p=0,052 p <sub>1</sub> =0,055; p <sub>2</sub> =0,916; p <sub>3</sub> =0,476
Орієнтація в місці	4,88±0,09	4,60±0,025	4,95±0,05	p=0,105 p <sub>1</sub> =0,785; p <sub>2</sub> =0,106; p <sub>3</sub> =0,258



Продовження таблиці 5.7. Характеристика когнітивної сфери на 1 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II, які не отримували сТЛТ,  $M \pm m$

Запам'ятовування	2,50±0,19	2,80±0,20	2,95±0,05	p=0,039 p <sub>1</sub> =0,040; p <sub>2</sub> =0,840; p <sub>3</sub> =0,519
Увага і рахунок	3,50±0,24	3,60±0,25	4,75±0,10	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> =0,009; p <sub>3</sub> =0,963
Сприйняття і пам'ять	1,31±0,24	1,40±0,51	2,05±0,20	p=0,062 p <sub>1</sub> =0,078; p <sub>2</sub> =0,393; p <sub>3</sub> =0,984
Мова і праксис	8,75±0,11	8,40±0,24	8,95±0,05	p=0,014 p <sub>1</sub> =0,281; p <sub>2</sub> =0,018; p <sub>3</sub> =0,192
Загальний бал	25,69±0,42	25,60±0,51	28,55±0,36	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> =0,003; p <sub>3</sub> =0,994

**Примітка.** p – порівняння 3-х груп за методом ANOVA; p<sub>1</sub> – порівняння груп 1бА та 2 за тестом Шеффе; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1бК та 2 за тестом Шеффе; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1бА та 1бК за тестом Шеффе.

Як представлено в таблиці 5.7. результатів, на 1 добу інсульту нами було виявлено статистично значущі відмінності між групами за субшкалами «запам'ятовування» (p=0,039), «увага і рахунок» (p<0,001), «мова та праксис» (p=0,014) та загальним балом MMSE (p<0,001).

Статистично значущих відмінностей між обстежуваними групами за показниками орієнтація в місці, орієнтація в часі, сприйняття і пам'ять встановлено не було.

Середнє значення балів за субшкалою «запам'ятовування» було статистично значуще нижчим у групі 1бА порівняно з групою 2 ( $p=0,040$ ). Однак не було виявлено статистичних відмінностей при порівнянні інших груп між собою за даним показником.

Оцінка середнього значення показника за субшкалою «увага та рахунок» продемонструвала нижчі бали як у групі 1бА, так і у групі 1бК порівняно з групою 2 ( $p<0,001$  та  $p=0,009$  відповідно), у той час як між групами 1бА та 1бК, не було виявлено достовірних відмінностей.

Середній бал за субшкалою «мова та праксис» був достовірно нижчим у групі 1бК порівняно з контрольною групою. Загальний бал за шкалою MMSE мав достовірно нижчі показники у групах 1бА та 1 бК ( $p<0,001$  та  $p=0,003$  відповідно) порівняно з контрольною групою.

Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів в гострому періоді I на 14 добу, яким не проводилася сТЛТ представлена у табл.5.8., відображено особливості стану когнітивної сфери за шкалою MMSE.

*Таблиця 5.8. Характеристика когнітивної сфери на 14 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II, які не отримували сТЛТ,*

*M±m*

Субшкала MMSE	Показни, бали			р-значення
	Група 1бА (n=16)	Група 1бК (n=5)	Група 2 (n=20)	
Орієнтація в часі	4,63 ± 0,15	4,60 ± 0,25	4,90 ± 0,07	p=0,186 p1=0,245; p2=0,465; p3=0,995

Продовження таблиці 5.8. Характеристика когнітивної сфери на 14 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із П, які не отримували сТЛТ,  $M \pm m$

Орієнтація в місці	4,88 ± 0,09	4,80 ± 0,20	4,95 ± 0,05	p=0,556 p <sub>1</sub> =0,764; p <sub>2</sub> =0,617; p <sub>3</sub> =0,891
Запам'ятовування	2,88 ± 0,09	3,00 ± 0,00	2,95 ± 0,05	p=0,572 p <sub>1</sub> =0,706; p <sub>2</sub> =0,932; p <sub>3</sub> =0,661
Увага і рахунок	3,56 ± 0,29	3,60 ± 0,25	4,75 ± 0,10	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> =0,060; p <sub>3</sub> =0,996
Сприйняття і пам'ять	1,31 ± 0,24	1,00 ± 0,00	2,05 ± 0,20	p=0,014 p <sub>1</sub> =0,049; p <sub>2</sub> =0,064; p <sub>3</sub> =0,781
Мова і праксис	8,63 ± 0,13	8,40 ± 0,25	8,95 ± 0,05	p=0,009 p <sub>1</sub> =0,060; p <sub>2</sub> =0,029; p <sub>3</sub> =0,543
Загальний бал	26,25 ± 0,54	26,20 ± 0,74	28,55 ± 0,36	p=0,001 p <sub>1</sub> =0,003; p <sub>2</sub> =0,049; p <sub>3</sub> =0,999

**Примітка.** p – порівняння 3-х груп за методом ANOVA; p<sub>1</sub> – порівняння груп 1бА та 2 за тестом Шеффе; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1бК та 2 за тестом Шеффе; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1бА та 1бК за тестом Шеффе.

Встановлено статистично значущі відмінності між обстежуваними групами за показниками «увага і рахунок» (p<0,001), «сприйняття і

пам'ять» ( $p=0,014$ ), «мова і праксис» ( $p=0,009$ ) та за загальним балом MMSE ( $p=0,009$ ).

Відповідно за іншими показниками: «орієнтація в місці», «орієнтація в часі» та «запам'ятовування» достовірних відмінностей виявлено не було.

Середнє значення балів підшкали оцінки «увага та рахунок» було статистично значуще нижчим у групі 1БА порівняно з групою 2 ( $p<0,001$ ). За показником «сприйняття і пам'ять» середнє значення показників було достовірно нижчим у групі 1БА порівняно з групою 2 ( $p=0,049$ ).

Загальна оцінка субшкали «мова та праксис» продемонструвала нижчі бали у групі 1БК порівняно з групою 2 ( $p=0,029$ ), в той час як між іншими групами не було виявлено достовірних відмінностей.

При оцінюванні загального балу за шкалою MMSE було встановлено достовірно нижчі показники у групах 1БА ( $p=0,003$ ) та 1БК порівняно з групою 2 ( $p=0,049$ ).

Динамічні зміни показників когнітивної сфери у пацієнтів групи 1БА представлено на рис. 5.7., групи 1БК – на рис. 5.8.

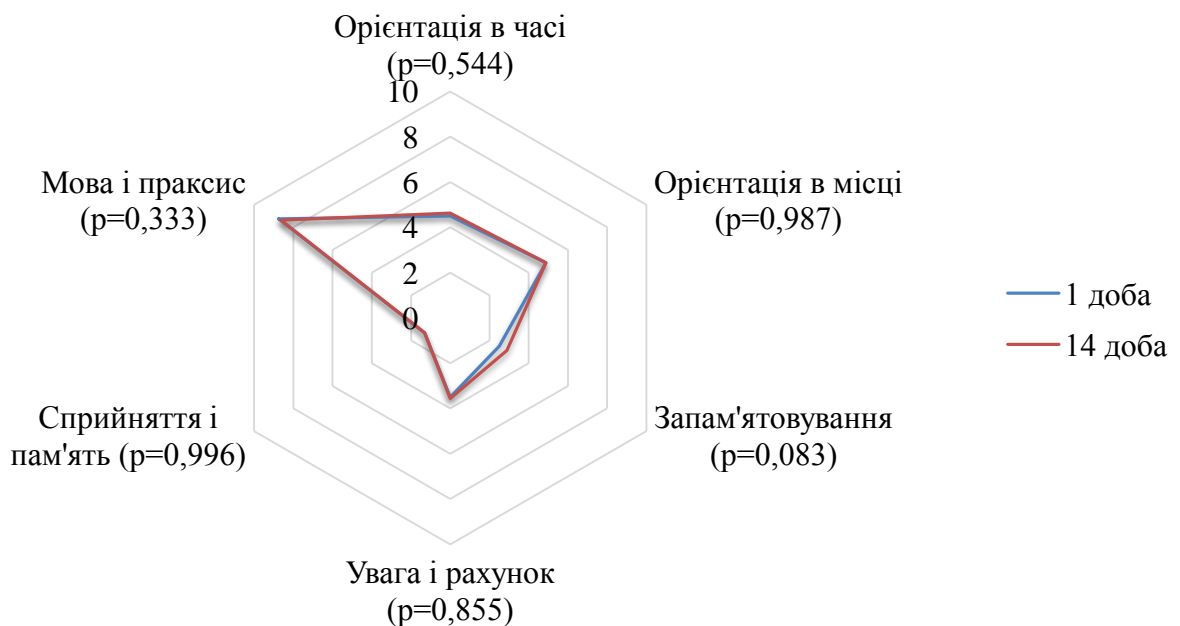


Рисунок 5.7. Динамічні зміни когнітивних функцій у гострому періоді атеротромботичного ішемічного інсульту у пацієнтів, яким не проводили сТЛТ (р – порівняння 1 та 14 доби)

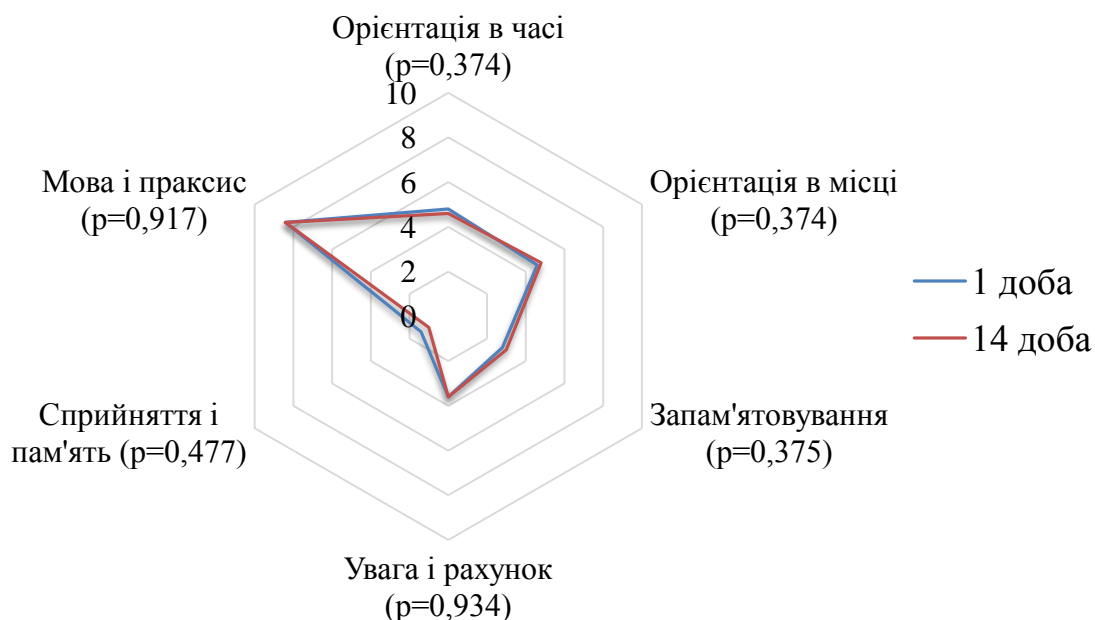


Рисунок 5.8. Динамічні зміни когнітивних функцій у гострому періоді кардіоемболічного ішемічного інсульту у пацієнтів, яким не проводили сТЛТ (р – порівняння 1 та 14 доби)

Як видно з представлених даних на рис. 5.7. та рис. 5.8. , не було встановлено статистично значущої динаміки значенням показників будь-якої з субшкал протягом 14 днів у групах 1БА та 1БК.

Відмінності розподілу пацієнтів за ступенем тяжкості когнітивних розладів у пацієнтів в гострому періоді ІІ, яким не проводилася сТЛТ, залежно від пітипу представлено у табл. 5.9.

Таблиця 5.9. Динамічні зміни ступеню когнітивних порушень в гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту без використання сТЛТ, абс. (%)

Ступінь порушення когнітивних функцій	Група				р-значення
	група 1бА (n=32)		група 1бК (n=16)		
	1 доба	14 доба	1 доба	14 доба	
Відсутні когнітивні порушення	2 (12,5 %)	5 (31,1 %)	0 (0,0 %)	1 (20,0%)	p <sub>1</sub> =0,561 p <sub>2</sub> =0,786 p <sub>3</sub> =0,135 p <sub>4</sub> =0,170
Легкі когнітивні порушення	6 (37,5 %)	4 (25,0 %)	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)	
Помірні когнітивні порушення	8 (50,0 %)	7 (43,8 %)	2 (40,0 %)	2 (40,0 %)	

**Примітка.** p<sub>1</sub> – порівняння груп 1бА та 1бК на 1 добу; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1бА та 1бК на 14 добу; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1бА на 1 та на 14 добу; p<sub>4</sub> – порівняння груп 1бК на 1 та на та 1 на 14 добу.

Розподіл пацієнтів із II за тяжкістю когнітивних порушень у групах 1бА та 1бК не відрізнявся як на 1 добу, так і через 14 добу після II. Не було також встановлено статистично значущих змін у розподілі тяжкості когнітивних порушень у пацієнтів в групах 1бА та 1 бК на 1та на 14 день.

Аналіз динаміки відновлення когнітивних функцій за шкалою MMSE ( $\Delta$ MMSE) у пацієнтів, яким не проводили сТЛТ, залежно від клінічного підтипу II зображено на рис.5.9.

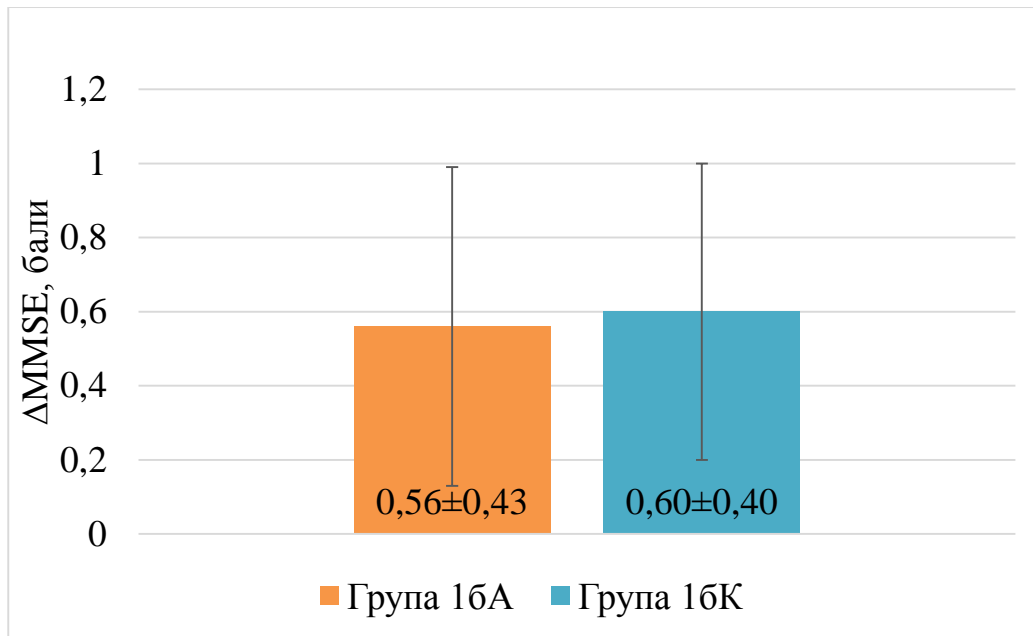


Рисунок 5.9. Динаміка змін загального балу MMSE у гострому періоді залежно від підтипу ішемічного інсульту на фоні проведення базисної медикаментозної терапії

Нами не було виявлено статистично значущих змін загального балу за шкалою MMSE на 14 добу як у групі 16А ( $p=0,208$ ), так і в групі 16Б ( $p=0,209$ ). Поряд із цим не виявлено достовірних відмінностей  $\Delta$ MMSE між групами 16А та 16Б ( $p=0,963$ ).

Таким чином, було виявлено достовірно нижчий бал за субшкалою загальним балом шкали MMSE у обох підгрупах пацієнтів, які не отримували сТЛТ порівняно з контрольною групою на 1 та 14 добу II. Поряд з цим порівняно з контрольною групою на 1 добу при атеротромботичному підтипі інсульту у пацієнтів спостерігали зниження кількості балів за субшкалами «запам'ятовування» та «увага і рахунок», а при кардіоеMBOLІчному підтипі II за субшкалою «мова і праксис» та «увага і рахунок». На 14 добу у групі 16А були нижчими бали за субшкалами «увага і рахунок» і «сприйняття та пам'ять»; у групі 16Б – за субшкалою «мова і праксис» порівняно з контрольною групою. Позитивної динаміки відновлення когнітивних функцій у пацієнтів, що не отримували сТЛТ, при

обох підтипах II (атеротромботичному та кардіоемболічному) на 14 добу після судинної катастрофи, не встановлено.

#### 5.4. Визначення прогностичного значення рівня нейротрофічного фактору мозку (BDNF) у відновленні когнітивних функцій в гострому періоді ішемічного інсульту

Відомо, що нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF) відіграє важливу роль у відновленні втрачених функцій у пацієнтів, які перенесли інсульт. Для оцінки прогностичного значення концентрації BDNF нами було відібрано 40 пацієнтів з групи 1 та 10 осіб групи 2. У даних пацієнтів проведено визначення нейротрофічного фактору головного мозку твердофазним імуноферментним методом. Результати аналізу концентрації BDNF в крові відповідно до методу медикаментозного лікування із застосуванням сТЛТ та без застосування сТЛТ представлено у таблиці 5.10.

*Таблиця 5.10. Концентрація BDNF в плазмі крові пацієнтів в гострому періоді II відповідно до методк медикаментозної терапії, Me (Q1-Q3)*

Період	Концентрація BDNF в крові, пг/мл			р-значення
	Група 1а (n=23)	Група 1б (n=17)	Група 2 (n=10)	
1 доба	202,20 (143,17-298,85)	257,90 (215,56-349,03)	682,19 (523,76-1161,71)	p <sub>1</sub> =0,114; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,025
14 доба	290,47 (160,37-476,53)	302,75 (224,37-448,46)		p <sub>1</sub> =0,516; p <sub>2</sub> =0,004; p <sub>3</sub> =0,026
р-значення	p <sub>4</sub> =0,301	p <sub>5</sub> =0,113	-	-

**Примітка.** p<sub>1</sub> – порівняння груп 1а та 1б; p<sub>2</sub> – порівняння групи 1а та групи 2; p<sub>3</sub> – порівняння групи 1б та групи 2; p<sub>4</sub> – порівняння групи 1а на 1 та 14 добу; p<sub>5</sub> – порівняння показників групи 1б на 1 та 14 добу.



Нами було зроблено припущення, що концентрація BDNF може мати прогностичне значення у відновленні когнітивних функцій при ішемічному інсульті.

У ході статистичного аналізу було виявлено, що у групі 1а та 1б концентрація BDNF в плазмі крові була статистично значуще нижчою порівняно з показником у контрольній групі 2 на 1 добу ( $p < 0,001$  та  $p < 0,025$  відповідно). На 14 добу після судинної катастрофи вектор змін концентрації BDNF в крові також зберігався у групах 1а та 1б порівняно з контрольною групою ( $p = 0,004$  та  $p = 0,026$  відповідно). Між концентрацією BDNF в крові у групах 1а та 1б не було встановлено достовірної різниці як на 1 ( $p = 0,114$ ), так і на 14 добу ( $p = 0,516$ ) після інсульту. Поряд із цим не виявлено статистично значущої динаміки концентрації BDNF протягом перших 14 діб II як у групі 1а ( $p = 0,301$ ), так і в групі 1б ( $p = 0,113$ ).

Для виявлення можливих факторів розвитку когнітивних порушень у гострому періоді ішемічного інсульту нами проведено бінарний логістичний регресійний аналіз із урахуванням типу ішемічного інсульту, концентрації BDNF та балу за шкалою NIHSS на 1 добу у якості предикторів. При включенні зазначених параметрів модель зведено за 3 кроки. Зворотнім методом Вальда було відібрано 2 факторних ознаки, що мають статистично значущий вплив: концентрація BDNF на 1 добу (X1) та атеротромботичний підтип ішемічного інсульту (X2). У таблиці 5.11. наведено оцінки коефіцієнтів регресійної моделі для когнітивних порушень.

Продемонстровано, що зростання рівня BDNF призводить до зменшення ризику когнітивних порушень (ВШ=0,98, 95% ДІ 0,98-0,99,  $p = 0,010$ ), а також АТІ (ВШ=10,48, 95% ДІ 1,53-71,69,  $p = 0,017$ ). Для перевірки узгодженості моделі використовували критерій Хосмера-Лемешова ( $\chi^2 = 8,98$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,345$ ), що підтверджує відповідність між прогнозованими моделлю та реальними даними. Відповідно до значення

псевдо- $R^2$  Найджелкерка, фактори, що увійшли до моделі, пояснювали 51,7% дисперсії залежної змінної.

*Таблиця 5.11. Оцінки факторів, ранжовані у порядку зростання за силою впливу на наявність когнітивних порушень у гострому періоді ішемічного інсульту*

№	Фактор	Категорія	$B \pm m$	ВШ	95% ДІ	p-значення
1	Constant		0.81±1.09	-	-	0.460
2	X1	BDNF на 1 добу, нг/мл	0.009±0.004	0.981	0.984-0.998	0.010
3	X2	Атеротромботичний підтип	2.35±0.98	10.48	11.53-71.69	0.017
		КардіоеMBOLічний підтип	0	-	-	-

**Примітка.** ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, В – значення коефіцієнту моделі.

Для визначення граничного значення імовірності прогнозу запропонованої моделі та оцінки її прогностичних характеристик було використано метод побудови та аналізу кривої операційних характеристик.

На рис. 5.10 приведено ROC-криву тесту прогнозування ризику когнітивних порушень у гострому періоді ішемічного інсульту залежно від його підтипу та концентрації BDNF в крові на 1 добу ( $AUC=0,85 \pm 0,06$  (95% ДІ 0,74-0,97),  $p < 0,001$ ).

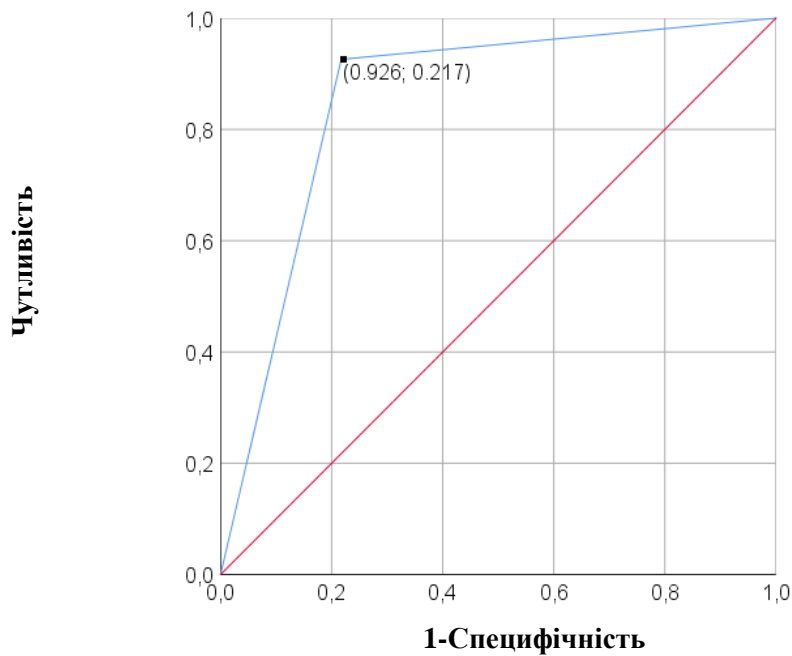


Рисунок 5.10. ROC-крива для прогностичної моделі когнітивних порушень у гострому періоді ішемічного інсульту за концентрацією BDNF в крові на 1 добу та клінічним підтипом інсульту

Визначення прогностичної значимості концентрації BDNF проводили шляхом ROC-аналізу концентрації в плазмі крові відносно наявності когнітивних порушень на 14 добу, що представлено на рис. 5.11.

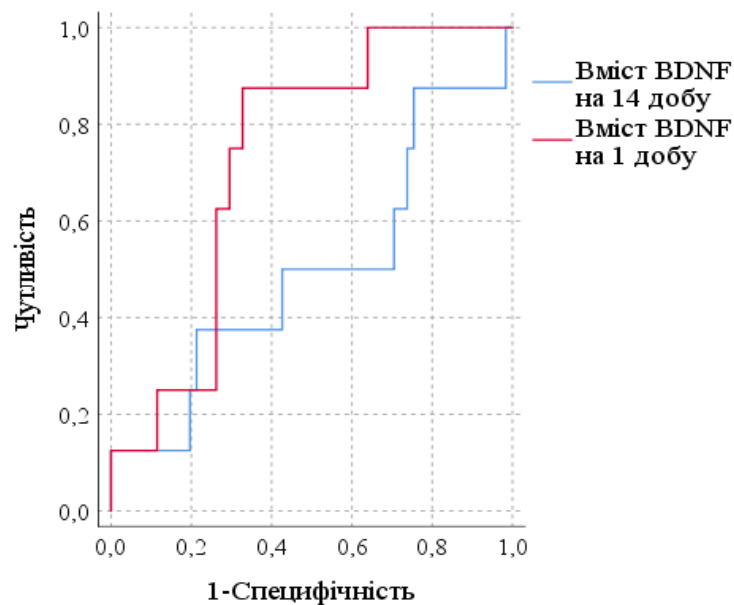


Рисунок 5.11. ROC-криві прогностичної значимості рівня BDNF на 1 та 14 добу відносно когнітивних розладів на 14 добу.

Вибір оптимального граничного значення тесту проводили за методом розрахунку Youden Index. Оптимальна межа прийняття рішення склала  $P_{гр.}=388,19$  пг/мл: для  $P_{(пацієнта)} \geq P_{гр.}$  - можна прогнозувати відсутність когнітивних розладів, для  $P_{(пацієнта)} < P_{гр.}$  - можна прогнозувати ризик когнітивних розладів.

Обраний поріг прийняття рішень визначає значення чутливості на рівні 77,6%, специфічність – 75,0%, точність – 70,5%.

Таким чином, нами встановлено, що у пацієнтів із атеротромботичним підтипом II незалежно від методу медикаментозної терапії вищий ризик розвитку когнітивних порушень в гострому періоді. При цьому встановлено, що рівень BDNF в плазмі крові пацієнта з II на 1 добу нижче 388,19 пг/мл може бути прогностичним фактором розвитку когнітивних розладів у перші 14 діб гострого періоду.

*Основні результати та матеріали дисертаційної роботи, що відображені у даному розділі, опубліковані автором у наступних наукових працях:*

1. Гавловська Я, Литвиненко Н, Шликова О, Ізмайлова О, Гавловський О, Шкодін А. Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022;1(128):32-41. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.32-41](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.32-41).
2. Havlovska YY, Lytvynenko NV, Shkodina AD. Serum Level of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Thrombotic Type Are Predictive of Cognitive Impairment in the Acute Period of Ischemic Strokes Patients. Neurology Research International. 2023;2023;5578850. DOI: 10.1155/2023/5578850.

3. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ, Шкодiна АД, Гавловський ОЛ. Динамiка вiдновлення когнiтивних функцiй у гострому перiодi рiзних пiдтипiв iшемiчного iнсульту пiсля проведення системної тромболiтичної терапiї. Вiсник проблем бiологiї та медицини. 2023; 1(168):131-141. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-131-141.

## РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

### 6.1. Особливості гемостазіологічних параметрів у гострому періоді ішемічного інсульту при різних методах медикаментозної терапії

Оцінку стану системи гемостазу у пацієнтів у гострому періоді ІІ було проведено окремо для груп пацієнтів, що отримували сТЛТ та групи пацієнтів, що підлягали виключно базисній медикаментозній терапії (група 1а та 1б). Зокрема, у таблиці 6.1 наведено показники стану системи гемостазу на 1 добу в залежності від типу обраної терапії ІІ в групах 1а, 1б та контрольній групі 2.

*Таблиця 6.1 Стан системи коагуляційного гемостазу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із ІІ на 1 добу в залежності від методу медикаментозної терапії,  $M \pm m$*

Показник коагулограмми	Групи пацієнтів			р-значення
	Група 1а (n=48)	Група 1б (n=21)	Група 2 (n=20)	
ПТІ, %	98,50±3,19	103,95±5,07	99,72±3840	p=0,171 p <sub>1</sub> =0,967; p <sub>2</sub> =0,530; p <sub>3</sub> =0,196
ПТЧ, с	12,54±0,56	11,52±0,29	12,68±0,82	p=0,461 p <sub>1</sub> =0,973; p <sub>2</sub> =0,845; p <sub>3</sub> =0,777
МНВ, ум. од	1,02±0,05	0,96±0,06	1,05±0,06	p=0,575 p <sub>1</sub> =0,874; p <sub>2</sub> =0,763; p <sub>3</sub> =0,923

*Продовження таблиці 6.1 Стан системи коагуляційного гемостазу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II на 1 добу в залежності від методу медикаментозної терапії,  $M \pm m$*

ТЧ, с	10,03±0,24	10,86±0,47	10,05±0,31	p=0,090 p <sub>1</sub> =0,844; p <sub>2</sub> =0,398; p <sub>3</sub> =0,090
АЧТЧ, с	22,13±0,62	23,77±0,78	23,05±0,69	p=0,681 p <sub>1</sub> =0,151; p <sub>2</sub> =0,298; p <sub>3</sub> =0,316
Концентрація фібриногену, г/л	3,73±0,16	3,34±0,28	2,77±0,17	P=0,004 p <sub>1</sub> =0,003; p <sub>2</sub> =0,228; p <sub>3</sub> =0,555
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	10,81±0,81	10,09±1,20	1,94±0,37	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,981

**Примітка.** p – порівняння 3-х груп за методом ANOVA; p<sub>1</sub> – порівняння груп 1а та 2 за тестом Шеффе; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1б та 2 за тестом Шеффе; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1а та 1б за тестом Шеффе.

Як видно з представлених в таблиці 6.1. результатів, виявлено статистично значущі відмінності за показниками концентрації фібриногену (p=0,004) та концентрації РФМК в крові (p<0,001) у обстежуваних групах. За всіма іншими досліджуваними показниками коагуляційного гемостазу: АЧТЧ (p=0,681), ПТЧ (p=0,461), ПТІ (p=0,171), МНВ (p=0,575), ТЧ (p=0,090) – достовірних відмінностей між групами виявлено не було.

Оцінка концентрації фібриногену в крові продемонструвала статистично вищий рівень показників у групі 1а порівняно з групою 2 (p=0,003), в той час як між групами 1б та 2 (p=0,228), а також між групами 1а та 1б (p=0,555) не було виявлено достовірних відмінностей.

Середнє значення концентрації РФМК в крові було достовірно вищим як у групі 1а, так і у групі 1б порівняно з групою 2 ( $p < 0,001$ ). Статистично значущих відмінностей між групами 1а та 1б встановлено не було ( $p = 0,981$ ).

Порівняння показників ПТІ, ПТЧ, МНВ, ТЧ, АЧТЧ між групами 1а, 1б та контрольною групою 2, а також між групами 1а та 1б не дозволило встановити статистично значущої різниці.

У таблиці 6.2 наведено показники системи гемостазу на 14 добу в залежності від виду обраної терапії II.

*Таблиця 6.2 Стан системи коагуляційного гемостазу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II на 14 добу в залежності від методу медикаментозної терапії,  $M \pm m$*

Показник коагулограмми	Групи пацієнтів			р-значення
	Група 1а (n=48)	Група 1б (n=21)	Група 2 (n=20)	
ПТІ, %	98,87±2,39	99,59±3,34	99,72±3,84	p=0,838 p <sub>1</sub> =0,839; p <sub>2</sub> =0,997; p <sub>3</sub> =0,864
ПТЧ, с	13,28±1,16	12,36±0,66	12,68±0,82	p=0,840 p <sub>1</sub> =0,688; p <sub>2</sub> =0,811; p <sub>3</sub> =0,673
МНВ, ум.од	1,02±0,09	0,96±0,04	1,05±0,06	p=0,818 p <sub>1</sub> =0,469; p <sub>2</sub> =0,874; p <sub>3</sub> =0,527



Продовження таблиці 6.2 Стан системи коагуляційного гемостазу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II на 14 добу в залежності від методу медикаментозної терапії,  $M \pm m$

ТЧ, с	10,39±0,16	10,79±0,50	10,05±0,31	p=0,296 p <sub>1</sub> =0,446; p <sub>2</sub> =0,539; p <sub>3</sub> =0,319
АЧТЧ, с	27,88±0,51	29,04±1,32	24,05±0,69	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,874
Концентрація фібриногену, г/л	3,54±0,13	3,76±0,30	2,77±0,17	p=0,003 p <sub>1</sub> =0,010; p <sub>2</sub> =0,004; p <sub>3</sub> =0,767
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	9,60±0,79	12,10±1,33	1,94±0,39	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,192

**Примітка.** p – порівняння 3-х груп за методом ANOVA; p<sub>1</sub> – порівняння груп 1а та 2 за тестом Шеффе; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1б та 2 за тестом Шеффе; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1а та 1б за тестом Шеффе.

При порівнянні показників стану системи гемостазу у контрольній групі 2 та групах із проведенням сТЛТ та без проведення сТЛТ на 14 добу було встановлено статистично значущі зміни між групами за показниками АЧТЧ (p<0,001), концентрація фібриногену (p=0,003) та концентрація РФМК (p<0,001). Поряд із цим, за іншими показниками – ПТІ (p=0,838), ПТЧ (p=0,840), МНВ (p=0,818), ТЧ (p=0,296) достовірних відмінностей встановлено не було.

Середнє значення АЧТЧ було статистично значуще вищим у групі 1а порівняно з групою 2 (p<0,001) та у групі 1б порівняно з групою 2

відповідно ( $p < 0,001$ ). При порівнянні груп 1а та 1б між собою за даним показником достовірних змін встановлено не було.

У групах 1а та 1б було встановлено достовірні зміни у вигляді підвищення концентрації фібриногену в крові порівняно з групою 2 ( $p = 0,01$  та  $p = 0,004$  відповідно). При цьому, не було встановлено достовірних відмінностей між групами 1а та 1б ( $p = 0,767$ ) при оцінці концентрації фібриногену в крові.

Концентрація РФМК в крові була достовірно вищою у групі 1а порівняно з групою 2 ( $p < 0,001$ ) та у групі 1б порівняно з групою 2 ( $p < 0,001$ ). Між групами 1а та 1б статистично значущих змін концентрації РФМК в крові встановлено не було ( $p = 0,192$ ).

При порівнянні показників стану системи гемостазу у пацієнтів із II та проведеною сТЛТ на 1 та на 14 добу було встановлено достовірне підвищення рівня ТЧ на 14 добу ( $10,03 \pm 0,24$ с на 1 добу проти  $10,39 \pm 0,16$ с на 14 добу,  $p = 0,007$ ). При цьому у пацієнтів, яким не проводили сТЛТ, достовірних змін ТЧ встановлено не було ( $10,86 \pm 0,47$ с на 1 добу проти  $10,79 \pm 0,50$ с на 14 добу,  $p = 0,273$ ). Оцінка АЧТЧ продемонструвала статистичну значуще зростання показника на 14 добу як у пацієнтів із проведеною сТЛТ ( $22,13 \pm 0,62$ с на 1 добу проти  $27,88 \pm 0,51$ с на 14 добу,  $p = 0,027$ ), так і без її застосування ( $23,77 \pm 0,78$ с на 1 добу проти  $29,04 \pm 1,32$ с на 14 добу,  $p = 0,024$ ).

Зміни концентрації РФМК в крові мали статистично значуще зниження на 14 добу у групі пацієнтів із II, яким була проведена сТЛТ ( $10,81 \pm 0,81 * 10^{-9}$  г/л на 1 добу проти  $9,60 \pm 0,79 * 10^{-9}$  г/л на 14 добу,  $p = 0,046$ ). При цьому достовірне підвищення рівня РФМК на 14 добу спостерігалось у пацієнтів із II, яким не було проведено сТЛТ ( $10,09 \pm 1,20 * 10^{-9}$  г/л на 1 добу проти  $12,10 \pm 1,33 * 10^{-9}$  г/л на 14 добу,  $p = 0,044$ ). За іншими показниками у пацієнтів із проведеною сТЛТ достовірних змін встановлено не було: ПТІ ( $98,50 \pm 3,19\%$  на 1 добу проти  $98,87 \pm 2,39\%$  на 14 добу,  $p = 0,248$ ), ПТЧ

( $12,54 \pm 0,56$ с на 1 добу проти  $13,28 \pm 1,16$ с на 14 добу,  $p=0,175$ ), МНВ ( $1,02 \pm 0,05$  ум.од. на 1 добу проти  $1,02 \pm 0,09$  ум.од. на 14 добу,  $p=0,335$ ), концентрація фібриногену в крові ( $3,73 \pm 0,16$  г/л на 1 добу проти  $3,54 \pm 0,13$  г/л на 14 добу,  $p=0,133$ ). Відповідна відсутність достовірних змін на 14 добу була і у пацієнтів без проведення сТЛТ: ПТІ ( $103,95 \pm 5,07\%$  на 1 добу проти  $99,59 \pm 3,34\%$  на 14 добу,  $p=0,687$ ), ПТЧ ( $11,52 \pm 0,29$ с на 1 добу проти  $12,36 \pm 0,66$ с на 14 добу,  $p=0,369$ ), МНВ ( $0,96 \pm 0,06$  ум.од. на 1 добу проти  $0,96 \pm 0,04$  ум.од. на 14 добу,  $p=0,931$ ), концентрація фібриногену в крові ( $3,34 \pm 0,28$  г/л на 1 добу проти  $3,76 \pm 0,30$  г/л на 14 добу,  $p=0,185$ ).

Для аналізу агрегаційних властивостей тромбоцитів крові пацієнтам на 1 добу проводилося вимірювання кількості тромбоцитів у периферичній кров та агрегатограма.

На рис. 6.1. представлено розподіл вмісту тромбоцитів у периферичній крові на 1 добу II у досліджуваних групах.

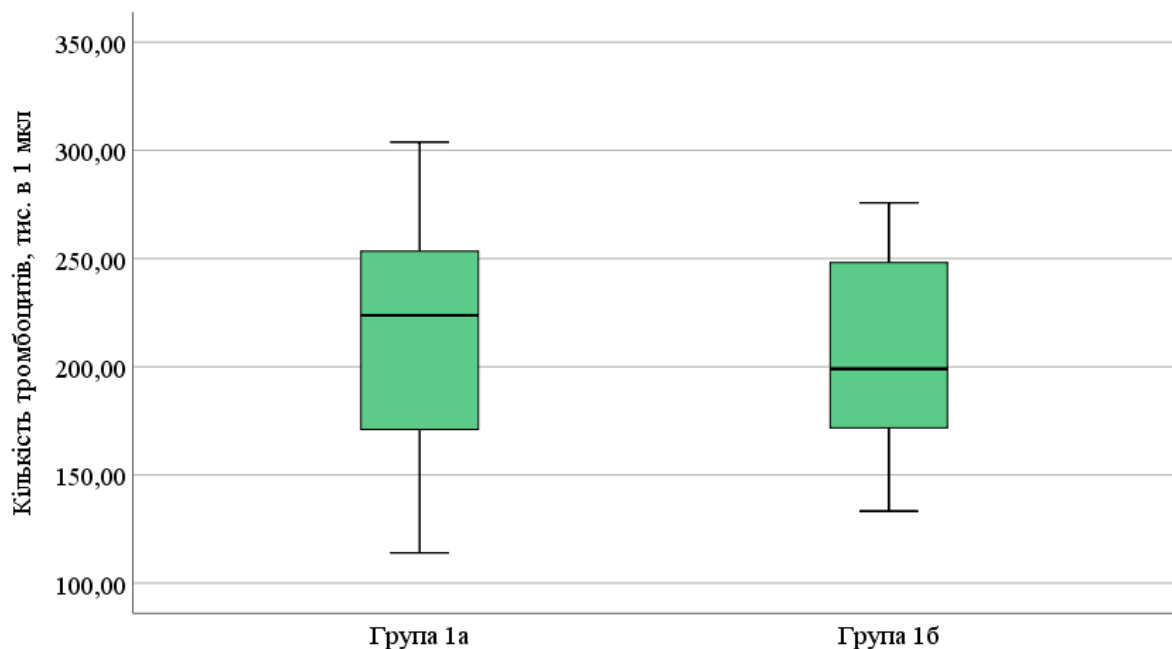


Рисунок 6.1. Розподіл вмісту тромбоцитів у периферичній крові пацієнтів з II на 1 добу

На 1 добу II кількість тромбоцитів у групі 1а склала 227,80 (172,48-253,63) тис. в 1 мкл, а в групі 1б – 199,05 (169,65-248,95) тис. в 1 мкл, що не продемонструвало статистично значимих відмінностей ( $p=0,725$ ) між групами і відповідало референтним значенням (180 – 360 тис/мкл).

На рис. 6.2. продемонстровано ступінь агрегації трмбоцитів у периферичній крові пацієнтів на 1 добу.

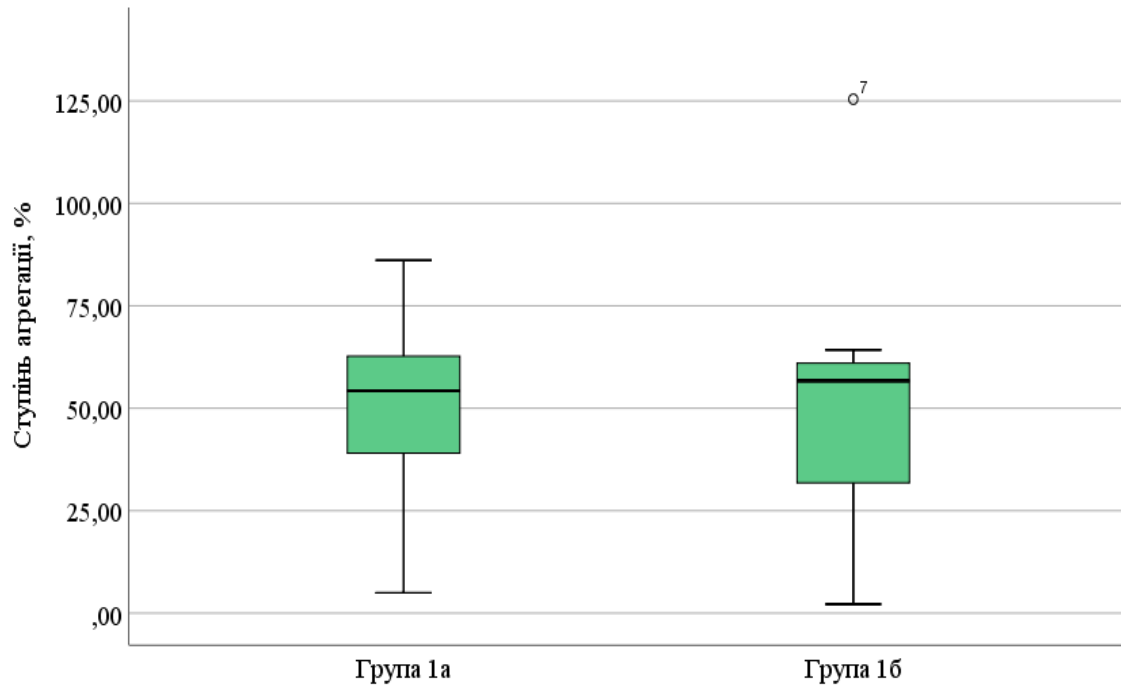


Рисунок 6.2. Ступінь агрегації тромбоцитів у периферичній крові пацієнтів з II на 1 добу

Ступінь агрегації тромбоцитів на 1 добу II у групі 1а склав 54,25% (38,73%-63,60%), у групі 1б – 56,70% (30,55%-62,10%). Значення ступеню агрегації не мали відмінностей між досліджуваними групами ( $p=0,803$ ) і перебували в межах референтних значень (51-96 %).

Час агрегації у пацієнтів з II на 1 добу гострого періоду представлено на рис. 6.3.

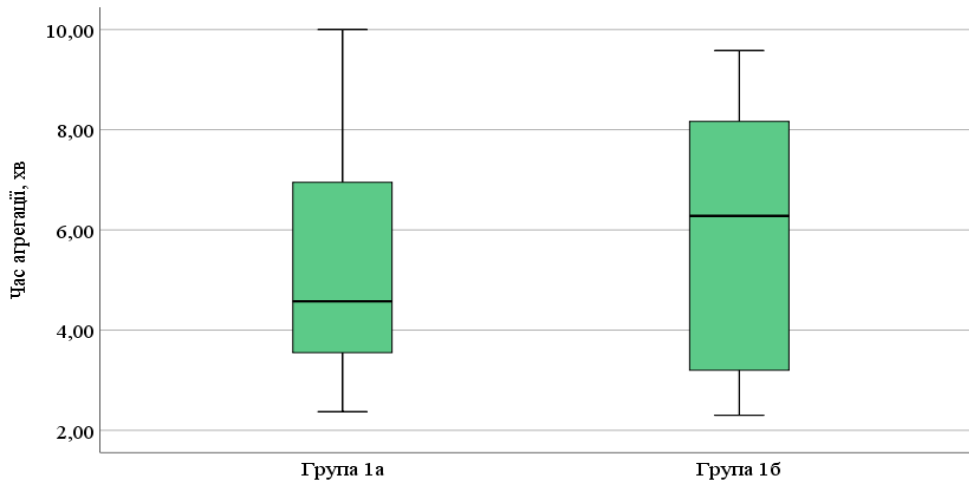


Рисунок 6.3. Час агрегації тромбоцитів у периферичній крові пацієнтів з ІІ на 1 добу

Час агрегації тромбоцитів у групі 1а на 1 добу ІІ становив 275с (210-437с), а в групі 1б – 197 с (181-272с), що відповідало референтним значенням часу агрегації (480-603с). Нами не було виявлено статистичної різниці між пацієнтами групи 1а та групи 1б ( $p=0,708$ ) за часом агрегації тромбоцитів.

На рис.6.4. зображено швидкість агрегації тромбоцитів за 30 с у периферичній крові пацієнтів з ІІ на 1 добу.

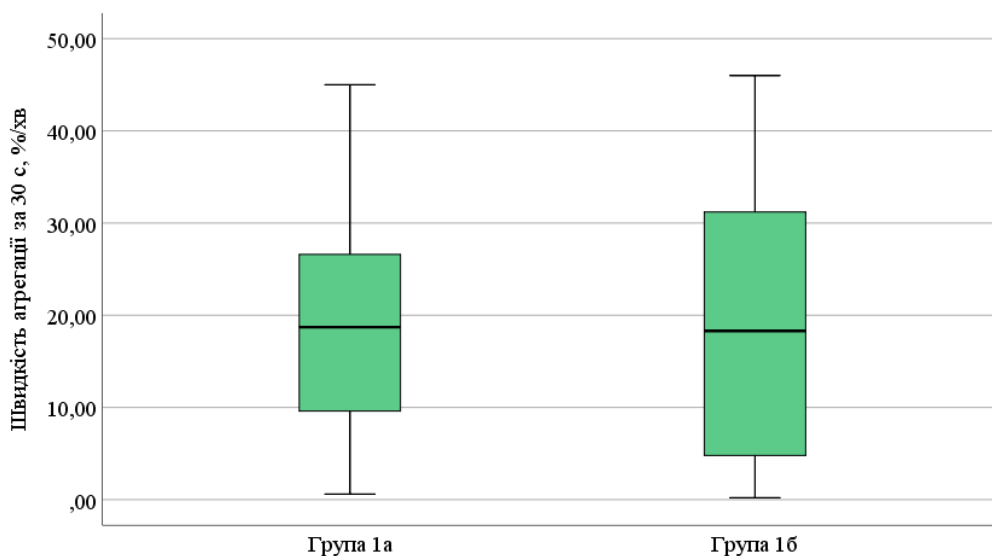


Рисунок 6.4. Швидкість агрегації тромбоцитів за 30 с у периферичній крові пацієнтів з ІІ на 1 добу

Швидкість агрегації у групі 1а складала 18,70 (9,30-26,45) %/хв, а в групі 1б – 18,30 (4,40-31,80) %/хв, що перебувало в межах середніх значень (4,9 – 31,1 %/хв). При цьому не було виявлено статистично значущої різниці між досліджуваними групами за даним показником ( $p=0,892$ ).

Достовірних змін агрегаційних властивостей тромбоцитів між групами з різними типами медикаментозної терапії встановлено не було.

Таким чином, на 1 добу цереброваскулярної катастрофи у пацієнтів групи 1а встановлено достовірне зростання концентрації фібриногену та РФМК у крові порівняно з контрольною групою; у пацієнтів групи 1б – достовірне підвищення концентрації РФМК в крові порівняно з контрольною групою.

На 14 добу після перенесеного ішемічного інсульту у обох групах пацієнтів було виявлено зростання АЧТЧ, концентрації фібриногену та РФМК в крові порівняно з контрольною групою.

При порівнянні показників системи коагуляційного гемостазу в динаміці в групі пацієнтів, яким була проведена сТЛТ, на 14 добу після ІІ встановлено достовірне зростання ТЧ, АЧТЧ та зниження концентрації РФМК в крові, що свідчило про тенденцію до нормалізації коагуляції та зниження ризику розвитку ДВЗ синдрому.

У групі пацієнтів, у лікуванні яких була застосована базисна медикаментозна терапія на 14 добу після інсульту спостерігали зростання АЧТЧ та концентрації РФМК, що свідчило про ризик розвитку ДВЗ синдрому.

## **6.2. Особливості стану системи гемостазу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту при проведенні сТЛТ**

Доведено, що система гемостазу причетна до багатьох процесів, що відбуваються в організмі. Нами було проведено оцінку стану системи

гемостазу у пацієнтів, які отримували сТЛТ. У таблиці 6.3. наведено дані показників коагулограми у пацієнтів контрольної групи із різними підтипами ІІ (атеротромботичний та кардіоемболічний) на 1 добу у групі проведення сТЛТ.

*Таблиця 6.3. Стан системи коагуляційного гемостазу на 1 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із ІІ, які отримували сТЛТ,*

*M±m*

Показник коагулограми	Групи пацієнтів			р-значення
	Група 1aA (n=32)	Група 1aK (n=16)	Група 2 (n=20)	
ПТІ, %	97,34±3,27	96,84±5,39	99,72±3,84	p=0,620 p <sub>1</sub> =0,517; p <sub>2</sub> =0,602; p <sub>3</sub> =0,866
ПТЧ, с	11,85±0,37	13,90±1,47	12,68±0,82	p=0,208 p <sub>1</sub> =0,948; p <sub>2</sub> =0,996; p <sub>3</sub> =0,235
МНВ, ум. Од	0,99±0,04	1,08±0,11	1,05±0,06	p=0,586 p <sub>1</sub> =0,332; p <sub>2</sub> =0,497; p <sub>3</sub> =0,103
ТЧ, с	9,82±0,30	10,01±0,33	10,05±0,31	p=0,850 p <sub>1</sub> =0,389; p <sub>2</sub> =0,871; p <sub>3</sub> =0,467
АЧТЧ, с	23,95±0,75	24,48±1,12	23,05±0,69	p=0,786 p <sub>1</sub> =0,452; p <sub>2</sub> =0,513; p <sub>3</sub> =0,817

Продовження таблиці 6.3. Стан системи коагуляційного гемостазу на 1 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із ІІ, які отримували сТЛТ,  $M \pm t$

Концентрація фібриногену, г/л	3,86±0,19	3,44±0,30	2,77±0,17	p=0,001 p <sub>1</sub> =0,001; p <sub>2</sub> =0,124; p <sub>3</sub> =0,554
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	11,16±1,05	10,13±1,25	1,94±0,39	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,863

**Примітка.** p – порівняння 3-х груп за методом ANOVA; p<sub>1</sub> – порівняння груп 1аА та 2 за тестом Шеффе; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1аК та 2 за тестом Шеффе; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1аА та 1аК за тестом Шеффе.

Як видно з представлених в таблиці 6.3. результатів нами виявлено на 1 добу інсульту статистично значущі відмінності за показником концентрації фібриногену (p=0,001) та концентрації РФМК (p<0,001) в крові у обстежуваних пацієнтів. За всіма іншими показниками коагуляційного гемостазу: ПТІ (p=0,620), АЧТЧ (0,786), МНВ (0,586), ТЧ (0,850), ПТЧ (0,208) – достовірних відмінностей між групами не виявлено.

При оцінці концентрації фібриногену в крові на 1 добу було встановлено статистично значуще зростання показнику у групі 1аА порівняно з групою 2 (p=0,001). Відповідно при порівнянні середніх значень концентрації фібриногену у групах 1аА та 1аК (p=0,554) та у групах 1аК та контрольній групі 2 (p=0,124) достовірних відмінностей не виявлено.

При порівняльній оцінці концентрації РФМК в крові було встановлено статистично значуще зростання у групах 1аА (p<0,001) та 1аК (p<0,001) порівняно з групою 2. Між групами 1аА та 1аК з боку



концентрації РФМК в крові достовірних відмінностей виявлено не було ( $p=0,863$ ).

Поряд із цим статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами за показниками АЧТЧ, ПТІ, ПТЧ, МНВ та ТЧ на 1 добу II не було встановлено.

У таблиці 6.4. відображено характеристику стану системи гемостазу на 14 добу при проведенні сТЛТ.

*Таблиця 6.4. Стан системи гемостазу на 14 добу у пацієнтів контрольної групи та пацієнтів із II, які отримували сТЛТ,  $M \pm m$*

Показник коагулограми	Групи пацієнтів			р-значення
	Група 1aA (n=32)	Група 1aK (n=16)	Група 2 (n=20)	
ПТІ, %	102,07±2,17	96,47±5,47	99,72±3,84	p=0,150 p <sub>1</sub> =0,193; p <sub>2</sub> =0,325; p <sub>3</sub> =0,057
ПТЧ, с	12,08±0,33	13,69±3,40	12,68±0,82	p=0,231 p <sub>1</sub> =0,909; p <sub>2</sub> =0,223; p <sub>3</sub> =0,142
МНВ, ум. од	0,93±0,03	1,11±0,25	1,05±0,06	p=0,119 p <sub>1</sub> =0,362; p <sub>2</sub> =0,479; p <sub>3</sub> =0,200
ТЧ, с	10,26±0,20	10,65±0,24	10,05±0,31	p=0,255 p <sub>1</sub> =0,447; p <sub>2</sub> =0,581; p <sub>3</sub> =0,320

Продовження таблиці 6.4. Стан системи гемостазу на 14 добу у пацієнтів контрольної групи та пацієнтів із II, які отримували сТЛТ,

*M±m*

АЧТЧ, с	26,51±0,54	26,63±1,08	24,05±0,69	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,872
Концентрація фібриногену, г/л	3,56±0,17	3,48±0,19	2,77±0,17	p=0,003 p <sub>1</sub> =0,004; p <sub>2</sub> =0,034; p <sub>3</sub> =0,603
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	10,81±1,02	7,19±1,01	1,94±0,39	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,033

**Примітка.** p – порівняння 3-х груп за методом ANOVA; p<sub>1</sub> – порівняння груп 1aA та 2 за тестом Шеффе; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1aK та 2 за тестом Шеффе; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1aA та 1aK за тестом Шеффе.

Встановлено, що на 14 добу достовірно значущі відмінності між групами були за показниками АЧТЧ (p<0,001), концентрації фібриногену (p=0,003), концентрації РФМК в крові (p<0,001).

Показник АЧТЧ мав достовірно більші середні значення у групах 1aA (p<0,001) та 1aK (p<0,001), тоді як при порівнянні значень АЧТЧ між групами 1aA та 1aK достовірних відмінностей встановлено не було (p=0,872).

Оцінка концентрації фібриногену продемонструвала достовірно вищу концентрацію фібриногену у групах 1aA та 1 aK порівняно з показником в групі 2 (p=0,004 та p=0,034 відповідно). У той же час між групами 1aA та 1aK не було виявлено достовірних відмінностей (p=0,603)

При проведенні оцінки концентрації продуктів деградації фібрину (РФМК) в крові встановлені достовірно вищі концентрації РФМК в групах 1аА та 1аК порівняно з групою 2 ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$  відповідно). У групі пацієнтів, яким була проведена сТЛТ, на 14 добу захворювання виявлено достовірне зростання концентрації РФМК в крові у групі 1 аА порівняно з показником у групі 1аК ( $p = 0,033$ ).

За іншими показниками: ПТІ ( $p = 0,150$ ), ПТЧ ( $p = 0,231$ ), МНВ ( $p = 0,119$ ), ТЧ ( $p = 0,255$ ) – між обстежуваними групами статистично значущих змін встановлено не було.

У пацієнтів групи 1аА статистично значущих змін показників коагулограми на 14 добу порівняно з дебютом захворювання встановлено не було: ПТІ ( $97,34 \pm 3,27\%$  на 1 добу порівняно з  $102,07 \pm 2,17\%$  на 14 добу,  $p = 0,210$ ), ПТЧ ( $11,85 \pm 0,37$ с на 1 добу порівняно з  $12,08 \pm 0,33$ с на 14 добу,  $p = 0,164$ ), МНВ ( $1,02 \pm 0,05$  ум.од. на 1 добу порівняно з  $0,93 \pm 0,03$  ум.од. на 14 добу,  $p = 0,106$ ), ТЧ ( $9,82 \pm 0,30$ с на 1 добу порівняно з  $10,26 \pm 0,20$ с на 14 добу,  $p = 0,057$ ), АЧТЧ ( $23,95 \pm 0,75$ с на 1 добу порівняно з  $26,51 \pm 0,54$ с на 14 добу,  $p = 0,082$ ), концентрація фібриногену ( $3,86 \pm 0,19$  г/л на 1 добу порівняно з  $3,56 \pm 0,17$  г/л на 14 добу,  $p = 0,105$ ), концентрація РФМК в крові ( $11,16 \pm 1,05 \cdot 10^{-9}$  г/л на 1 добу порівняно з  $10,81 \pm 1,02 \cdot 10^{-9}$  г/л на 14 добу,  $p = 0,303$ ).

У пацієнтів із кардіоеMBOLІчним підтипом ІІ (група 1аК) встановлено статистично значуще зростання ТЧ ( $10,01 \pm 0,33$ с на 1 добу проти  $10,65 \pm 0,24$ с на 14 добу,  $p = 0,048$ ) та зниження концентрації РФМК ( $10,13 \pm 1,25 \cdot 10^{-9}$  г/л на 1 добу проти  $7,19 \pm 1,01 \cdot 10^{-9}$  г/л на 14 добу,  $p = 0,038$ ). За показниками ПТІ ( $96,84 \pm 5,39\%$  на 1 добу порівняно з  $96,47 \pm 5,47\%$  на 14 добу,  $p = 0,856$ ), ПТЧ ( $13,90 \pm 1,47$ с на 1 добу порівняно з  $13,69 \pm 3,40$ с на 14 добу,  $p = 0,552$ ), МНВ ( $1,08 \pm 0,11$  ум.од. на 1 добу порівняно з  $1,11 \pm 0,25$  ум.од. на 14 добу,  $p = 0,513$ ), АЧТЧ ( $24,48 \pm 1,12$ с на 1 добу порівняно з  $26,63 \pm 1,08$ с на 14 добу,  $p = 0,138$ ), концентрації фібриногену в крові

( $3,44 \pm 0,30$  г/л на 1 добу порівняно з  $3,48 \pm 0,19$  г/л на 14 добу,  $p=0,694$ ) на 1 а 14 добу судинної катастрофи достовірних змін встановлено не було.

Таким чином, на 1 добу цереброваскулярної катастрофи у пацієнтів із атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту встановлено достовірне зростання концентрації фібриногену та РФМК в крові порівняно з контрольною групою; у пацієнтів груп 1aA та 1aK – достовірне підвищення концентрації РФМК в крові порівняно з контрольною групою.

Через 14 діб після проведення сТЛТ у пацієнтів груп 1aA та 1aK порівняно з контрольною групою спостерігали статистично значуще підвищення АЧТЧ, концентрації фібриногену та концентрації РФМК в крові, що свідчило про можливість розвитку ДВЗ синдрому. При цьому, концентрація РФМК при атеротромботичному підтипі II була достовірною вищою порівняно з показником у групі пацієнтів із КЕІ.

При порівнянні динаміки змін показників системи гемостазу у пацієнтів із КЕІ встановлено зростання тромбінового часу та зниження концентрації РФМК в крові на 14 добу після судинної катастрофи. Поряд із цим динамічних достовірних змін показників коагулограми на 14 добу при атеротромботичному інсульті встановлено не було.

### **6.3. Особливості стану системи гемостазу в гострому періоді ішемічного інсульту у пацієнтів, які не отримували сТЛТ**

Стан системи гемостазу у пацієнтів із II, які не отримували сТЛТ оцінювали на 1 та на 14 добу судинної катастрофи.

У табл.6.5. наведено дані показників коагулограми на 1 добу у пацієнтів контрольної групи та пацієнтів із різними підтипами II, яким не проводилася сТЛТ.

Таблиця 6.5 Стан системи коагуляційного гемостазу на 1 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II, які не отримували сТЛТ,  $M \pm m$

Показник коагулограми	Групи паієнтів			р-значення
	Група 1БА (n=16)	Група 1БК (n=5)	Група 2 (n=20)	
ПТІ, %	100,11±4,46	101,14±13,57	99,72±3,84	p=0,517 p <sub>1</sub> =0,461; p <sub>2</sub> =0,647; p <sub>3</sub> =0,832
ПТЧ, с	11,45±0,24	11,76±1,01	12,68±0,82	p=0,404 p <sub>1</sub> =0,580; p <sub>2</sub> =0,718; p <sub>3</sub> =0,911
МНВ, ум. од	0,97±0,07	0,93±0,09	1,05±0,06	p=0,948 p <sub>1</sub> =0,553; p <sub>2</sub> =0,268; p <sub>3</sub> =0,837
ТЧ, с	10,74±0,54	11,25±1,05	10,05±0,31	p=0,454 p <sub>1</sub> =0,839; p <sub>2</sub> =0,608; p <sub>3</sub> =0,901
АЧТЧ, с	24,18±0,97	24,48±1,11	23,05±0,69	p=0,229 p <sub>1</sub> =0,323; p <sub>2</sub> =0,472; p <sub>3</sub> =0,385
Концентрація фібриногену, г/л	3,27±0,32	3,58±0,64	2,77±0,17	p=0,208 p <sub>1</sub> =0,412; p <sub>2</sub> =0,357; p <sub>3</sub> =0,763
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	10,06±1,45	10,20±2,26	1,94±0,37	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> =0,007; p <sub>3</sub> =0,922

**Примітка.**  $p$  – порівняння 3-х груп за методом ANOVA;  $p_1$  – порівняння груп 1бА та 2 за тестом Шеффе;  $p_2$  – порівняння груп 1бК та 2 за тестом Шеффе;  $p_3$  – порівняння груп 1бА та 1бК за тестом Шеффе.

Як видно з представлених у таблиці 6.5. результатів обстеження показників коагуляційного гемостазу на 1 добу судинної катастрофи виключно концентрація РФМК в крові мала достовірно вищі середні значення на 1 добу у групі 1бА та групі 1бК порівняно з групою 2 ( $p < 0,001$  та  $p = 0,007$  відповідно). При цьому групи 1а та 1б не відрізнялися достовірно між собою за даним показником. За показниками ПТІ ( $p = 0,517$ ), ПТЧ ( $p = 0,404$ ), МНВ ( $p = 0,948$ ), ТЧ ( $p = 0,454$ ), АЧТЧ ( $p = 0,229$ ) та концентрацією фібриногену в крові ( $p = 0,208$ ) статистично значущих змін між групами 1бА, 1бК та контрольною групою 2 встановлено не було.

Показники стану системи гемостазу у пацієнтів із різними підтипами ІІ на 14 добу без проведення сТЛТ відображені у табл. 6.6.

*Таблиця 6.6 Стан системи гемостазу на 14 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із ІІ, які не отримували сТЛТ,  $M \pm m$*

Показник коагулограми	Групи пацієнтів			р-значення
	Група 1бА (n=16)	Група 1бК (n=5)	Група 2 (n=20)	
ПТІ, %	102,22± 2,55	95,20± 11,53	99,72±3,84	$p=0,609$ $p_1=0,198$ ; $p_2=0,844$ ; $p_3=0,381$
ПТЧ, с	11,86±0,25	13,96±2,73	12,68±0,82	$p=0,760$ $p_1=0,593$ ; $p_2=0,698$ ; $p_3=0,402$
МНВ, ум.од	0,96±0,05	0,97±0,08	1,05±0,06	$p=0,815$ $p_1=0,737$ ; $p_2=0,864$ ; $p_3=0,891$

Продовження таблиці 6.6 Стан системи гемостазу на 14 добу у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів із II, які не отримували сТЛТ,  $M \pm m$

ТЧ, с	10,57±0,53	11,50±1,27	10,05±0,31	p=0,398 p <sub>1</sub> =0,839; p <sub>2</sub> =0,335; p <sub>3</sub> =0,581
АЧТЧ, с	26,34±1,51	24,90±1,85	24,05±0,69	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> =0,207; p <sub>3</sub> =0,042
Концентрація фібриногену, г/л	3,69±0,33	4,00±0,77	2,77±0,17	p=0,018 p <sub>1</sub> =0,039; p <sub>2</sub> =0,017; p <sub>3</sub> =0,091
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	12,97±1,45	9,30±2,62	1,94±0,39	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> =0,027

**Примітка.** p – порівняння 3-х груп за методом ANOVA; p<sub>1</sub> – порівняння груп 1бА та 2 за тестом Шеффе; p<sub>2</sub> – порівняння груп 1бК та 2 за тестом Шеффе; p<sub>3</sub> – порівняння груп 1бА та 1бК за тестом Шеффе.

Як свідчать представлені у таблиці 6.6. результати дослідження показників коагулограми при проведенні порівняння 3х груп пацієнтів за методом ANOVA вірогідні зміни показників на 1 добу інсульту стосувалися АЧТЧ (p<0,001), концентрації фібриногену (p=0,018) та концентрації РФМК (p<0,001).

Оцінка АЧТЧ на 14 добу продемонструвала достовірно нижчі значення у групі 1бА порівняно з групою 2 (p<0,001). При аналізі значень даного показника не було встановлено статистично значущих змін між групою 1бК та групою 2 (p=0,207). При цьому, виявлено статистично значуще зростання АЧТЧ у групі 1бА порівняно з групою 1бК (p=0,042).

Нами було встановлено, що значення концентрації фібриногену в крові на 14 добу було достовірно вищим як у групі 1БА порівняно з групою 2, так і групі 1БК порівняно з групою 2 ( $p=0,039$  та  $p=0,017$  відповідно). Однак не було виявлено статистичних відмінностей при порівнянні груп 1БА та 1БК між собою за даним показником.

На 14 добу виявлено зростання концентрації РФМК в крові у групі 1БА ( $p<0,001$ ), так і в групі 1БК ( $p<0,001$ ) порівняно з групою 2. Потрібно зауважити, що концентрація РФМК в крові була статистично значуще вищою у групі 1БА у порівнянні з показником у групі 1БК ( $p=0,027$ ).

Аналіз динаміки показників коагуляційного гемостазу на 14 добу у пацієнтів із II, яким не була проведена сТЛТ показав, що у групі 1БА було встановлено достовірно значуще підвищення показника АЧТЧ ( $24,18\pm 0,97$ с на 1 добу порівняно з  $26,34\pm 1,51$ с на 14 добу,  $p=0,024$ ) та концентрації РФМК ( $10,06\pm 1,45\cdot 10^{-9}$  г/л на 1 добу порівняно з  $12,97\pm 1,45\cdot 10^{-9}$  г/л на 14 добу,  $p=0,006$ ). За іншими показниками у даній групі, а саме: ПТІ ( $100,11\pm 4,46\%$  на 1 добу порівняно з  $102,22\pm 2,55\%$  на 14 добу,  $p=0,826$ ), ПТЧ ( $11,45\pm 0,24$ с на 1 добу порівняно з  $11,86\pm 0,25$ с на 14 добу,  $p=0,320$ ), МНВ ( $0,97\pm 0,07$  ум.од. на 1 добу порівняно з  $0,96\pm 0,05$  ум.од. на 14 добу,  $p=0,938$ ), ТЧ ( $10,74\pm 0,54$ с на 1 добу порівняно з  $10,57\pm 0,53$ с на 14 добу,  $p=0,889$ ), концентрації фібриногену ( $3,27\pm 0,32$  г/л на 1 добу порівняно з  $3,69\pm 0,33$  г/л на 14 добу,  $p=0,393$ ) достовірних змін встановлено не було.

При аналізі змін стану системи гемостазу у пацієнтів групи 1БК достовірних змін за жодним із показників встановлено не було: ПТІ ( $101,14\pm 13,57\%$  на 1 добу порівняно з  $95,20\pm 11,53\%$  на 14 добу,  $p=0,686$ ), ПТЧ ( $11,76\pm 1,01$ с на 1 добу порівняно з  $13,96\pm 2,73$ с на 14 добу,  $p=0,786$ ), МНВ ( $0,93\pm 0,09$  ум.од. на 1 добу порівняно з  $0,97\pm 0,08$  ум.од. на 14 добу,  $p=0,893$ ), ТЧ ( $11,25\pm 1,05$ с на 1 добу порівняно з  $11,50\pm 1,27$ с на 14 добу,  $p=0,285$ ), АЧТЧ ( $24,48\pm 1,11$ с на 1 добу порівняно з  $24,90\pm 1,85$ с на 14 добу,  $p=0,588$ ), концентрації фібриногену ( $3,58\pm 0,64$  г/л на 1 добу порівняно з



4,00±0,77 г/л на 14 добу,  $p=0,141$ ), концентрації РФМК ( $10,20\pm 2,26*10^{-9}$  г/л на 1 добу порівняно з  $9,30\pm 2,62*10^{-9}$  г/л на 14 добу,  $p=0,519$ ). Динаміка показнику концентрації фібриногену не мала достовірних змін при порівнянні в групах 1БА та 1БК ( $p=0,091$ ).

Таким чином, на 1 добу судинної катастрофи в групах пацієнтів із атеротромботичним та кардіоеMBOLІЧНИМ підтипом ішемічного інсульту, які не отримували сТЛТ, встановлено достовірне зростання концентрації РФМК в крові порівняно з контрольною групою.

На 14 добу після інсульту визначено зростання АЧТЧ, концентрації фібриногену та РФМК в крові в групі пацієнтів 1БА, зростання концентрації фібриногену та РФМК в крові пацієнтів групи 1БК порівняно з показниками в контрольній групі. При цьому, концентрація РФМК в крові пацієнтів групи 1БА була достовірно вищою порівняно з показником в групі 1БК.

При порівнянні динаміки показників коагулограми між 1 та 14 добою судинної катастрофи встановлено подовження АЧТЧ, зростання концентрації РФМК у групі 1БА та відсутність достовірних змін показників коагулограми у групі 1БК.

*Основні результати та матеріали дисертаційної роботи, що відображені у даному розділі, опубліковані автором у наступних наукових працях:*

1. Havlovska Y. Prospective pilot study to assess motor activity and the state of the hemostasis system in the acute period of ischemic stroke during systemic thrombolytic therapy. Journal of the Neurological Science. 2021;429: 36-37. DOI: 10.1016/j.jns.2021.119695.
2. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ. Зміни стану системи гемостазу при проведенні системної тромболітичної терапії у хворих, які перенесли ішемічний інсульт. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2020;8(1-2):80.

3. Гавловська ЯЮ. Гемостазіологічні показники та ступінь тяжкості інсульту у пацієнтів з атеротромботичним та кардіоеMBOLІчним підтипами. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2021;Т. 21, (2(74)): 34-8.

## РОЗДІЛ 7. ЗВ'ЯЗОК СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ІЗ ВІДНОВЛЕННЯМ РУХОВИХ ТА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

### 7.1. Зв'язок гемостазіологічних показників з рівнем відновлення рухових функцій у гострому періоді ішемічного інсульту

Для оцінки зв'язку між системою гемостазу та відновленням рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ІІ нами було проведено кореляційний аналіз між показниками системи гемостазу, NIHSS, ІБ, BDNF, MMSE. У таблиці 7.1. наведено кореляційні зв'язки між показниками системи гемостазу, ступенем клінічної тяжкості і рівнем моторних порушень у пацієнтів на 1 добу ІІ.

*Таблиця 7.1. Кореляційні зв'язки між показниками системи гемостазу в гострому періоді та ступенем клінічної тяжкості і рухових розладів на 1 добу ішемічного інсульту*

Показник коагулограми	Період, доба	NIHSS, бали	ІБ, бали	mRS, бали
ПТІ, %	1	r=-0,003 p=0,982	r=-0,201 p=0,098	r=+0,025 p=0,841
	14	r=-0,220 p=0,070	r=+0,093 p=0,446	r=+0,156 p=0,200
ПТЧ, с	1	r=+0,164 p=0,178	r=+0,044 p=0,723	r= +0,180 p=0,139
	14	r=-0,466 p=0,027*	r=-0,173 p=0,155	r=+0,111 p=0,365
МНВ, ум. од	1	r=+0,061 p=0,616	r=+0,116 p=0,342	r=-0,202 p=0,095
	14	r=-0,355 p=0,034*	r=+0,140 p=0,250	r=+0,064 p=0,601

*Продовження таблиці 7.1. Кореляційні зв'язки між показниками системи гемостазу в гострому періоді та рівнем клінічної тяжкості і рухових розладів на 1 добу ішемічного інсульту*

ТЧ, с	1	r=-0,451 p=0,025*	r=-0,106 p=0,384	r=-0,129 p=0,290
	14	r=-0,097 p=0,428	r=-0,043 p=0,726	r=+0,102 p=0,407
АЧТЧ, с	1	r=-0,164 p=0,178	r=+0,185 p=0,127	r=-0,215 p=0,077
	14	r=+0,069 p=0,575	r=-0,161 p=0,185	r=-0,135 p=0,268
Концентрація фібриногену, г/л	1	r=-0,163 p=0,182	r=-0,002 p=0,985	r=+0,271 p=0,024*
	14	r=+0,029 p=0,813	r=-0,374 p=0,023*	r=+0,184 p=0,129
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	1	r=+0,021 p=0,864	r=-0,309 p=0,037*	r=-0,135 p=0,268
	14	r=+0,140 p=0,250	r=-0,133 p=0,278	r= -0,020 p=0,874
Тромбоцити	1	r=-0,056 p=0,697	r=+0,114 p=0,431	r=-0,068 p=0,640
Ступінь агрегації	1	r=+0,365 p=0,011*	r=-0,266 p=0,067	r=+0,167 p=0,255
Час агрегації	1	r=+0,136 p=0,347	r=-0,012 p=0,936	r=-0,028 p=0,845
Швидкість агрегації	1	r=+0,145 p=0,314	r=-0,134 p=0,353	r=-0,070 p=0,627

**Примітка.** \* - статистично значущий кореляційний зв'язок на рівні  $p < 0,05$

Як видно з представлених в таблиці 7.1. отриманих результатів, встановлено позитивний кореляційний зв'язок кількості балів за шкалою

NIHSS на 1 добу зі ступенем агрегації на 1 добу ( $r=+0,365$ ,  $p=0,011$ ). При цьому встановлено зворотній кореляційний зв'язок кількості балів за шкалою NIHSS на 1 добу із ТЧ на 1 добу ( $r=-0,451$ ,  $p=0,025$ ), ПТЧ на 14 добу ( $r=-0,466$ ,  $p=0,027$ ) та МНВ на 14 добу ( $r=-0,355$ ,  $p=0,034$ ).

Індекс Бартела на 1 добу мав зворотній кореляційний зв'язок із концентрацією РФМК на 1 добу ( $r=-0,309$ ,  $p=0,037$ ) та концентрацією фібриногену на 14 добу ( $r=-0,374$ ,  $p=0,023$ ). Кількість балів за шкалою Ренкіна на 1 добу II була пов'язана прямим кореляційним зв'язком із концентрацією фібриногену на 1 добу ( $r=+0,271$ ,  $p=0,024$ ).

У таблиці 7.2. наведено результати кореляційного аналізу взаємозв'язку між показниками коагулограми у гострому періоді та ступенем клінічної тяжкості і розладами рухової сфери на 14 добу після II.

*Таблиця 7.2. Кореляційні зв'язки між показниками системи гемостазу в гострому періоді та ступенем клінічної тяжкості і рухових розладів на 14 добу ішемічного інсульту*

Показник коагулограми	Період, доба	NIHSS, бали	ІБ, бали	mRS, бали
ПТІ, %	1	$r=-0,061$ $p=0,618$	$r=+0,102$ $p=0,404$	$r=-0,230$ $p=0,098$
	14	$r=+0,132$ $p=0,280$	$r=+0,032$ $p=0,792$	$r=+0,070$ $p=0,567$
ПТЧ, с	1	$r=+0,172$ $p=0,158$	$r=-0,047$ $p=0,700$	$r=+0,011$ $p=0,929$
	14	$r=-0,225$ $p=0,064$	$r=+0,180$ $p=0,140$	$r=+0,030$ $p=0,807$
МНВ, ум. од	1	$r=+0,374$ $p=0,068$	$r=-0,055$ $p=0,656$	$r=-0,123$ $p=0,313$
	14	$r=-109$ $p=0,374$	$r=+0,337$ $p=0,029^*$	$r=+0,217$ $p=0,073$

*Продовження таблиці 7.2. Кореляційні зв'язки між показниками системи гемостазу в гострому періоді та ступенем клінічної тяжкості і рухових розладів на 14 добу ішемічного інсульту*

ТЧ, с	1	r=-0,244 p=0,043*	r=-0,208 p=0,087	r=+0,105 p=0,197
	14	r=+0,048 p=0,698	r=+0,105 p=0,392	r=+0,127 p=0,299
АЧТЧ, с	1	r=+0,213 p=0,608	r=+0,406 p=0,004*	r=+0,213 p=0,078
	14	r=+0,057 p=0,643	r=+0,066 p=0,592	r=-0,236 p=0,061
Концентрація фібриногену, г/л	1	r= -0,021 p=0,867	r=+0,219 p=0,127	r=-0,077 p=0,529
	14	r=-0,077 p=0,529	r=-0,375 p=0,007*	r=+0,061 p=0,620
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	1	r=+0,146 p=0,230	r=+0,249 p=0,598	r=+0,119 p=0,331
	14	r=+0,209 p=0,085	r=-0,584 p=0,077	r=+0,146 p=0,230
Тромбоцити	1	r=+0,001 p=0,993	r=+0,157 p=0,276	r=-0,073 p=0,613
Ступінь агрегації	1	r=+0,294 p=0,042*	r=-0,312 p=0,031*	r=+0,132 p=0,370
Час агрегації	1	r=+0,153 p=0,289	r=-0,076 p=0,601	r=-0,041 p=0,779
Швидкість агрегації	1	r=+0,089 p=0,539	r=-0,150 p=0,300	r=-0,061 p=0,673

**Примітка.** \* - статистично значущий кореляційний зв'язок на рівні p<0,05

Проведений кореляційний аналіз, результати якого представлені в таблиці 7.2., дозволив встановити, що кількість балів за шкалою NIHSS на 14 день після ІІ мала позитивний кореляційний зв'язок зі ступенем агрегації на 1 добу ( $r=+0,294$ ,  $p=0,042$ ), зворотній кореляційний зв'язок із ТЧ на 1 добу ( $r=-0,244$ ,  $p=0,043$ ).

Індекс Бартела на 14 добу мав зворотній кореляційний зв'язок зі ступенем агрегації на 1 добу ( $r=-0,312$ ,  $p=0,031$ ) та концентрацією фібриногену на 14 добу ( $r=-0,375$ ,  $p=0,007$ ); прямий кореляційний зв'язок із АЧТЧ на 1 добу ( $r=+0,406$ ,  $p=0,004$ ) та МНВ на 14 добу ( $r=+0,337$ ,  $p=0,029$ ).

Нами не були встановлені достовірні кореляційні зв'язки між кількістю балів за шкалою Ренкіна та показниками коагулограми, що вивчалися.

У таблиці 7.3. приведено дані кореляційного аналізу між показниками гемостазу в гострому періоді ІІ та динамічними змінами рівня тяжкості ІІ за шкалою NIHSS та моторного дефіциту за індексом Бартела.

*Таблиця 7.3. Кореляційний аналіз зв'язку між показниками системи гемостазу в гострому періоді ішемічного інсульту та відновленням клінічної тяжкості і рухових розладів*

Показник коагулограми	Період, доба	$\Delta$ NIHSS, бали	$\Delta$ ІБ, бали
ПТІ, %	1	$r=+0,108$ $p=0,375$	$r=+0,175$ $p=0,150$
	14	$r=-0,077$ $p=0,529$	$r=+0,079$ $p=0,519$
ПТЧ, с	1	$r=+0,094$ $p=0,441$	$r=-0,035$ $p=0,775$
	14	$r=+0,213$ $p=0,078$	$r=+0,066$ $p=0,588$

*Продовження таблиці 7.3. Кореляційний аналіз зв'язку між показниками системи гемостазу в гострому періоді ішемічного інсульту та відновленням клінічної тяжкості і рухових розладів*

МНВ, ум. од	1	r=-0,089 p=0,468	r=-0,105 p=0,390
	14	r=+0,498 p=0,013*	r=-0,085 p=0,486
ТЧ, с	1	r=+0,048 p=0,698	r=-0,066 p=0,592
	14	r=-0,212 p=0,080	r=-0,014 p=0,912
АЧТЧ, с	1	r=+0,094 p=0,440	r=+0,209 p=0,085
	14	r=+0,217 p=0,073	r=-0,028 p=0,821
Концентрація фібриногену, г/л	1	r=-0,368 p=0,026*	r=-0,409 p=0,008*
	14	r=-0,197 p=0,105	r=+0,125 p=0,386
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	1	r=-0,342 p=0,005	r=-0,042 p=0,729
	14	r=+0,059 p=0,628	r=+0,039 p=0,753
Тромбоцити	1	r=+0,026 p=0,858	r=+0,001 p=0,997
Ступінь агрегації	1	r=+0,196 p=0,183	r=+0,062 p=0,674
Час агрегації	1	r=-0,131 p=0,366	r=-0,106 p=0,464
Швидкість агрегації	1	r=+0,203 p=0,158	r=+0,074 p=0,608



**Примітка.** \* - статистично значущий кореляційний зв'язок на рівні  $p < 0,05$

Отримані результати свідчать, що показник  $\Delta$ NIHSS мав зворотній кореляційний зв'язок із кількістю фібриногену на 1 добу та позитивний кореляційний зв'язок із МНВ на 14 добу,  $\Delta$ ІБ мав зворотній кореляційний зв'язок із концентрацією фібриногену на 1 добу.

Таким чином, нами продемонстровано зв'язок між показниками системи гемостазу та рівнем і динамікою клінічної тяжкості пацієнта та ступеню його моторного дефіциту. Найбільш вагомими показниками, що визначали тяжкість стану та ступінь моторних порушень на 14 добу встановлено ТЧ, АЧТЧ, концентрацію фібриногену та ступінь агрегації у 1 добу гострого періоду ІІ.

## **7.2. Зв'язок гемостазіологічних показників з відновленням когнітивних функцій та вмістом BDNF у гострому періоді ішемічного інсульту**

Для аналізу взаємозв'язків між показниками коагуляційного гемостазу та когнітивних функцій за шкалою MMSE нами проведено кореляційний аналіз із використанням показників коагулограми, субшкाल та загального балу MMSE, концентрації та динаміки змін концентрації BDNF в крові пацієнтів на 1 та 14 добу.

Потрібно зауважити, що достовірних кореляційних зв'язків між загальним балом MMSE на 1 та 14 добу захворювання та показниками коагулограми на 1 та 14 добу нами не встановлено.

У додатку 2 наведено результати кореляційного аналізу між показниками шкали MMSE на 1 добу та гемостазіологічними показниками.

Як видно із представлених у додатку 2 результатів, переважна більшість кореляційних зв'язків показників коагулограми встановлена із

балом субшкали «орієнтація у часі». Так, встановлено прямі кореляційні зв'язки між балом субшкали «орієнтація в часі» та ПТЧ на 1 ( $r=+0,412$ ,  $p<0,001$ ) та 14 добу ( $r=-0,258$ ,  $p=0,033$ ), МНВ на 1 добу ( $r=+0,342$ ,  $p=0,004$ ). Зворотні кореляційні зв'язки із ПТІ на 1 ( $r=-0,382$ ,  $p=0,001$ ) та 14 добу ( $r=+0,323$ ,  $p=0,007$ ).

Поряд із цим нами встановлено прямі кореляційні зв'язки балів за субшкалою «запам'ятовування» із ТЧ на 14 добу II ( $r=+0,374$ ,  $p=0,023$ ). Між показником субшкали «увага та рахунок» та концентрацією РФМК на 1 добу встановлено зворотній кореляційний ( $r=-0,324$ ,  $p=0,007$ ); між показником субшкали «мова та праксис» та концентрацією фібриногену на 14 добу – зворотній кореляційний зв'язок ( $r=-0,364$ ,  $p=0,028$ ).

Результати кореляційного аналізу між показниками коагуляційного гемостазу та когнітивними функціями за шкалою MMSE на 14 добу наведені у додатку 3.

На 14 добу після II зникли кореляційні зв'язки між показниками системи гемостазу та кількістю балів за субшкалою «орієнтація у часі», «запам'ятовування», «увага та рахунок».

Поряд із цим, виник новий зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією фібриногену на 1 добу захворювання та кількістю балів за субшкалою «орієнтація у місці» на 14 добу ( $r=-0,345$ ,  $p=0,032$ ).

Кількість балів за субшкалою «мова та праксис» на 14 добу мала прямий кореляційний зв'язок із АЧТЧ на 1 ( $r=+0,364$ ,  $p=0,029$ ) та 14 добу ( $r=+0,340$ ,  $p=0,047$ ); зворотній кореляційний зв'язок із концентрацією фібриногену на 1 ( $r=-0,365$ ,  $p=0,028$ ) та 14 добу ( $r=-0,363$ ,  $p=0,029$ ).

На нашу думку, доцільним було визначення наявності кореляційних зв'язків між рівнем BDNF та показником системи гемостазу.

У таблиці 7.4 наведено кореляційні зв'язки між показниками стану систему гемостазу та концентрацією BDNF в крові пацієнтів на 1 і 14 добу.

Таблиця 7.4. Кореляційні зв'язки між показниками коагулограми в гострому періоді ішемічного інсульту та концентрацією BDNF

Показник коагулограми	Період, доба	BDNF на 1 добу	BDNF на 14 добу
ПТІ, %	1	r=-0,012 p=0,925	r=-0,156 p=0,200
	14	r= -0,111 p=0,363	r=-0,095 p=0,435
ПТЧ, с	1	r=+0,039 p=0,753	r=+0,138 p=0,258
	14	r=+0,097 p=0,427	r=+0,033 p=0,786
МНВ, ум. од	1	r=+0,110 p=0,369	r=+0,192 p=0,115
	14	r=+0,110 p=0,369	r=+0,110 p=0,369
ТЧ, с	1	r=-0,017 p=0,889	r=-0,047 p=0,700
	14	r=+0,033 p=0,786	r=+0,006 p=0,961
АЧТЧ, с	1	r=+0,078 p=0,523	r=-0,009 p=0,942
	14	r=+0,072 p=0,558	r=-0,054 p=0,657
Концентрація фібриногену, г/л	1	r=-0,014 p=0,909	r=+0,008 p=0,950
	14	r=+0,008 p=0,949	r=+0,083 p=0,497

*Продовження таблиці 7.4. Кореляційні зв'язки між показниками коагулограми в гострому періоді ішемічного інсульту та вмістом BDNF*

Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	1	r=-0,369 p=0,021*	r=+0,201 p=0,098
	14	r=-0,209 p=0,084	r=-0,225 p=0,063
Тромбоцити	1	r=-0,015 p=0,920	r=+0,116 p=0,423
Ступінь агрегації	1	r=+0,104 p=0,481	r=+0,045 p=0,760
Час агрегації	1	r=-0,381 p=0,028*	r=-0,396 p=0,004*
Швидкість агрегації	1	r=-0,016 p=0,911	r=+0,063 p=0,664

**Примітка.** \* - статистично значущий кореляційний зв'язок на рівні  $p < 0,05$

Нами виявлено статистично значущий кореляційний зворотній зв'язок між концентрацією РФМК на 1 добу та концентрацією BDNF на 1 добу ( $r = -0,369$ ,  $p = 0,021$ ), а також між часом агрегації та концентрацією BDNF як на 1 добу ( $r = -0,381$ ,  $p = 0,028$ ), так і на 14 добу ( $r = -0,396$ ,  $p = 0,004$ ).

У таблиці 7.5 наведено кореляційні зв'язки між показниками стану систему гемостазу та динамічними змінами загального балу MMSE та концентрацією BDNF.

Таблиця 7.5. Кореляційні зв'язки між показниками коагулограми в гострому періоді ішемічного інсульту та динамікою змін загального балу MMSE та концентрацією BDNF

Показник коагулограми	Період, доба	$\Delta$ MMSE, бал	$\Delta$ BDNF, нг/мл
ПТІ, %	1	r=-0,010 p=0,935	r=-0,173 p=0,156
	14	r=+0,034 p=0,782	r=-0,159 p=0,193
ПТЧ, с	1	r=+0,060 p=0,622	r=+0,223 p=0,065
	14	r=-0,020 p=0,869	r=+0,062 p=0,0612
МНВ, ум. Од	1	r=-0,027 p=0,823	r=-0,045 p=0,714
	14	r=-0,088 p=0,474	r=-0,189 p=0,0119
ТЧ, с	1	r=-0,031 p=0,799	r=+0,091 p=0,457
	14	r=-0,047 p=0,700	r=+0,164 p=0,179
АЧТЧ, с	1	r=+0,070 p=0,566	r=-0,053 p=0,663
	14	r=-0,010 p=0,934	r=-0,146 p=0,231
Концентрація фібриногену, г/л	1	r=+0,051 p=0,680	r=+0,065 p=0,594
	14	r=+0,002 p=0,987	r=-0,108 p=0,377

*Продовження таблиці 7.5. Кореляційні зв'язки між показниками коагулограми в гострому періоді ішемічного інсульту та динамікою змін загального балу MMSE та концентрацією BDNF*

Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	1	r=-0,473 p=0,009*	r=-0,170 p=0,162
	14	r=+0,068 p=0,581	r=-0,173 p=0,156
Тромбоцити	1	r=+0,146 p=0,313	r=+0,113 p=0,436
Ступінь агрегації	1	r=-0,137 p=0,352	r=+0,393 p=0,126
Час агрегації	1	r=-0,147 p=0,308	r=-0,003 p=0,986
Швидкість агрегації	1	r=+0,167 p=0,245	r=+0,129 p=0,374

**Примітка.** \* - статистично значущий кореляційний зв'язок на рівні  $p < 0,05$

Нами встановлено зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією РФМК в крові та динамікою відновлення когнітивних функцій за загальним балом шкали MMSE ( $r = -0,473$ ,  $p = 0,009$ ).

Таким чином, встановлено кореляційні взаємозв'язки між показниками системи гемостазу, показниками когнітивних функцій за субшкалами MMSE та концентрацією BDNF у крові у пацієнтів в гострому періоді ІІ. Найбільш вагоме значення серед показників коагуляційного гемостазу продемонстрували концентрації РФМК, концентрації фібриногену та АЧТЧ; з боку мікроциркуляторно гемостазу – час агрегації тромбоцитів.

*Основні результати та матеріали дисертаційної роботи, що відображені у даному розділі, опубліковані автором у наступних наукових працях:*

1. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ, Гавловський ОЛ. Зміни стану системи гемостазу при проведенні системної тромболітичної терапії у хворих на ішемічний інсульт. В: Актуальні питання клінічної медицини: Матеріали XIV Всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених із міжнар. участю, м. Запоріжжя, 2020 Лист 20; Запоріжжя; 2020. с. 38
2. Havlovska YY, Lytvynenko NV, Shkodina AD. Serum Level of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Thrombotic Type Are Predictive of Cognitive Impairment in the Acute Period of Ischemic Strokes Patients. *Neurology Research International*. 2023;2023;5578850. DOI: 10.1155/2023/5578850.
3. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ, Шкодiна АД, Гавловський ОЛ. Динаміка відновлення когнітивних функцій у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту після проведення системної тромболітичної терапії. *Вісник проблем біології та медицини*. 2023; 1(168):131-141. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-131-141.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Згідно даних міжнародних досліджень, щороку в світі реєструється понад 100 мільйонів інсультів; смертність від даного захворювання залишається високою – 127 випадків на 100 тисяч осіб на рік [227]. Таким чином, глобальна епідемія інсульту продовжується з моменту її оголошення Всесвітньою організацією охорони здоров'я в 2004р. [228,229]. За даними World Stroke Organization (WSO) інсульт забирає понад 6,2 млн. людських життів на рік, при цьому понад 50 млн. осіб, що виживають після інсульту, мають інвалідність [230], залишкові дефекти порушень мозкового кровообігу різного ступеню тяжкості [231].

Серед країн із низьким та середнім рівнем доходу Україна посідає одне з перших місць за показниками цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту, що створює велике навантаження на системи охорони здоров'я та соціального забезпечення, економіку та все суспільство. В Україні після перенесеного інсульту 30-40% хворих помирає впродовж перших 30 днів, 20-40%, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги і лише 10% повертаються до повноцінного життя [232-234].

Ішемічний інсульт займає 70-80% в структурі гострих порушень мозкового кровообігу та створює серйозну проблему охорони здоров'я в усьому світі. Найбільш очевидні наслідки інсульту – фізичні, когнітивні, соціальні та фінансові. Близько 25% пацієнтів, що перенесли інсульт, мають рухові розлади, у хворих після інсульту з'являється прогресуюча м'язова спастичність, післяінсультний больовий синдром, розлади мови, у 70% - когнітивні порушення [235-237]. Когнітивні розлади після інсульту можуть бути «гострими» (в перші 3 місяці) та віддаленими (після 6 місяців), легкими, середнього ступеню та досягати ступеню деменції [238,239].



На теперішній час виділені основні фактори, що впливають на клінічний перебіг інсульту (вік, стать, підтип інсульту, розмір вогнища, коморбідність, генетичний фон, тощо). Відомо, що ішемічний інсульт супроводжується порушеннями в різних ланках гомеостазу (ліпідний обмін, імунна система, ендокринна система та ін.) [240-242].

Провідне місце в багатогранній гомеостатичній системі в гострому періоді ішемічного інсульту відіграє система коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу. При цьому потрібно зауважити, що дані стосовно досліджень стану системи гемостазу при ІІ носять суперечливий характер [243,244]. Так, за даними літератури, динаміка показників системи гемостазу в гострому періоді ІІ може залишатися в межах фізіологічної норми, а може коливатися від гіперкоагуляції до гіпокоагуляції та навіть до розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому).

На сучасному етапі реперфузійна системна тромболітична терапія, яка включена до всіх існуючих протоколів лікування ішемічного інсульту, є основною стратегією лікування. Однак, призначення сТЛТ обмежено фактором часу її використання (4,5 години). З цієї причини значна кількість пацієнтів позбавлена застосування даного ефективного методу медикаментозної терапії і отримує лише базисне лікування [245,246]. Тому порівняння відновлення рухових та когнітивних функцій у хворих в гострому періоді ІІ в залежності від методу медикаментозної терапії (із застосуванням сТЛТ, без застосування сТЛТ) в залежності від стану системи гемостазу складає важливе завдання для прогнозування перебігу ішемічного інсульту. Також важливим виявляється визначення ролі маркера нейропластичності мозкової тканини - Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) – у відновленні рухових та когнітивних функцій в гострому періоді ІІ [247,248]. З метою удосконалення розуміння динаміки змін

рухових та когнітивних розладів в гострому періоді II в залежності від застосування сТЛТ та підтипу інсульту (атеротромботичний, кардіоемболічний), з'ясування ролі стану системи гемостазу та концентрації BDNF в крові в якості маркера відновлення даних розладів проведено представлене дисертаційне дослідження.

Було обстежено 69 пацієнтів із діагнозом ішемічного інсульту. Дана когорта пацієнтів була розподілена на 2 підгрупи: підгрупу 1а (48 пацієнтів, які отримували сТЛТ) та підгрупу 1б (21 пацієнт, які не отримували сТЛТ). Кожна з підгруп згідно оцінки за TOAST-критеріями була розподілена на 2 підгрупи: підгрупа з атеротромботичним інсультом (1аА, 1бА) та підгрупа з кардіоемболічним інсультом (1аК, 1бК). Окремо були обстежені 20 практично здорових пацієнтів без ознак судинної патології, які склали контрольну групу 2. Хворі на II були обстежені на 1 та 14 добу захворювання із застосуванням шкал NIHSS, mRS, Bartel ADL Index, MMSE із субшкалами; пацієнтам проведено дослідження показників коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу (АЧТЧ, ПЧ, ПТІ, ТЧ, МНВ, концентрація фібриногену та РФМК в крові; кількість тромбоцитів в крові, ступінь, швидкість, час агрегації тромбоцитів), визначення концентрації BDNF в крові.

На першому етапі вирішення поставленої мети був проведений аналіз динаміки неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS в групах пацієнтів із II в залежності від методу терапевтичного лікування та клінічного підтипу інсульту. При порівнянні ступеню неврологічного дефіциту в групах пацієнтів, які отримували сТЛТ і не підлягали її призначенню, на 1 добу інсульту встановлено вищий ступінь тяжкості за шкалою NIHSS у пацієнтів, які не отримували сТЛТ ( $9,29 \pm 2,04$  балів в групі без ТЛТ проти  $7,17 \pm 1,70$  балів в групі сТЛТ,  $p < 0,05$ ). Тяжкість інсульту за шкалою NIHSS у пацієнтів як при проведенні сТЛТ, так і з використанням виключно

базисної терапії зменшувалася до 14 доби після інсульту. При цьому у пацієнтів, яким була проведена сТЛТ, регрес неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS відбувався на більшу кількість балів ( $p < 0,05$ ). Достовірна позитивна динаміка неврологічного дефіциту у пацієнтів даної підгрупи може бути пояснена швидкою реперфузією під дією введеного рекомбінантного тканинного активатора плазміногену. Своєчасне відновлення кровотоку значно зменшує об'єм інфаркту, створює умови для максимального відновлення мозкової тканини, дає змогу мінімізувати розвиток неврологічного дефіциту та створити умови для його швидкого регресу [249,250].

У пацієнтів із АТІ та КЕІ, в лікуванні яких була застосована сТЛТ, тяжкість інсульту за шкалою NIHSS не відрізнялася на 1 та 14 добу після судинної катастрофи, достовірно зменшувалася до 14 доби в обох групах без статистично значущих відмінностей  $\Delta$ NIHSS між підгрупами, що свідчило про ефективність реперфузійної терапії.

Аналогічно, в підгрупах пацієнтів із АТІ та КЕІ, які не отримували сТЛТ, на 14 добу після судинної катастрофи встановлено зниження неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS без статистично значущих відмінностей  $\Delta$ NIHSS між підгрупами, що також свідчило про ефективність базисної терапії.

На наступному етапі нами проведено порівняння ступеню функціональної залежності за індексом Бартела (ІБ) та рівня порушення життєдіяльності за шкалою Ренкіна в групах пацієнтів із ІІ з метою встановлення особливостей динаміки даних показників при різних методах терапевтичного лікування та різних підтипах інсульту (АТІ, КЕІ). Було встановлено, що пацієнти, яким не проводили сТЛТ, в гострому періоді ІІ демонстрували більш виражену функціональну залежність за ІБ порівняно

з такими, котрим проводили сТЛТ, як на 1 добу ( $41,91 \pm 5,43$  бал в групі без ТЛТ проти  $65,63 \pm 2,84$  балів в групі сТЛТ,  $p < 0,05$ ), так і на 14 добу після інсульту ( $61,10 \pm 5,34$  бал в групі без ТЛТ проти  $86,01 \pm 2,46$  балів в групі сТЛТ,  $p < 0,05$ ). В обох групах пацієнтів незалежно від застосування сТЛТ на 14 добу після перенесеного інсульту відмічено достовірне зниження функціональної залежності та рівня порушення життєдіяльності за ІБ та mRS. Потрібно підкреслити, що статистично значущих відмінностей значень за mRS в групах 1а та 1б не виявлено.

В групі пацієнтів, які отримували сТЛТ, встановлено статистично значуще зниження функціональної залежності на 14 добу за ІБ як при АТІ ( $80,63 \pm 2,56$  балів на 14 добу проти  $65,94 \pm 3,15$  балів на 1 добу,  $p < 0,05$ ), так і при КЕІ ( $78,75 \pm 5,43$  балів на 14 добу проти  $65,11 \pm 5,92$  балів на 1 добу,  $p < 0,05$ ). Поряд із цим виявлено, що на 1 та 14 добу пацієнти із різними підтипами ІІ не мали достовірних відмінностей за ІБ. При АТІ та КЕІ на 14 добу після інсульту встановили статистично значущі позитивні зміни рівню порушення життєдіяльності за mRS із достовірним переважанням у групі з АТІ.

В групі пацієнтів, які не отримували сТЛТ, також виявлено статистично значуще зниження функціональної залежності на 14 добу після інсульту в обох групах пацієнтів. Так, за ІБ встановлена позитивна динаміка відновлення повсякденної активності :  $68,44 \pm 6,67$  балів на 14 добу проти  $43,75 \pm 6,45$  балів на 1 добу у групі з АТІ ( $p < 0,05$ ),  $67,01 \pm 8,07$  балів на 14 добу проти  $36,0 \pm 10,42$  балів на 1 добу у групі з КЕІ ( $p < 0,05$ ). Були відсутні статистично значущі відмінного показників функціональної залежності (за ІБ) та рівня порушення життєдіяльності (за mRS) між групами з АТІ та КЕІ як на 1, так і на 14 добу гострого періоду ІІ. Вірогідної динаміки рівня порушення життєдіяльності за mRS на 14 добу після ІІ не було виявлено як при АТІ, так і при КЕІ.

Наступним завданням дослідження було порівняння динаміки розладів когнітивних функцій у гострому періоді II залежно від методу медикаментозної терапії та підтипу інсульту.

На 1 добу II в групі пацієнтів, які отримували сТЛТ (група 1а), виявлено достовірне зниження балу за субшкалами MMSE «орієнтація в часі», «увага і рахунок», «сприйняття і пам'ять» та загального балу MMSE порівняно з контрольною групою. В групі пацієнтів, які не отримували сТЛТ (група 1б), порівняно з контрольною групою встановлено статистично значуще зниження балу за субшкалами «запам'ятовування», «увага і рахунок», «сприйняття і пам'ять», загального балу MMSE. На 14 добу після інсульту при порівнянні з контрольною групою визначено в групі 1а – достовірне зниження балу за 1 субшкалою («увага і рахунок») та загального балу MMSE; в групі 1б – зниження балу за 3 субшкалами («увага і рахунок», «сприйняття і пам'ять», «мова і праксис») та загального балу MMSE. Аналіз динаміки змін когнітивних функцій з 1 до 14 доби гострого періоду II дозволив заключити, що у групі пацієнтів, яким проводили сТЛТ, встановлено достовірне зростання середнього загального балу MMSE, балу за субшкалами «запам'ятовування» та «сприйняття і пам'ять», в групі 1б – зростання балу за субшкалою «запам'ятовування». Поряд із цим, аналіз динаміки змін ступеню когнітивних розладів дозволив встановити на 14 добу судинної катастрофи у групі 1а достовірне збільшення частки пацієнтів без порушення когнітивних функцій, при цьому достовірних змін динаміки ступеню когнітивних розладів у групі 1б не виявлено.

У підгрупах пацієнтів із АТІ та КЕІ, які отримували сТЛТ, відмічено нижчий бал за субшкалами «увага і рахунок», «сприйняття і пам'ять» та нижчий загальний бал MMSE порівняно з контрольною групою як на 1 добу, так і на 14 добу гострого періоду II. У гострому періоді II на фоні проведення сТЛТ встановлено при АТІ достовірне зниження балу за

субшкалою «запам'ятовування» та загального балу MMSE, при KEI – зниження балу за субшкалою «орієнтація в часі». Статистично значущих змін динаміки загального балу MMSE ( $\Delta$ MMSE) та розподілу ступенів тяжкості порушення когнітивних функцій у гострому періоді при порівнянні груп із АТІ та KEI на фоні проведення сТЛТ не виявлено.

У обох підгрупах пацієнтів із АТІ та KEI, які не отримували сТЛТ, також відбувалося достовірне зниження балу MMSE на 1 та 14 добу інсульту порівняно з контрольною групою. Поряд з цим на 1 добу порівняно з контрольною групою при АТІ у пацієнтів спостерігали зниження кількості балів за шкалами «запам'ятовування» та «увага і рахунок»; при KEI - за субшкалами «мова і праксис» та «увага і рахунок». На 14 добу у підгрупі з АТІ порівняно з контрольною групою були нижчими бали за субшкалами «увага і рахунок» і «сприйняття та пам'ять», в групі KEI – за субшкалою «мова і праксис». Позитивної динаміки відновлення когнітивних функцій у пацієнтів, що не отримували сТЛТ, при обох підтипах ІІ (АТІ та KEI) на 14 добу після судинної катастрофи не встановлено. Також не було виявлено достовірних відмінностей динаміки загального балу MMSE ( $\Delta$ MMSE) між підгрупами АТІ та KEI.

Наступним кроком дисертаційного дослідження була оцінка концентрації BDNF в крові в гострому періоді ІІ з урахуванням методу медикаментозного лікування та визначення його прогностичного значення відносно відновлення когнітивних функцій. У ході статистичного аналізу було виявлено, що у групі 1а та 1б концентрація BDNF в плазмі крові на 1 добу була статистично значуще нижчою порівняно з показником у контрольній групі ( $p < 0,001$  та  $p < 0,025$  відповідно). На 14 добу після інсульту концентрація BDNF в крові також була достовірно нижчою порівняно з контрольною групою в групах 1а та 1б ( $p = 0,004$  та  $p = 0,026$  відповідно). Між концентрацією BDNF в крові у групах 1а та 1б не було

встановлено достовірної різниці як на 1 ( $p=0,114$ ), так і на 14 добу ( $p=0,516$ ) після інсульту. Поряд із цим не виявлено статистично значущої динаміки концентрації BDNF протягом перших 14 діб II як у групі 1a ( $p=0,301$ ), так і в групі 1б ( $p=0,113$ ). Зворотнім методом Вальда було відібрано 2 факторні ознаки, що мають статистично значущий вплив на когнітивні функції: концентрація BDNF на 1 добу (X1) та атеротромботичний підтип ішемічного інсульту (X2). Продемонстровано, що зростання рівня BDNF призводить до зменшення ризику когнітивних порушень (ВШ=0,98, 95% ДІ 0,98-0,99,  $p=0,010$ ), а також АТІ (ВШ=10,48, 95% ДІ 1,53-71,69,  $p=0,017$ ).

Визначення прогностичної значимості концентрації BDNF проводили шляхом ROC-аналізу концентрації в плазмі крові відносно наявності когнітивних порушень на 14 добу. Вибір оптимального граничного значення тесту проводили за методом розрахунку Youden Index. Оптимальна межа прийняття рішення склала  $P_{гр.}=388,19$  пг/мл на 1 добу інсульту: для  $P_{(пацієнта)} \geq P_{гр.}$  - можна прогнозувати відсутність когнітивних розладів, для  $P_{(пацієнта)} < P_{гр.}$  - можна прогнозувати ризик когнітивних розладів. Обраний поріг прийняття рішень визначав значення чутливості на рівні 77,6%, специфічність – 75,0%, точність – 70,5%.

Таким чином нами встановлено, що у пацієнтів з атеротромботичним підтипом II незалежно від методу терапії вищий ризик розвитку когнітивних порушень в гострому періоді. При цьому встановлено, що рівень BDNF в плазмі крові пацієнта з II на 1 добу нижче 388,19 пг/мл може бути прогностичним фактором розвитку когнітивних розладів у перші 14 діб гострого періоду.

Останнім кроком дисертаційного дослідження було визначення особливостей стану та динаміки показників системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу в гострому періоді II в залежності від

методу медикаментозного лікування та підтипу інсульту; визначення прогностичної ролі стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій при ІІ.

На 1 добу ІІ у пацієнтів, які отримували сТЛТ, встановлено достовірне зростання концентрації фібриногену та РФМК у крові порівняно з контрольною групою; у пацієнтів, які не отримували сТЛТ, - достовірне підвищення концентрації РФМК в крові порівняно з контрольною групою. На 14 добу після перенесеного ішемічного інсульту у обох групах пацієнтів було виявлено підвищення АЧТЧ, концентрації фібриногену та РФМК в крові порівняно з контрольною групою. На 14 добу після ІІ у пацієнтів, яким була проведена сТЛТ, встановлено достовірне зростання ТЧ, АЧТЧ та зниження концентрації РФМК в крові, що свідчило про тенденцію до нормалізації коагуляції та зниження ризику розвитку ДВЗ-синдрому. В групі пацієнтів, в лікуванні яких була застосована базисна терапія, на 14 день після інсульту спостерігали зростання АЧТЧ та концентрації РФМК, що свідчило про ризик розвитку ДВЗ-синдрому. Не було встановлено достовірних змін агрегаційних властивостей тромбоцитів між групами з різними типами медикаментозної терапії.

З метою визначення ролі підтипу ішемічного інсульту у змінах в системі гемостазу в групі пацієнтів, які отримували сТЛТ, нами проведено порівняння гемостазіологічних показників в підгрупах пацієнтів із АТІ та КЕІ. Так, на 1 добу ІІ у пацієнтів із АТІ встановлено достовірне зростання концентрації фібриногену та РФМК в крові порівняно з контрольною групою; у пацієнтів із КЕІ – достовірне підвищення концентрації РФМК в крові порівняно з контрольною групою. Через 14 діб після проведення сТЛТ у пацієнтів з АТІ та КЕІ порівняно з контрольною групою спостерігали статистично значуще підвищення АЧТЧ, концентрації фібриногену та концентрації РФМК в крові. При цьому, концентрація РФМК при



атеротромботичному підтипі II була достовірно вищою порівняно з показником у групі пацієнтів із КЕІ. При порівнянні динаміки змін показників системи гемостазу в підгрупах пацієнтів із АТІ та КЕІ встановлено в групі пацієнтів із КЕІ достовірне зростання тромбінового часу та зниження концентрації РФМК в крові на 14 добу після II; достовірних змін показників коагулограми на 14 добу при АТІ не виявлено. Отримані результати свідчать про більш позитивну динаміку показників коагуляційного гемостазу при КЕІ порівняно з АТІ щодо розвитку ДВЗ-синдрому. При порівнянні показників системи гемостазу у пацієнтів, які не отримували сТЛТ, встановлено на 1 добу II статистично значуще зростання концентрації РФМК в крові при обох його підтипах (АТІ та КЕІ) порівняно з контрольною групою. На 14 добу після інсульту визначено зростання АЧТЧ, концентрації фібриногену та РФМК в крові в групі пацієнтів із АТІ; зростання концентрації фібриногену та РФМК в крові пацієнтів із КЕІ порівняно з показниками в контрольній групі. При цьому, концентрація РФМК в крові пацієнтів із АТІ була достовірно вищою порівняно з показником у пацієнтів із КЕІ. Порівняння динаміки показників коагулограми між 1 та 14 добою судинної катастрофи дозволило виявити подовження АЧТЧ, зростання концентрації РФМК у групі пацієнтів із АТІ та відсутність достовірних змін показників коагулограми у групі пацієнтів із КЕІ. Таким чином, розвиток II супроводжувався реакціями гіперкоагуляції з боку коагуляційної ланки гемостазу без статистично значущих змін показників мікроциркуляторного гемостазу. Зростання концентрації РФМК на 14 день в крові пацієнтів із АТІ не залежало від обраного методу медикаментозного лікування і свідчило про загрозу розвитку ДВЗ-синдрому.

Для оцінки зв'язків показників системи гемостазу та показників, що характеризують неврологічний дефіцит (бал за NIHSS), ступінь

функціональної залежності (ІБ), рівень порушення життєдіяльності (бал за mRS) та когнітивні функції (бал за шкалою MMSE, концентрація BDNF в крові), а також з метою визначення прогностичної ролі стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій в гострому періоді II був проведений кореляційний аналіз із використанням критерію Пірсона [239]. Найбільш вагоме значення серед показників коагуляційного гемостазу продемонстрували концентрація РФМК, концентрація фібриногену та АЧТЧ; з боку мікроциркуляторно гемостазу – час агрегації тромбоцитів.

Основними прогностичними показниками стану системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу для відновлення неврологічного дефіциту у перші 14 днів гострого періоду II визначено концентрацію фібриногену ( $r=-0,368$ ,  $p=0,026$ ), тромбіновий час ( $r=-0,244$ ,  $p=0,043$ ), ступінь агрегації тромбоцитів ( $r=+0,294$ ,  $p=0,042$ ); для ступеню функціональної залежності – концентрація фібриногену ( $r=-0,409$ ,  $p=0,008$ ), АЧТЧ ( $r=+0,406$ ,  $p=0,004$ ), ступінь агрегації тромбоцитів ( $r=-0,312$ ,  $p=0,031$ ); для нормалізації концентрації BDNF в крові – час агрегації тромбоцитів ( $r=-0,381$ ,  $p=0,028$ ), для когнітивних функцій – концентрація РФМК в крові ( $r=-0,473$ ,  $p=0,009$ ).

Отримані дані щодо стану системи гемостазу при ішемічному інсульті можуть бути використані для попередження його ускладнень в гострому періоді (гіперкоагуляція, ДВЗ-синдром). Результати проведеного дисертаційного дослідження дають можливість прогнозувати динаміку відновлення рухових та когнітивних функцій з залежності від стану системи гемостазу, застосування сТЛТ та підтипу інсульту; використовувати рівень BDNF в крові на першу добу інсульту в якості маркера когнітивної дисфункції на 14 добу після судинної катастрофи, а також для корекції реабілітаційних програм на етапі гострого періоду ішемічного інсульту.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення науковій задачі, яка полягає в удосконаленні прогнозування перебігу ІІ в гострому періоді шляхом уточнення ролі системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій при різних підтипах ІІ із урахуванням методу медикаментозного лікування.

2. У пацієнтів із ІІ, які не підлягали проведенню сТЛТ, на 1 добу інсульту встановлено вищий ступінь неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS ( $9,29 \pm 2,04$  балів в групі без сТЛТ проти  $7,17 \pm 1,70$  балів в групі сТЛТ,  $p < 0,05$ ). На 14 добу гострого періоду ІІ в обох групах медикаментозної терапії (із використанням сТЛТ, без використання сТЛТ) визначено зниження неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS та ступеню функціональної залежності за ІБ із достовірним переважанням при проведенні сТЛТ при обох підтипах ІІ. Підтип інсульту (атеротромботичний, кардіоеMBOLІчний) суттєво не впливав на динаміку відновлення неврологічного дефіциту та активності повсякденного життя при різних методах медикаментозного лікування.

3. На 1 та 14 добу гострого періоду ІІ в обох групах медикаментозного лікування доведено достовірне зниження загального балу MMSE та балу за субшкалою «увага і рахунок» порівняно з контрольною групою. На 14 добу при застосуванні сТЛТ визначено збільшення частки пацієнтів без когнітивних розладів, зростання балу MMSE, балів за субшкалами «запам'ятовування» та «сприйняття і пам'ять», а без сТЛТ – встановлено виключно зростання балу за субшкалою «запам'ятовування» без статистично значущих змін загального балу MMSE. Підтип інсульту (атеротромботичний, кардіоеMBOLІчний) не

впливав на динаміку відновлення когнітивних функцій при різних методах медикаментозного лікування.

4. На 1 добу II в обох групах медикаментозного лікування концентрація BDNF в крові була достовірно нижчою порівняно з показником у контрольній групі (202,20 (143,17-298,85) нг/мл у групі сТЛТ, 257,90 (215,56-349,03) нг/мл у групі без сТЛТ проти 682,19 (523,76-1161,71) нг/мл у контрольній групі,  $p < 0,05$ ). Встановлено, що АТІ та концентрація BDNF на 1 добу нижче 388,18 пг/мл є прогностичним фактором розвитку когнітивних розладів у перші 14 діб гострого періоду II незалежно від типу медикаментозної терапії.

5. У дебюті II у пацієнтів виявлено активацію коагуляційного гемостазу у групі сТЛТ – зростання концентрацій фібриногену та РФМК в крові, в групі без сТЛТ – зростання концентрації РФМК порівняно з контрольною групою. На 14 добу гострого періоду II в обох групах порівняно з контрольною групою встановлено зростання концентрації фібриногену та РФМК при подовженні АЧТЧ. Динаміка показників коагулограми свідчила про зростання АЧТЧ, ТЧ та зниження концентрації РФМК в крові у групі сТЛТ (нормалізація стану коагуляційного гемостазу та зниження ризику розвитку ДВЗ синдрому); у групі без застосування сТЛТ залишався ризик розвитку ДВЗ синдрому (зростання концентрації РФМК в крові та АЧТЧ). У гострому періоді атеротромботичного інсульту на 14 добу зростала концентрація РФМК порівняно з кардіоемболічним інсультом при обох методах лікування. Стан мікроциркуляторного гемостазу не залежав від методу лікування та підтипу інсульту.

6. Основними прогностичними показниками стану системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу для відновлення неврологічного дефіциту у перші 14 днів гострого періоду II визначено концентрацію фібриногену ( $r = -0,368$ ,  $p = 0,026$ ), тромбіновий час ( $r = -0,244$ ,  $p = 0,043$ ), ступінь агрегації тромбоцитів ( $r = +0,294$ ,  $p = 0,042$ ); ступеню

функціональної залежності – концентрація фібриногену ( $r=-0,409$ ,  $p=0,008$ ), АЧТЧ ( $r=+0,406$ ,  $p=0,004$ ), ступінь агрегації тромбоцитів ( $r=-0,312$ ,  $p=0,031$ ); для нормалізації концентрації BDNF в крові – час агрегації тромбоцитів ( $r=-0,381$ ,  $p=0,028$ ), для когнітивних функцій – концентрація РФМК в крові ( $r=-0,473$ ,  $p=0,009$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Актуальними для прогнозу рухових та когнітивних розладів у гострому періоді ішемічного інсульту, незалежно від методу медикаментозної терапії та підтипу інсульту, є моніторинг неврологічного дефіциту, функціональної залежності, когнітивного статусу, концентрації BDNF в крові та стану коагуляційного і мікроциркуляторного гемостазу.

2. Враховуючи встановлені зв'язки показників стану системи гемостазу зі ступенем неврологічного дефіциту та функціональної залежності у гострому періоді ішемічного інсульту, рекомендовано визначати концентрацію фібриногену, тромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, ступінь агрегації тромбоцитів для прогнозування динаміки рухових розладів.

3. При обстеженні пацієнтів із II з метою визначення ступеню когнітивної дисфункції рекомендовано оцінювати не лише загальний бал MMSE, а й бали за субшкалами «увага і рахунок», «запам'ятовування», «сприйняття та пам'ять» без урахування підтипу ішемічного інсульту.

4. Аналіз концентрації розчинних фібрин – мономерних комплексів в крові на 1 добу ішемічного інсульту сприяє прогнозуванню розладів когнітивних функцій на 14 добу ішемічного інсульту.

5. Впровадження оцінки концентрації BDNF в крові на 1 добу ішемічного інсульту у закладах охорони здоров'я дозволить виділити групу ризику більш виражених когнітивних розладів на 14 добу та ремоделювати програму ранньої реабілітації пацієнтів. Пороговим значенням для виявлення когнітивної дисфункції на 14 добу після ішемічного інсульту встановлено концентрацію BDNF на 1 добу  $388,18 \cdot 10^{-9}$  г/л.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті [Інтернет]. Наказ МОЗ України від 03.08.2012, № 602. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0602282-12#Text>
2. Поліщук МЄ, Щеглов ДВ, Гончарук ОМ, Мамонова МЮ, Конотопчик СВ. Сучасний стан та перспективи лікування інсультів в Україні. Ендоваскулярна нейро рентгенохірургія. 2017;4:14-22.
3. Зозуля ІС, Головченко ЮІ, Зозуля АІ, Онопрієнко ОП, Волосовець АО. Основні принципи діагностики, формування діагнозу, лікування та профілактики мозкового інсульту. Укр. мед. часопис. 2015;5:34-8.
4. Iemolo F, Sanzaro E, Duro G, Giordano A, Paciaroni M. The prognostic value of biomarkers in stroke. *Immun Ageing*. 2016 May 31;13:19. doi: 10.1186/s12979-016-0074-z.
5. Bielewicz JE, Kurzepa J, Kamieniak P, Daniluk B, Szczepańska-Szerej A, Rejdak K. Clinical and biochemical predictors of late-outcome in patients after ischemic stroke. *Ann Agric Environ Med*. 2020;27(2):290-4. <https://doi.org/10.26444/aaem/105927>
6. Brenner DA, Alberts MJ, Amarenco P. Clinical genetic issues in stroke. *Handb Clin Neurol*. 2009;92:355-72. doi: 10.1016/S0072-9752(08)01918-0. PMID: 18790284.
7. Gomez CR, Schneck MJ, Biller J. Recent advances in the management of transient ischemic attacks. *F1000Res*. 2017 Oct 26;6:1893. doi: 10.12688/f1000research.12358.1.
8. Goldobin VV, Klocheva EG, Sirotkina OV, Vavilova TV, Laskovets AB. Clinical manifestations and parameters of platelet hemostasis in patients with atherothrombotic stroke. *Bull St-P U. Medicine*. 2012;4:76-81.

9. Donkel SJ, Benaddi B, Dippel DWJ, Ten Cate H, de Maat MPM. Prognostic Hemostasis Biomarkers in Acute Ischemic Stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Mar;39(3):360-372. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312102.
10. Шандюж В. Клінічні прояви та особливості перебігу кардіоемболічного інсульту у хворих з порушеннями системи фібринолізу. *УНММЖ.* 2013;4(76):53-7.
11. The World Health Organization. Rehabilitation 2030: a call for action [Internet]. 2017, accessed 24 April 2018 [cited 2020, June 9]. Available from: <https://www.who.int/disabilities/care/rehab-2030/en/>
12. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization.* 2016;94:634-4A.
13. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al.; European Stroke Organisation, 2018. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *European Stroke J.* 2018;3(4):309-36.
14. World Stroke Organization Launches Strategy to Cut Stroke in Half [Internet]. Posted on: IJS. 2019 October 28 [cited 2020, June 9]. Available from: <https://worldstrokeorganization.blogspot.com/2019/10/world-stroke-organization-launches.html>
15. Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2019;119(8. Vyp. 2):95-100.
16. Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: assessing the past, the present, and envisioning the future. *Int J Stroke.* 2019;14(3):223-37.
17. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* Published: March 11, 2019. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)



18. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018 Apr;38(2):208-11.
19. Meschia JF, Bushnell CI, Albaladejo BB, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Dec;45(12):3754-832.
20. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті [Інтернет]. Наказ від 3 серпня 2012 р. № 602; Редакція від 15 січня 2014 р. № 34. Доступно: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/MOZ16323.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ16323.html)
21. Ischemic Stroke (B 2.3.1). In: World Stroke Organization. Global Stroke Fact Sheet [Internet]. Geneva: WSO; 2016. p. 5-6 [cited 2020, June 9]. Available from: [https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO\\_Global\\_Stroke\\_Fact\\_Sheet.pdf](https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf)
22. Зозуля ІС, Волосовець АО. Фактори ризику лакунарних ішемічних мозкових інсультів. *ІНЖ.* 2016;2(80):19-24.
23. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЄС. Фактори, що впливають на ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією/тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Ukr J Cardiology.* 2018;25(1):45-53.
24. United Nations; Department of Economic and Social Affairs; Population Division. World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430) [Internet]. New York: United Nations; 2019 [cited 2020, June 9]. Available from: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>

25. Яновська СЯ. Артеріальна гіпертензія та ішемічний інсульт у фокусі медичної психології. Психологічні науки: проблеми і здобутки. 2019; Вип 1-2 (13-14):502-38.
26. Копко ІЄ, Пукшин АВ. Проблема епідеміології поширеності захворювання мозкового інсульту серед осіб молодого віку. В: Modern directions of scientific research development: The 12 th International scientific and practical conference, 2022 May 18-20. BoScience Publisher, Chicago, USA; 2022. p. 39.
27. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, Jolink WMT, Klijn CJM, de Leeuw FE. Association of Stroke Among Adults Aged 18 to 49 Years With Long-term Mortality. JAMA. 2019 Jun 4;321(21):2113-23.
28. План дій боротьби з інсультом у Європі на 2018-2030 роки. Судинні захворювання головного мозку. 2019;1:4-32.
29. Зозуля ІС. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. Укр. мед. часопис. 2011;5(85), IX-X:38-41.
30. Віничук СМ, Фартушна ОЮ. Епідеміологія транзиторних ішемічних атак у структурі гострих порушень мозкового кровообігу в Україні та інших країнах. INJ. 2017;5(91):105-11.
31. Гирявець МВ, Пулик ОР. Психоемоційні та рухові розлади після півкульного ішемічного інсульту. Україна. Здоров'я нації. 2019;3(6):102-6.
32. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, van Veluw SJ, Biffi A, Duering M, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. Circ Res. 2022 Apr 15;130(8):1252-71.
33. Дельва МЮ. Особливості когнітивного статусу у пацієнтів з транзиторними ішемічними атаками та малими інсультами. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2:108-11.

34. Westendorp WF, Dames C, Nederkoorn PJ, Meisel A. Immunodepression, Infections, and Functional Outcome in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2022 May;53(5):1438-48.
35. Aggarwal A, Wright ZA, Huang FC, Patton JL. Post-stroke motor deficits are most evident at frequencies near 125 Hz in EMG multivariate probability distributions. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2019 Jul;2019:5229-32.
36. Shen HY, Lin JY, Chen CC, Lee HF, Chao H, Lieu FK, et al. Evaluation of post-stroke spasticity from the subacute to chronic stages: A clinical and neurophysiologic study of motoneuron pool excitability. *Chin J Physiol*. 2022 May-Jun;65(3):109-16. doi: 10.4103/0304-4920.348359.
37. Hoffman H. Treating Hemiplegia and Hemiparesis After Stroke [Internet]. Wednesday, 2019 Feb 27th, Saebo [cited 2020 June 9]. Available from: <https://www.saebo.com/blog/hemiplegia-hemiparesis-stroke-treatment/>
38. Alouche S. Hemiplegic shoulder pain affects ipsilesional aiming movements after stroke: a cross-sectional study. *Physiother Theory Pract*. 2022 Sep 4:1-12. doi: [10.1080/09593985.2022.2118004](https://doi.org/10.1080/09593985.2022.2118004).
39. Coletti RH. The ischemic model of chronic muscle spasm and pain. *Eur J Transl Myol*. 2022 Jan 18;32(1):10323.
40. He S, Chen Q, Jing Z, Gu L, Luo K. Avellis syndrome with ipsilateral prosopalgia, glossopharyngeal neuralgia, and central post-stroke pain: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 30;101(39):e30669.
41. Gurba KN, Chaudhry R, Haroutounian S. Central Neuropathic Pain Syndromes: Current and Emerging Pharmacological Strategies. *CNS Drugs*. 2022 May;36(5):483-516. doi: [10.1007/s40263-022-00914-4](https://doi.org/10.1007/s40263-022-00914-4).
42. Pain after stroke. Stroke Association 2017. Version 2. Published November 20. To be reviewed: September 2020 [Internet]. Item code: A01F30 [cited

2020 June 9]. Available from: [https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/pain\\_after\\_stroke.pdf](https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/pain_after_stroke.pdf)

43. Sun W, Ji G, Lu L, Sun J, Guo H, Yao Y, Gao S, Li J, Chen J, Song B. Tuina for shoulder pain after stroke: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 18;101(46):e31828. doi: [10.1097/MD.00000000000031828](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031828).
44. Dydyk AM, Munakomi S. Thalamic Pain Syndrome. 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
45. Rost NS, Meschia JF, Gottesman R, Wruck L, Helmer K, Greenberg SM; DISCOVERY Investigators. Cognitive Impairment and Dementia After Stroke: Design and Rationale for the DISCOVERY Study. *Stroke*. 2021 Aug;52(8):e499-e516. doi: [10.1161/STROKEAHA.120.031611](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031611).
46. Fang Q. Clinical characteristics of cognitive impairment and its related risk factors in post-stroke epilepsy. *Epileptic Disord*. 2022 Aug 1;24(4):677-686.
47. Пурденко ТЙ. Проблема когнітивних розладів у неврологічній практиці (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2014;4(72);216-21.
48. Morrison HW, White MM, Rothers JL, Taylor-Piliae RE. Examining the Associations between Post-Stroke Cognitive Function and Common Comorbid Conditions among Stroke Survivors. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 18;19(20):13445. doi: [10.3390/ijerph192013445](https://doi.org/10.3390/ijerph192013445).
49. Sun J-H, Tan L, Yu J-T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014 Aug;2(8):80.
50. Пушко ОО, Литвиненко НВ. Півкульовий ішемічний інсульт: латералізація вогнища та особливості нейрокогнітивних порушень у гострому періоді. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. 2020;Вип. 1-2(8):84.

51. Zheng F, Yan L, Zhong B, Yang Z, Xie W. Progression of cognitive decline before and after incident stroke. *Neurology*. 2019 Jul 2;93(1):e20-e28. doi: 10.1212/WNL.0000000000007716.
52. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, Wadley VG. Trajectory of Cognitive Decline After Incident Stroke. *JAMA*. 2015 Jul 7;314(1):41-51. doi: 10.1001/jama.2015.6968.
53. Wang HE, Kabeto MM, Gray M, Wadley VG, Muntner P, Judd SE, et al. Trajectory of Cognitive Decline After Sepsis. *Crit Care Med*. 2021 Jul 1;49(7):1083-1094. doi: 10.1097/CCM.0000000000004897.
54. Levine DA, Wadley VG, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Risk Factors for Poststroke Cognitive Decline: The REGARDS Study (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke). *Stroke*. 2018 Apr;49(4):987-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018529.
55. Kaddumukasa MN, Kaddumukasa M, Katabira E, Sewankambo N, Namujju LD, Goldstein LB. Prevalence and Predictors of Post-stroke Cognitive Impairment among Stroke Survivors in Uganda. *Res Sq*. 2023 Jan 16:rs.3.rs-2456615. doi: 10.21203/rs.3.rs-2456615/v1.
56. Boutros CF, Khazaal W, Taliani M, Sadier NS, Salameh P, Hosseini H. Factors associated with cognitive impairment at 3, 6, and 12 months after the first stroke among Lebanese survivors. *Brain Behav*. 2023 Jan;13(1):e2837. doi: 10.1002/brb3.2837.
57. Levine DA, Galecki AT, Morgenstern LB, Zahuranec DB, Langa KM, Kabeto MU, et al. Preexisting Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Receipt of Treatments for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):2134-42.
58. Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc*. 2014 Oct;89(10):1452-9. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.06.019.

59. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014 Mar;275(3):214-28. doi: 10.1111/joim.12190.
60. Quinn TJ, Richard E, Teuschl Y, Gattringer T, Hafdi M, O'Brien JT, et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment. *Eur Stroke J*. 2021 Sep;6(3):I-XXXVIII. doi: 10.1177/23969873211042192..
61. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2016;1862(5):915-25.
62. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss WD, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, et al. Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Med*. 2017 Jan 18;15(1):11. doi: 10.1186/s12916-017-0779-7.
63. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Nov. Report No.: 14-05198-EF-1.
64. Zhao L, Biesbroek JM, Shi L, Liu W, Kuijf HJ, Chu WW, et al. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: A multivariate lesion-symptom mapping study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Aug;38(8):1299-1311.
65. Ballard C, Rowan E, Stephens S, Kalaria R, Kenny RA. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2440-4. doi: 10.1161/01.STR.0000089923.29724.CE.

66. Droś J, Klimkowicz-Mrowiec A. Current view on post-stroke dementia. *Psychogeriatrics*. 2021 May;21(3):407-417. doi: 10.1111/psyg.12666.
67. Datta A, Sarmah D, Kalia K, Borah A, Wang X, Dave KR, et al. Advances in Studies on Stroke-Induced Secondary Neurodegeneration (SND) and Its Treatment. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(13):1154-1168. doi: 10.2174/1568026620666200416090820.
68. Zukic S, Sinanovic O, Zonic L. Two year outcomes of poststroke writing and reading disorders. *Appl Neuropsychol Adult*. 2018 Sep-Oct;25(5):395-399. doi: 10.1080/23279095.2017.1320285.
69. Міщенко ТС, Міщенко ВН, Здесенко ІВ, Нікішкова ІН. Клінічні аспекти постінсультних когнітивних порушень. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2015;7:35-41.
70. Putilina MV. Anxiety-depressive disorders and stroke: possible etiopathogenetic correlations. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2014;114(6):86-92.
71. Broussy S, Rouanet F, Lesaine E, Domecq S, Kret M, Maugeais M, et al. Post-stroke pathway analysis and link with one year sequelae in a French cohort of stroke patients: the PAPASePA protocol study. *BMC Health Serv Res*. 2019 Oct 29;19(1):770. doi: 10.1186/s12913-019-4522-2.
72. Alajbegovic A, Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic S, Nakicevic A, Todorovic L, Tiric-Campara M. Post-stroke depression. *Med Arch*. 2014 Feb;68(1):47-50.
73. Douven E, Köhler S, Rodriguez MMF, Staals J, Verhey FRJ, Aalten P. Imaging Markers of Post-Stroke Depression and Apathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2017; 27(3): 202-19.
74. Kapoor A, Scott C, Lanctot KL, Herrmann N, Murray BJ, Thorpe KE, et al. Symptoms of depression and cognitive impairment in young adults after stroke/transient ischemic attack. *Psychiatry Res*. 2019 Sep;279:361-3.

75. Xu D, Wang YL, Wang KT, Wang Y, Dong XR, Tang J, et al. A Scientometrics Analysis and Visualization of Depressive Disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(6):766-86.
76. Haddad MM, Uswatte G, Taub E, Barghi A, Mark VW. Relation of depressive symptoms to outcome of CI movement therapy after stroke. *Rehabil Psychol*. 2017 Nov;62(4):509-515. doi: 10.1037/rep0000171.
77. Astuti P, Kusnanto K, Dwi Novitasari F. Depression and functional disability in stroke patients. *J Public Health Res*. 2020 Jul 2;9(2):1835. doi: 10.4081/jphr.2020.1835.
78. Roshan das Nair, Cogger H, Worthington E, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for memory deficits after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep;2016(9):CD002293.
79. Espiridion ED, Gupta J, Bshara A, Danssaert Z. Transient Global Amnesia in a 60-year-old female with Post-traumatic Stress Disorder. *Cureus*. 2019 Sep 28;11(9):e5792.
80. Romoli M, Tuna MA, McGurgan I, Li L, Giannandrea D, Eusebi P, et al. Long-Term Risk of Stroke After Transient Global Amnesia in Two Prospective Cohorts. *Stroke*. 2019 Sep;50(9):2555-7.
81. Kirshner HS. Transient Global Amnesia: Commentary on Trip Gabriel's First-Person Account. *Cogn Behav Neurol*. 2017 Mar;30(1):5-7. doi: 10.1097/WNN.0000000000000114.
82. Freitas-Andrade M, Raman-Nair J, Lacoste B. Structural and Functional Remodeling of the Brain Vasculature Following Stroke. *Front Physiol*. 2020 Aug 7;11:948. doi: 10.3389/fphys.2020.00948.
83. Guggisberg AG, Koch PJ, Hummel FC, Buetefisch CM. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation. *Clin Neurophysiol*. 2019 Jul;130(7):1098-1124. doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.004.



- 84.Schmidt K, Power MC, Ciarleglio A, Nadareishvili Z; IRIS Study Group. Post-stroke cognitive impairment and the risk of stroke recurrence and death in patients with insulin resistance. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Oct;31(10):106744. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106744.
- 85.Kim KY, Shin KY, Chang KA. Potential Biomarkers for Post-Stroke Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 6;23(2):602. doi: 10.3390/ijms23020602.
- 86.Sinanović O, Mrkonjić Z, Zukić S, Vidović M, Imamović K. Post-stroke Language Disorders. *Acta Clin Croat.* 2011 Mar;50(1):79-94.
- 87.Гудар'ян ЮІ. Особливості взаємозв'язків постінсультних когнітивних розладів з порушеннями в системі гемостазу, ліпідному та вуглеводному спектрі крові та артеріальній гіпертензії. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;18(1):39-46.
- 88.Juli C, Heryaman H, Arnengsih, Ang ET, Defi IR, Gamayani U, Atik N. The number of risk factors increases the recurrence events in ischemic stroke. *Eur J Med Res.* 2022 Aug 2;27(1):138. doi: 10.1186/s40001-022-00768-y.
- 89.Мельник ВС, Шандюк ВЮ, Соколова ЛІ, Савчук ОМ. Вплив порушень фібринолітичної ланки гомеостазу на динаміку когнітивного дефіциту в гострому періоді ішемічного інсульту. Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. 2013;4:87-92.
- 90.Мисула МС. Особливості метаболічних процесів у хворих після перенесеного ішемічного півкульного інсульту. Медична хімія. 2013;15(2):64-7.
- 91.Мельник ВС. Стан системи зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом з різним ступенем вираження неврологічного дефіциту. Український неврологічний журнал. 2015;3:22-5.
- 92.Литвиненко НВ, Мелашенко ГВ, Гапонюк АП. Диференційні підходи до діагностики різних патогенетичних варіантів ішемічних інсультів у

- гострий період. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013;Т. 13, Вип. 3(43):172-5.
- 93.Sfredel MD, Burada E, Cătălin B, Dinescu V, Târtea G, Iancău M, et al. Blood Coagulation Following an Acute Ischemic Stroke. *Curr Health Sci J*. 2018 Apr-Jun;44(2):118-121. doi: 10.12865/CHSJ.44.02.04.
- 94.Герасимчук ВР. Вплив стану про- та антиоксидантної систем на судинно-тромбоцитарну ланку гемостазу у хворих у ранній відновний період ішемічного інсульту. *Український неврологічний журнал*. 2016;(1):36-40.
- 95.Van Schie MC, de Maat MP, Isaacs A, van Duijn CM, Deckers JW, Dippel DWJ, et al. Variations in the von Willebrand factors gene is associated with von Willebrand factors levels and with the risk of cardiovascular disease. *Blood*. 2011;117(4): 1393-9.
- 96.Wieberdink RG, van Schie MC, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, de Maat MP, Leebeek FW, Breteler MM. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2151-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.586289.
- 97.Woodward M, Lowe GD, Campbell DJ, Colman S, Rumley A, Chalmers J, Neal BC, Patel A, Jenkins AJ, Kemp BE, MacMahon SW. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2143-7. doi: 10.1161/01.STR.0000181754.38408.4c.
- 98.Letunica N, Van Den Helm S, McCafferty C, Swaney E, Cai T, Attard C, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Proteomics in Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Haemost*. 2022 Jul;122(7):1076-1084. doi: 10.1055/a-1690-8897.
- 99.Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 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*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
100. Gontschar IA, Shishlo LM, Prudyvus IS, Banchkouskaya TJu. Koagulogramma's indicators – predictors of the progressing clinical course of the ischemic stroke. *Military Medicine. Original scientific publications*. 2015;2:26-28.
101. Siegler JE, Samai A, Albright KC, Boehme AK, Martin-Schild S. Factoring in Factor VIII With Acute Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Oct;21(7):597-602. doi: 10.1177/1076029615571630.
102. Ohara T, Farhoudi M, Bang OY, Koga M, Demchuk AM. The emerging value of serum D-dimer measurement in the work-up and management of ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2020 Feb;15(2):122-131. doi: 10.1177/1747493019876538.
103. Li G, Wang C, Wang S, Hao Y, Xiong Y, Zhao X. Clinical Significance and Dynamic Change of Coagulation Parameters in Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022 Jan-Dec;28:10760296221121287. doi: 10.1177/10760296221121287.
104. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1421-5. doi: 10.1161/01.STR.0000126890.63512.41.
105. van Os HJA, Wermer MJH, Rosendaal FR, Govers-Riemslog JW, Algra A, Siegerink BS. Intrinsic Coagulation Pathway, History of Headache, and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):2181-2186. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023124
106. Raksha N, Burlova-Vasylieva M, Torgalo E, Savchuk O. The appearance of molecules of prothrombin origin in blood upon development of

- atherothrombotic and cardioembolic ischemic stroke. *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv, series Biology*. 2014 Jan;3(68):57-60. doi:10.17721/1728\_2748.2014.68.57-60.
107. Катрій Т, Савчук О, Шандюк В, Мельник В. Характеристика протромбінового пулу пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт. *Вісник КНУ ім. Тараса Шевченка*. 2016;(2):53-7.
108. Кульматицький АВ. Особливості системи гемостазу в гострому періоді первинного ішемічного інсульту. *INJ*. 2014;3(65):28-32.
109. Мельник ВС, Хоменко МГ, Савченко ОО. Зрушення в системі гемостазу: фактори ризику та профілактика ішемічного інсульту. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2015;2:32-5.
110. Вакарчук ГВ, Пашковський ВМ, Сидорчук ЛП, Плегуча ОМ, Сидорчук РІ. Динаміка показників системного гомеостазу при ішемічному інсульті. *Український вісник психоневрології*. 2010;18(3):73.
111. Berge E, Friis P, Sandset PM. Hemostatic activation in acute ischemic stroke. *Thromb Res*. 2001;101:13-21.
112. Bustamante A, Díaz-Fernández B, Giralt D, Boned S, Pagola J, Molina CA, et al. Factor seven activating protease (FSAP) predicts response to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2016;11:646-55.
113. Tøndel BG, Morelli VM, Hansen JB, Braekkan SK. Risk factors and predictors for venous thromboembolism in people with ischemic stroke: A systematic review. *J Thromb Haemost*. 2022 Oct;20(10):2173-86. doi: 10.1111/jth.15813.
114. Rinde LB, Småbrekke B, Mathiesen EB, Løchen ML, Njølstad I, Hald EM, et al. Ischemic Stroke and Risk of Venous Thromboembolism in the General

- Population: The Tromsø Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Nov 7;5(11):e004311. doi: 10.1161/JAHA.116.004311
115. Liu LP, Zheng HG, Wang DZ, Wang YL, Hussain M, Sun HX, et al. Risk assessment of deep-vein thrombosis after acute stroke: a prospective study using clinical factors. *CNS Neurosci Ther.* 2014 May;20(5):403-10. doi: 10.1111/cns.12227.
116. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
117. Donkel SJ, Benaddi B, Dippel DWJ, Ten Cate H, de Maat MPM. Prognostic Hemostasis Biomarkers in Acute Ischemic Stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Mar;39(3):360-72. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312102.
118. Кульматицький АВ. Порівняльна характеристика системи гемостазу у гострий період первинного та повторного ішемічного інсульту. *Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія.* 2014;1(7):30-8.
119. Орос ММ, Грабар ВВ, Луць ВВ. Когнітивні та емоційні порушення в пацієнтів у ранній період після ішемічного інсульту. *The Journal of Neuroscience.* 2018;6(1): 65-8.
120. Пушко ОО, Литвиненко НВ. Характеристика кореляційних зв'язків когнітивних і психоемоційних порушень у пацієнтів у гострому періоді мозкового ішемічного інсульту в різних каротидних басейнах. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2020;Т. 20, Вип. 3(71):143-7.

121. Овчаренко М. Характеристика порушень мовлення у дорослих осіб після інсульту. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2022;89:22-7.
122. Дмитрук М, Рокошевська В. Діагностика та визначення основних рухових порушень патерну ходьби у осіб після перенесеного мозкового інсульту. *Вісник Прикарпатського університету*. 2019;34:153-60.
123. McLellan DL. Introduction to rehabilitation. In: *The Handbook of rehabilitation studies*. McLellan DL, Wilson B, editors. Cambridge: Cambridge University Press; 1997. p. 1-21.
124. Tian J, Wang Y, Guo L, Li S. Association of Income with Post-Stroke Cognition and the Underlying Neuroanatomical Mechanism. *Brain Sci*. 2023 Feb 20;13(2):363. doi: 10.3390/brainsci13020363..
125. Talozzi L, Forkel SJ, Pacella V, Nozais V, Allart E, Piscicelli C, et al. Latent disconnectome prediction of long-term cognitive-behavioural symptoms in stroke. *Brain*. 2023 Mar 16:awad013. doi: 10.1093/brain/awad013.
126. Droś J, Kowalska K, Pasińska P, Klimkowicz-Mrowiec A. Transient cognitive impairment in the acute phase of stroke - prevalence, risk factors and influence on long-term prognosis in population of patients with stroke (research study - part of the PROPOLIS study). *BMC Neurol*. 2023 Feb 17;23(1):75. doi: 10.1186/s12883-023-03120-x.
127. van Almenkerk S, Smalbrugge M, Depla MF, Eefsting JA, Hertogh CM. What predicts a poor outcome in older stroke survivors? A systematic review of the literature. *Disabil Rehabil*. 2013 Oct;35(21):1774-82. doi: 10.3109/09638288.2012.756941.
128. Stolwyk RJ, Low T, Gooden JR, Lawson DW, O'Connell EL, Thrift AG, et al. A longitudinal examination of the frequency and correlates of self-

- reported neurobehavioural disability following stroke. *Disabil Rehabil.* 2022 Jun;44(12):2823-31. doi: 10.1080/09638288.2020.1840637.
129. Lees R, Selvarajah J, Fenton C, Pendlebury ST, Langhorne P, Stott DJ, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. *Stroke.* 2014;45:3008-18.
130. Ding MY, Xu Y, Wang YZ, Li PX, Mao YT, Yu JT, et al. Predictors of Cognitive Impairment After Stroke: A Prospective Stroke Cohort Study. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(4):1139-51. doi: 10.3233/JAD-190382.
131. Lees RA, Ba KH, Broomfield N, Stott D, Larner AJ, Quinn TJ. Cognitive assessment in stroke: feasibility and test properties using differing approaches to scoring of incomplete items. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32:1072-8.
132. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S454-66.
133. Al Banna M, Redha NA, Abdulla F, Nair B, Donnellan C. Metacognitive function poststroke: A review of definition and assessment. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 2016;87(2):161-6.
134. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol.* 2016 Oct 31;50(5):1039-52.
135. Rossetti HC, Lacritz LH, Cullum CM, Weiner MF. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology.* 2011 Sep 27;77(13):1272-5.

136. Siciliano M, Chiorri C, Battini V, Sant'Elia V, Altieri M, Trojano L, et al. Regression-based normative data and equivalent scores for Trail Making Test (TMT): an updated Italian normative study. *Neurol Sci.* 2019 Mar;40(3):469-77.
137. Gallucci L, Umarova RM. Association of cognitive reserve with stroke outcome: a protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 2022 Jul 8;12(7):e059378. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059378.
138. Man DWK, Chan MKL, Yip CCK. Validation of the Cambridge Prospective Memory Test (Hong Kong Chinese version) for people with stroke. *Neuropsychol Rehabil.* 2015;25(6):895-912.
139. Mojtabavi H, Shaka Z, Momtazmanesh S, Ajdari A, Rezaei N. Circulating brain-derived neurotrophic factor as a potential biomarker in stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2022 Mar 14;20(1):126. doi: 10.1186/s12967-022-03312-y.
140. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci.* 2019 Aug 7;13:363. doi: 10.3389/fncel.2019.00363.
141. Pikula A, Beiser AS, Chen TC, Preis SR, Vorgias D, DeCarli C, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. *Stroke.* 2013 Oct;44(10):2768-75. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001447
142. Karantali E, Kazis D, Papavasileiou V, Prevezianou A, Chatzikonstantinou S, Petridis F, et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2021 Mar 22;57(3):297. doi: 10.3390/medicina57030297



143. Pascotini MET, Flores DAE, Kegler MA, Konzen MV, Fornari MAL, Arend MJ, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels are Lower in Chronic Stroke Patients: A Relation with Manganese-dependent Superoxide Dismutase ALA16VAL Single Nucleotide Polymorphism through Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Caspases Pathways. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Nov;27(11):3020-3029. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.03.
144. Jia P, Wang J, Ren X, He J, Wang S, Xing Y, et al. An enriched environment improves long-term functional outcomes in mice after intracerebral hemorrhage by mechanisms that involve the Nrf2/BDNF/glutaminase pathway. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023 May;43(5):694-711. doi: 10.1177/0271678X221135419.
145. Mang CS, Campbell KL, Ross CJ, Boyd LA. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Phys Ther.* 2013 Dec;93(12):1707-16. doi: 10.2522/ptj.20130053.
146. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:223-50. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5\_9.
147. Luo W, Liu T, Li S, Wen H, Zhou F, Zafonte R, et al. The Serum BDNF Level Offers Minimum Predictive Value for Motor Function Recovery After Stroke. *Transl Stroke Res.* 2019 Aug;10(4):342-351. doi: 10.1007/s12975-018-0648-5.
148. Lin CC, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *Biomed J.* 2020 Apr;43(2):134-142. doi: 10.1016/j.bj.2020.01.001.
149. Travica N, Aslam H, O'Neil A, Lane MM, Berk M, Gamage E, et al. Brain derived neurotrophic factor in perioperative neurocognitive disorders: Current evidence and future directions. *Neurobiol Learn Mem.* 2022 Sep;193:107656. doi: 10.1016/j.nlm.2022.107656.

150. Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plast.* 2017;2017:7260130. doi: 10.1155/2017/7260130.
151. Ju LS, Zhu J, Brant JO, Morey TE, Gravenstein N, Seubert CN, et al. Intergenerational Perioperative Neurocognitive Disorder in Young Adult Male Rats with Traumatic Brain Injury. *Anesthesiology.* 2023 Apr 1;138(4):388-402. doi: 10.1097/ALN.0000000000004496
152. Mojtabavi H, Shaka Z, Momtazmanesh S, Ajdari A, Rezaei N. Circulating brain-derived neurotrophic factor as a potential biomarker in stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2022 Mar 14;20(1):126. doi: 10.1186/s12967-022-03312-y.
153. Brainin M. Cut Stroke in Half presentation at Global Stroke Alliance [Internet]. World Stroke Organization; 14 April 2020. Access mode: <https://www.world-stroke.org/>
154. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Dec;50(12):e344-e418.
155. Boulanger JM, Lindsay MP, Gubitza G, Smith EE, Stotts G, Foley N, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018. *Int J Stroke.* 2018 Dec;13(9):949-84.
156. Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* 2019;119(8. Vyp. 2):95-100.

157. Wang Y, Liu M, Pu C. 2014 Chinese guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack: Compiled by the Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Disease Group. *Int J Stroke*. 2017 Apr;12(3):302-20.
158. Abilleira S, de Sousa DA, Gattringer T, Kobayashi A, Fazekas F, Szikora I, et al.; ESO/ESMINT/EAN/SAFE Survey on Stroke Care Collaborators. Planning of stroke care and urgent prehospital care across Europe: Results of the ESO/ESMINT/EAN/SAFE Survey. *Eur Stroke J*. 2019 Dec;4(4):329-36. doi: 10.1177/2396987319837106.
159. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofré M, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J*. 2019 Mar;4(1):13-28. doi: 10.1177/2396987318786023.
160. Zeleňák K, Krajina A, Meyer L, Fiehler J, Behme D, Bulja D, et al. How to Improve the Management of Acute Ischemic Stroke by Modern Technologies, Artificial Intelligence, and New Treatment Methods. *Life (Basel)*. 2021 May 27;11(6):488. doi: 10.3390/life11060488.
161. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J*. 2018 Dec;3(4):309-36.
162. Olaoye OA, Soeker SM, Rhoda A. The development of a return to work intervention programme for stroke survivor (SReTWIP): a Delphi survey. *BMC Neurol*. 2020 Mar 13;20(1):91.
163. Фігура О. Мультидисциплінарний підхід в реабілітації хворих з інсультом у інсультних блоках. В: Сучасна гуманітаристика: Збірник матеріалів X Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції; 3

- Грудня 2018; Переяслав-Хмельницький: Переяслав-Хмельницький ДПУ ім. Григорія Сковороди; 2018. с. 356-60.
164. Ковальова С В, Дондарєва ІС, Пономарьова ГВ, Данильчук АВ, Галенко МО. Мультидисциплінарний підхід до реабілітації пацієнтів з порушеннями рухових функцій внаслідок перенесеного інсульту. *Pain medicine*. 2018;3(2/1):30-3.
165. Radford K, Sutton C, Sach T, Holmes J, Watkins C, Forshaw D, et al. Early, specialist vocational rehabilitation to facilitate return to work after traumatic brain injury: the FRESH feasibility RCT. *J. Health Technol Assess*. 2018 May;22(33):1-124.
166. Manners J, Khandker N, Barron A, Aziz Y, Desai SM, Morrow B, et al. An interdisciplinary approach to in-hospital stroke improves stroke detection and treatment time. *J Neurointerv Surg*. 2019 Nov;11(11):1080-4. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-014890.
167. van Velzen JM, van Bennekom CA, van Dormolen M, Sluiter JK, Frings-Dresen MH. Evaluation of the implementation of the protocol of an early vocational rehabilitation intervention for people with acquired brain injury. *Disabil Rehabil*. 2016;38(1):62-70.
168. Зозуля ІС, Волосовець АО, Зозуля АІ, Волосовець ОП. Сучасні підходи щодо діагностики, лікування і профілактики мозкового інсульту. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2022;18(7):39-45.
169. Пушко ОО, Литвиненко НВ. Застосування А-гліцерилфосфорилхоліну в схемі комплексного лікування для функціонального відновлення після мозкового півкульового ішемічного інсульту. *Проблеми екології та медицини*. 2021;25(3-4):8-13.
170. Nakayama H, Minematsu K, Yamaguchi T, Miyamoto S, Isobe M, Komuro I, et al. Approval of Stroke and Cardiovascular Disease Control Act in Japan: Comprehensive nationwide approach for prevention, treatment, and

- patients' support. *Int J Stroke*. 2020 Jan;15(1):7-8. doi: 10.1177/1747493019873549.
171. Янушпольська О. Реабілітація після інсультів В: Scientific goals and purposes in XXI century. Scientific collection «Interconf». 2022;95:593-611.
172. Scholten N, Pfaff H, Lehmann HC, Fink GR, Karbach U. Who does it first? The uptake of medical innovations in the performance of thrombolysis on ischemic stroke patients in Germany: a study based on hospital quality data. *Implement Sci*. 2015;10:10.
173. Міністерство охорони здоров'я України. Специфічна терапія «Системний тромболізіс при ішемічному інсульті»: Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті [Інтернет]. Наказ. Протокол від 03.08.2012 № 602. Доступно: [http://www.avk-5.ltd.ua/2012/03.08.2012\\_602.htm](http://www.avk-5.ltd.ua/2012/03.08.2012_602.htm)
174. Party ISW. National Clinical Guideline for Stroke. 4. London: Royal College of Physicians; 2012.
175. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management. Melbourne: NSF; 2010.
176. Paul CL, Levi CR, D'Este CA, Parsons MW, Bladin CF, Lindley RI, et al. Thrombolysis ImPlementation in Stroke (TIPS): evaluating the effectiveness of a strategy to increase the adoption of best evidence practice – protocol for a cluster randomised controlled trial in acute stroke care. *Implement Sci*. 2014;9:38.
177. Saver J, Gornbein J, Grotta J, Liebeskind D, Lutsep H, Schwamm L, et al. Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. *Stroke*. 2009;40(7):2433-7.

178. del Zoppo G, Saver J, Jauch E, Adams H; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(8):2945-8.
179. Buchan A, Barber P, Newcommon N, Karbalai H, Demchuk A, Hoyte K, et al. Effectiveness of t-PA in acute ischemic stroke: outcome relates to appropriateness. *Neurology*. 2000;54(3):679-84.
180. Dirks M, Niessen L, van Wijngaarden J, Koudstaal P, Franke C, van Oostenbrugge R, Huijsman R, Lingsma H, Minkman M, Dippel D. Promoting Acute Thrombolysis in Ischemic Stroke (PRACTISE) Investigators. Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1325-30.
181. Ahmed N, Kellert L, Lees KR, Mikulik R, Tatlisumak T, Toni D; SITS Investigators. Results of intravenous thrombolysis within 4.5 to 6 hours and updated results within 3 to 4.5 hours of onset of acute ischemic stroke recorded in the Safe Implementation of Treatment in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR): an observational study. *JAMA Neurol*. 2013 Jul;70(7):837-44.
182. Bivard A, Levi C, Krishnamurthy V, McElduff P, Miteff F, Spratt NJ, et al. Perfusion computed tomography to assist decision making for stroke thrombolysis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1919-31.
183. Kawano H, Bivard A, Lin L, Ma H, Cheng X, Aviv R, et al. Perfusion computed tomography in patients with stroke thrombolysis. *Brain*. 2017 Mar 1;140(3):684-91.
184. Song D, Yoo J, Baek JH, Kim J, Lee HS, Kim YD, et al. Infarct Core Expansion on Computed Tomography before and after Intravenous Thrombolysis. *Yonsei Med J*. 2018 Mar;59(2):310-6.

185. Показання до проведення тромболітичної терапії і методика [Інтернет]. [Diagnoza.net.ua](http://Diagnoza.net.ua); 13 Березня 2018. [цитовано 9 липня 2022].  
Доступно: <https://diagnoza.net.ua/travmatologiya/pokazannya-do-provedennya-trombolitichno-terapi-i-metodika.html>
186. Устінов ОВ. Протокол лікування при ішемічному інсульті. Укр. мед. часопис [Електронна публікація]. 2015 Жовт. 28 [цитовано 2023 Бер 11].  
Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/90466/ishemichnij-insult-zagalna-praktika-simejna-medicina>
187. Asdaghi N, Wang K, Ciliberti-Vargas MA, Gutierrez CM, Koch S, Gardener H, et al. Predictors of Thrombolysis Administration in Mild Stroke: Florida Puerto Rico Collaboration to Reduce Stroke Disparities. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):638-45.
188. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372(9646):1303-9.
189. Leung TW, Wong KS. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke: safe and effective outside the 3-hour time window? *Nat Clin Pract Neurol*. 2009 Feb;5(2):70-1.
190. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al.; SITS investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010 Sep;9(9):866-74.
191. Shi L, Rocha M, Leak RK, Zhao J, Bhatia TaN, Mu H, et al. A new era for stroke therapy: Integrating neurovascular protection with optimal reperfusion *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Dec;38(12):2073-91.
192. Schwamm LH, Wu O, Song SS, Latour LL, Ford AL, Hsia AW, et al. Intravenous Thrombolysis in Unwitnessed Stroke Onset: MR WITNESS Trial Results. *Ann Neurol*. 2018 May;83(5):980-93.

193. Sun M-S, Jin H, Sun X, Huang S, Zhang F-Li, Guo Z-Ni, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:3804979.
194. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al.; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Version 2. *Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1929-35.
195. Hui W, Wu C, Zhao W, Sun H, Hao J, Liang H, et al. Efficacy and Safety of Recanalization Therapy for Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion: A Systematic Review. *Stroke*. 2020 Jun 3:STROKEAHA119028624.
196. Bagoly Z, Szegedi I, Kálmándi R, Tóth NK, Csiba L Markers of Coagulation and Fibrinolysis Predicting the Outcome of Acute Ischemic Stroke Thrombolysis Treatment: A Review of the Literature. *Front Neurol*. 2019;10:513.
197. El Nawar R, Yeung J, Labreuche J, Chadenat ML, Duong DL, De Malherbe M, et al. MRI-Based Predictors of Hemorrhagic Transformation in Patients With Stroke Treated by Intravenous Thrombolysis. *Front Neurol*. 2019 Aug 27;10:897.
198. Zhou Z, Yin X, Niu Q, Liang S, Mu C, Zhang Y. Risk Factors and a Nomogram for Predicting Intracranial Hemorrhage in Stroke Patients Undergoing Thrombolysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 May 11;16:1189-97.
199. Lyang OV, Kochetov AG, Arkhipkin AA, Novozhenova YuV, Shachnev EN, Shamalov NA, et al. Fibronectin concentration in the prognosis of survival and the development of symptomatic hemorrhagic transformation in



- patients with ischemic stroke during thrombolytic therapy. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):8-13.
200. Modrego PJ. The Risk of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Thrombolysis for Acute Stroke: Current Concepts and Perspectives. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019 Jul-Sep;22(3):336-40.
201. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):106-14.
202. Mori M, Naganuma M, Okada Y, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Nakagawara J, et al. Early neurological deterioration within 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: the Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and Improvement rt-PA Registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):140-6.
203. Li M, Wang-Qin RQ, Wang YL, Liu LB, Pan YS, Liao XL, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in Chinese patients: comparison of prediction models. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Jun;24(6):1235-43.
204. Greenberg K, Veznedaroglu E, Liebman K, Hakma Z, Kurtz T, Binning M. Stroke thrombolysis given by emergency physicians: The time is here. *Am J Emerg Med*. 2023 Mar 17;68:98-101. doi: 10.1016/j.ajem.2023.03.026.
205. Leite KFS, Faria MGBF, Andrade RLP, Sousa KDL, Santos SRD, Ferreira KS, et al. Effect of implementing care protocols on acute ischemic stroke outcomes: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Feb;81(2):173-85. doi: 10.1055/s-0042-1759578.
206. Toni D, Risitano A, Gentile L. A revolution in stroke therapy: reperfusion therapy effective even if late. *Eur Heart J Suppl*. 2020 Jun;22(Suppl E):E157-E161.

207. Yang Y, Gu B, Xu XY. In Silico Study of Different Thrombolytic Agents for Fibrinolysis in Acute Ischemic Stroke. *Pharmaceutics*. 2023 Feb 28;15(3):797. doi: 10.3390/pharmaceutics15030797.
208. Toyoda K, Koga M, Iguchi Y, Itabashi R, Inoue M, Okada Y, et al. Guidelines for Intravenous Thrombolysis (Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator), the Third Edition, March 2019: A Guideline from the Japan Stroke Society. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2019 Dec; 59(12): 449-91.
209. Віничук СМ, Фартушна ОЮ. Рання реабілітація після гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу. *International neurological journal*. 2016;8(86):34-9.
210. Tao T, Liu M, Chen M, Luo Y, Wang C, Xu T, et al. Natural medicine in neuroprotection for ischemic stroke: Challenges and prospective. *Pharmacol Ther*. 2020 Dec;216:107695. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107695.
211. Яворська ВО, Фломін ЮВ. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція [Интернет]. *Международный неврологический журнал* 2010;6(36). Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14305>
212. МОЗ України. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)». Наказ МОЗ України від 3.08.2012 р. № 602.
213. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int J Mol Med*. 2022 Feb;49(2):15. doi: 10.3892/ijmm.2021.5070.
214. Zhu T, Wang L, Wang LP, Wan Q. Therapeutic targets of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke: Applications for natural compounds from medicinal herbs. *Biomed Pharmacother*. 2022 Apr;148:112719. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112719.

215. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol.* 2022;85(5):349-66. doi: 10.1159/000525822.
216. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
217. Гайдабрус АВ, Потапенко МТ, Романенко МС. Ноотропні препарати для корекції когнітивних порушень через фокус доказової медицини (огляд літератури). *Психіатрія, неврологія та медична психологія.* 2021;16:14-21. doi: 10.26565/2312-5675-2021-16-02.
218. Barthel Index [Internet]. Upadhyay GJ, editor. *Physiopedia.* 2023- [cited 2023 Feb 13]. Available from: [https://www.physio-pedia.com/Barthel\\_Index](https://www.physio-pedia.com/Barthel_Index)
219. Zeltzer L, author; Korner-Bitensky N, Elissa Sitcoff E, editors. Mini-Mental State Examination (MMSE) [Internet]. *STROKE ENGINE* [cited 2023 Feb. 13]. Available from: <https://strokengine.ca/en/assessments/mini-mental-state-examination-mmse/>
220. Герасимчук ВР, Ува-Агбонікхена ІФ, Негрич ТІ, Максимчук ЛТ, Купновицька-Сабадош МЮ, Дорошенко ОО, та ін. Стан когнітивних функцій у пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс.* 2019;5:16-21.
221. Raber MN. Coagulation Tests. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 157. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK265/>
222. Дослідження агрегаційної активності тромбоцитів з використанням обладнання STEELLEX: Методичні рекомендації для лікарів-лаборантів [Інтернет]. *КВЕРТИМЕД.* Україна [цитовано 2023 Бер 14]. Доступно: [Методичка-агрегация21.03.19-v4.pdf \(kmed.com.ua\)](https://www.kmed.com.ua/Methodyka-agregacija21.03.19-v4.pdf)

223. Stanton A. Glantz Primer of Biostatistics. Seventh Edition. 2011. McGraw-Hill: New York. ISBN: (Paperback) 978-0071781503.
224. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): для магістрів, інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів галузі знань "Охорона здоров'я". Київ: Вістка; 2018. 206 с.
225. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021 Oct 1;101(4):1487-1559. doi: 10.1152/physrev.00022.2020.
226. El Sayed NS, Salah El Dine R, Budzyńska B, Boguszcwska-Czubara A, Kotlińska J. Editorial: Central nervous system acting drugs-molecular mechanisms of neuroprotection and neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2022 Oct 18;16:1060515. doi: 10.3389/fnins.2022.
227. Adamson J, Beswick A, Ebrahim S. Is stroke the most common cause of disability? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004 Jul-Aug;13(4):171-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.06.003.
228. Ganesh A, Luengo-Fernandez R, Wharton RM, Gutnikov SA, Silver LE, Mehta Z, et al.; Oxford Vascular Study. Time Course of Evolution of Disability and Cause-Specific Mortality After Ischemic Stroke: Implications for Trial Design. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 11;6(6):e005788. doi: 10.1161/JAHA.117.005788.
229. Стаднік СМ, Данилков РІ. Мультидисциплінарний підхід при реабілітації пацієнтів із мозковим інсультом [Інтернет]. Міжнародний неврологічний журнал. 2010;8(38). Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15237>
230. Gil-Rojas Y, Lasalvia P. Budgetary impact analysis of alteplase - recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) - as a thrombolytic treatment

- for acute ischemic stroke in Colombia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022 Oct;22(7):1095-1102. doi: 10.1080/14737167.2022.2089655.
231. Liu JST, Ding Y, Schoenwaelder S, Liu X. Improving treatment for acute ischemic stroke-Clot busting innovation in the pipeline. *Front Med Technol.* 2022 Aug 1;4:946367. doi: 10.3389/fmedt.2022.946367.
232. Dobe J, Gustafsson L, Walder K. Co-creation and stroke rehabilitation: a scoping review. *Disabil Rehabil.* 2023 Feb;45(3):562-74. doi: 10.1080/09638288.2022.2032411.
233. **Shandyuk VY.** Аналіз летальних випадків при атеротромботичному та кардіоеMBOLічному ішемічному інсульті з урахуванням показників системи фібринолізу. *Ліки України.* 2020;5(241):9-42.
234. Ząbczyk M, Natorska J, Undas A. Fibrin Clot Properties in Atherosclerotic Vascular Disease: From Pathophysiology to Clinical Outcomes. *J Clin Med.* 2021 Jul 5;10(13):2999. doi: 10.3390/jcm10132999.
235. Iadecola C, Smith EE, Anrather J, Gu C, Mishra A, Misra S, Perez-Pinzon MA, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The Neurovasculome: Key Roles in Brain Health and Cognitive Impairment: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023 Apr 3. doi: 10.1161/STR.0000000000000431.
236. Lo Coco D, Lopez G, Corrao S. Cognitive impairment and stroke in elderly patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2016 Mar 24;12:105-16. doi: 10.2147/VHRM.S75306.
237. Chen X, Liu F, Lin S, Yu L, Lin R. Effects of Virtual Reality Rehabilitation Training on Cognitive Function and Activities of Daily Living of Patients With Poststroke Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-

- Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022 Jul;103(7):1422-35. doi: 10.1016/j.apmr.2022.03.012.
238. Cheon DY, Han KD, Oh MS, Yu KH, Lee BC, Kim CH, et al. Risk of dementia according to the smoking habit change after ischemic stroke: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep.* 2022 Dec 27;12(1):22422. doi: 10.1038/s41598-022-27083-0.
239. Einstad MS, Saltvedt I, Lydersen S, Ursin MH, Munthe-Kaas R, Ihle-Hansen H, et al. Associations between post-stroke motor and cognitive function: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2021 Feb 5;21(1):103. doi: 10.1186/s12877-021-02055-7.
240. Simats A, Liesz A. Systemic inflammation after stroke: implications for post-stroke comorbidities. *EMBO Mol Med.* 2022 Sep 7;14(9):e16269. doi: 10.15252/emmm.202216269.
241. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation.* 1999 Aug 17;100(7):736-42. doi: 10.1161/01.cir.100.7.736.
242. Donkel SJ, Benaddi B, Dippel DWJ, Ten Cate H, de Maat MPM. Prognostic Hemostasis Biomarkers in Acute Ischemic Stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Mar;39(3):360-72. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312102.
243. Algin A, Erdogan MO, Aydin I, Poyraz MK, Sirik M. Clinical usefulness of brain-derived neurotrophic factor and visinin-like protein-1 in early diagnostic tests for acute stroke. *Am. J. Emerg. Med.* 2019;37:2501-04. doi: 10.1016/j.ajem.2019.02.037.
244. Chan A, Yan J, Csurhes P, Greer J, McCombe P. Circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF) and frequency of BDNF positive T cells in

- peripheral blood in human ischemic stroke: Effect on outcome. *J. Neuroimmunol.* 2015;286:42-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.013.
245. Karantali E, Kazis D, Papavasileiou V, Prevezianou A, Chatzi-Konstantinou S, Petridis F, et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2021 Mar 22;57(3):297. doi: 10.3390/medicina57030297.
246. Wang XK, Zhou MH. In Patients with Acute Ischemic Stroke: The Shorter Interval, the Higher D-Dimer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022 Jul 1;23(7):2375-8. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.7.2375.
247. Fuellen G, Walter U, Henze L, Böhmert J, Palmer D, Lee S, et al. Protein Biomarkers in Blood Reflect the Interrelationships Between Stroke Outcome, Inflammation, Coagulation, Adhesion, Senescence and Cancer. *Cell Mol Neurobiol.* 2022 Aug 11:1–12. doi: 10.1007/s10571-022-01260-1.
248. Misra S, Singh P, Nath M, Bhalla D, Sengupta S, Kumar A, et al. Blood-based protein biomarkers for the diagnosis of acute stroke: A discovery-based SWATH-MS proteomic approach. *Front Neurol.* 2022 Sep 27;13:989856. doi: 10.3389/fneur.2022.989856.
249. García-Moreira A, Varela-Loimil P, Rodríguez-Jiménez C, Martín-García MÁ, Blas-Fernández S. Analysis of cardiovascular risk factors in the stroke code. An approach in advanced ages. *Rev Esp Salud Publica.* 2023 Feb 9;97:e202302011.
250. Siniarski A, Gąsecka A, Borovac JA, Papakonstantinou PE, Bongiovanni D, Ehrlinder H, et al. Blood Coagulation Disorders in Heart Failure: From Basic Science to Clinical Perspectives. *J Card Fail.* 2023 Jan 9:S1071-9164(23)00001-5. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.12.012.
-

## ДОДАТКИ

Додаток 1

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

2. Havlovska YY, Lytvynenko NV, Havlovskiy OL, Shkodina AD. Prospective pilot study to assess motor activity and the state of the hemostasis system in the acute period of ischemic stroke during systemic thrombolytic therapy. *Wiadomosci Lekarskie.* 2021;74(6):1307-11. DOI:10.36740/WLek202106103
5. Havlovska Y. Prospective pilot study to assess motor activity and the state of the hemostasis system in the acute period of ischemic stroke during systemic thrombolytic therapy. *Journal of the Neurological Science.* 2021;429:36-37 DOI: 10.1016/j.jns.2021.119695
6. Havlovska YY, Lytvynenko NV, Shkodina AD. Serum Level of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Thrombotic Type Are Predictive of Cognitive Impairment in the Acute Period of Ischemic Strokes Patients. *Neurology Research International.* 2023;2023;5578850. DOI: 10.1155/2023/5578850
7. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ, Шкодiна АД, Гавловський ОЛ. Динаміка відновлення когнітивних функцій у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту після проведення системної тромболітичної терапії. *Вісник проблем біології та медицини.* 2023; 1(168):131-141. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-131-141
8. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ, Шликова ОА, Ізмайлова ОВ, Гавловський ОЛ, Шкодiна АД. Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного



інсульту. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2022;Issue 1(128);32-41. DOI:10.32345/USMYJ.1(128).2022.32-41.

9. Гавловська ЯЮ. Гемостазіологічні показники та ступінь тяжкості інсульту у пацієнтів з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2021;Т. 21, (2(74)):34-8.

10. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ, Гавловський ОЛ. Зміни стану системи гемостазу при проведенні системної тромболітичної терапії у хворих на ішемічний інсульт. В: Актуальні питання клінічної медицини: Матеріали XIV Всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених із міжнар. участю, м. Запоріжжя, 2020 Лист 20; Запоріжжя; 2020. с. 38

11. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ. Зміни стану системи гемостазу при проведенні системної тромболітичної терапії у хворих, які перенесли ішемічний інсульт. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2020;8(1-2):80.

12. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ. Зміни стану системи гемостазу при проведенні системної тромболітичної терапії у хворих на ішемічний інсульт. В: Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 70-річчю з дня народження професора В.М. Бобирьова; м. Полтава, 2020 Трав.7-8; Полтава; 2020. с. 47-48.

### **Технології**

1. Реєстраційна картка технології № 0623U000094. Оцінка ризику розвитку когнітивних розладів в гострому періоді ішемічного інсульту / заяв. Н.В. Литвиненко, А.Д. Шкодiна, Т.Й. Пурденко, Я.Ю. Гавловська, О.Л. Гавловський ; власник Полтавський державний

медичний університет. – № Держреєстрації НДДКР : 0120U105395. –  
Дата реєстрації : 04.05.2023.

Кореляційні зв'язки між станом системи гемостазу та субшкалами когнітивних функцій на 1 добу ішемічного інсульту

Показник коагулограми	Період, доба	Орієнтація в часі	Орієнтація в місці	Запам'ятовування	Увага і рахунок	Сприйняття і пам'ять	Мова і праксис	Загальний бал
ПТІ, %	1	r=-0,382 p=0,001*	r=-0,008 p=0,950	r=+0,069 p=0,571	r=+0,107 p=0,382	r=-0,055 p=0,654	r=+0,064 p=0,599	r=0,149 p=0,222
	14	r=+0,323 p=0,007*	r=-0,144 p=0,238	r=+0,063 p=0,610	r=-0,076 p=0,533	r=-0,072 p=0,554	r=+0,075 p=0,540	r=0,119 p=0,331
ПТЧ, с	1	r=+0,412 p<0,001*	r=-0,039 p=0,748	r=-0,100 p=0,412	r=+0,056 p=0,646	r=+0,195 p=0,109	r=-0,101 p=0,409	r=-0,155 p=0,204
	14	r=-0,258 p=0,033*	r=+0,074 p=0,546	r=-0,033 p=0,787	r=+0,195 p=0,108	r=+0,036 p=0,767	r=-0,125 p=0,304	r=-0,092 p=0,450
МНВ, ум.од	1	r=+0,342 p=0,004*	r=0,012 p=0,925	r=-0,033 p=0,789	r=+0,088 p=0,470	r=+0,115 p=0,345	r=-0,056 p=0,646	r=-0,009 p=0,942
	14	r=-0,232 p=0,055	r=+0,074 p=0,546	r=-0,023 p=0,848	r=+0,215 p=0,076	r=+0,197 p=0,104	r=-0,187 p=0,125	r=0,025 p=0,838

ТЧ, с	1	r=-0,096 p=0,433	r=-0,044 p=0,719	r=+0,187 p=0,124	r=-0,024 p=0,846	r=-0,078 p=0,525	r=0,059 p=0,632	r=-0,166 p=0,172
	14	r=-0,014 p=0,910	r=-0,209 p=0,084	r=+0,374 p=0,023*	r=+0,036 p=0,771	r=-0,067 p=0,584	r=+0,024 p=0,847	r=-0,057 p=0,642
АЧТЧ, с	1	r=+0,075 p=0,539	r=-0,017 p=0,888	r=+0,079 p=0,519	r=-0,148 p=0,226	r=-0,146 p=0,230	r=+0,233 p=0,054	r=-0,019 p=0,878
	14	r=-0,121 p=0,321	r=-0,065 p=0,594	r=+0,097 p=0,427	r=-0,097 p=0,429	r=-0,057 p=0,640	r=+0,364 p=0,028	r=-0,058 p=0,636
Концентрація фібриногену, г/л	1	r=+0,046 p=0,707	r=+0,096 p=0,432	r=+0,047 p=0,704	r=-0,064 p=0,600	r=-0,091 p=0,456	r=+0,221 p=0,068	r=-0,003 p=0,980
	14	r=-0,022 p=0,855	r=+0,011 p=0,931	r=+0,103 p=0,399	r=-0,030 p=0,806	r=-0,130 p=0,289	r=-0,364 p=0,028*	r=-0,021 p=0,867
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	1	r=+0,003 p=0,982	r=-0,159 p=0,193	r=-0,047 p=0,701	r=-0,324 p=0,007*	r=-0,056 p=0,648	r=-0,037 p=0,765	r=0,045 p=0,714
	14	r=+0,017 p=0,889	r=0,008 p=0,950	r=-0,168 p=0,167	r=0,035 p=0,777	r=-0,042 p=0,732	r=-0,108 p=0,378	r=0,008 p=0,947

**Примітка.** \* - статистично значущий кореляційний зв'язок на рівні  $p < 0,05$

## Додаток 3

Кореляційні зв'язки між станом системи гемостазу та субшкалами когнітивних функцій на 14 добу ішемічного інсульту

Показник коагулограми	Період, доб	Орієнтація в часі	Орієнтація в місці	Запам'ятовування	Увага і рахунок	Сприйняття і пам'ять	Мова і праксис	Загальний бал
ПТІ, %	1	r=+0,199 p=0,100	r=-0,025 p=0,841	r=+0,087 p=0,476	r=-0,049 p=0,691	r=+0,098 p=0,425	r=+0,128 p=0,294	r=+0,105 p=0,391
	14	r=+0,076 p=0,533	r=-0,023 p=0,850	r=-0,047 p=0,703	r=+0,050 p=0,685	r=+0,091 p=0,457	r= +0,135 p=0,268	r=+0,086 p=0,484
ПТЧ, с	1	r=-0,193 p=0,112	r=-0,044 p=0,720	r=-0,106 p=0,386	r=-0,005 p=0,967	r=+0,008 p=0,947	r=-0,091 p=0,455	r=-0,053 p=0,665
	14	r=-0,010 p=0,936	r=-0,018 p=0,883	r=-0,030 p=0,809	r=-0,047 p=0,700	r=-0,025 p=0,837	r=+0,006 p=0,895	r=-0,066 p=0,592
МНВ, ум.од	1	r=-0,172 p=0,157	r=-0,034 p=0,784	r=-0,111 p=0,366	r=+0,094 p=0,441	r=-0,083 p=0,499	r=+0,007 p=0,954	r=+0,001 p=0,995
	14	r=-0,151 p=0,217	r=+0,049 p=0,689	r=-0,026 p=0,829	r=+0,091 p=0,455	r=-0,082 p=0,503	r=-0,091 p=0,455	r=+0,006 p=0,961

ТЧ, с	1	r=-0,096 p=0,435	r=-0,061 p=0,620	r=-0,005 p=0,970	r=-0,236 p=0,051	r=+0,083 p=0,497	r=-0,141 p=0,247	r=-0,092 p=0,452
	14	r=-0,046 p=0,708	r=-0,110 p=0,369	r=+0,098 p=0,423	r=-0,213 p=0,080	r=+0,003 p=0,981	r=+0,078 p=0,524	r=-0,042 p=0,729
АЧТЧ, с	1	r=+0,128 p=0,293	r=+0,156 p=0,199	r=+0,064 p=0,602	r=+0,144 p=0,237	r=-0,140 p=0,253	r=+0,364 p=0,029*	r=+0,023 p=0,851
	14	r=+0,027 p=0,828	r=+0,001 p=0,995	r=-0,040 p=0,741	r=+0,016 p=0,899	r=-0,136 p=0,263	r=+0,340 p=0,047*	r=-0,068 p=0,581
Концентрація фібриногену, г/л	1	r=+0,128 p=0,293	r=-0,345 p=0,032*	r=+0,050 p=0,684	r=-0,002 p=0,988	r=-0,066 p=0,592	r=-0,365 p=0,028*	r=+0,033 p=0,789
	14	r=+0,033 p=0,789	r=+0,121 p=0,320	r=-0,017 p=0,889	r=+0,097 p=0,428	r=-0,159 p=0,193	r=-0,363 p=0,029*	r=+0,025 p=0,840
Концентрація РФМК, *10 <sup>-9</sup> г/л	1	r=+0,021 p=0,865	r=+0,018 p=0,883	r=+0,147 p=0,229	r=-0,085 p=0,486	r=+0,016 p=0,897	r=+0,176 p=0,148	r=+0,086 p=0,484
	14	r=-0,197 p=0,105	r=-0,061 p=0,620	r=-0,027 p=0,829	r=-0,134 p=0,727	r=-0,141 p=0,248	r=-0,092 p=0,451	r=-0,130 p=0,287

**Примітка.** \* - статистично значущий кореляційний зв'язок на рівні  $p < 0,05$

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря з медичної частини  
 КНП «Великобагачанська центральна лікарня»  
 Великобагачанської селищної ради, Полтавської області  
 С.І. Боженко

«    »



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

**3. Джерела інформації:**

1. Yaroslava Yu Havlovska, Nataliya V Lytvynenko, Oleksandr L Havlovskiy, Anastasia D Shkodina. PROSPECTIVE PILOT STUDY TO ASSESS MOTOR ACTIVITY AND THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE DURING SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1307-1311.

**2. ЯЮ**

Гавловська Я.Ю. ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ІНСУЛЬТУ ПАЦІЄНТІВ ЗАТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИМ ПІДТИПАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;2(21):34–38.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**6. Термін впровадження:** 2022/2023 рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав.соматичним відділенням

Мельничук В.І



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря з медичної частини  
Комунікаційне некомерційне підприємство  
«Решетилівська центральна лікарня Решетилівської  
міської ради (Полтавської області)»

Варшавський С.П.

2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** оцінка рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.
3. **Джерела інформації:**
  1. ЯЮ Гавловська, НВ Литвиненко, ОА Шликова, ОВ Измайлова, ОЛ Гавловський, АД Шкодін. Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022; 1(128): 32-41.
4. **Впроваджено:** застосування оцінки рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.
5. **Результати впровадження:** визначена важливість оцінки рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.
6. **Термін впровадження:** 2023/2024рр.
7. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав.терапевтичним відділенням

Стовба Л.В.



«Затверджую»  
Директор КНМП "Лікарня  
інтенсивного лікування «Кременчуцька»  
О.В. Корлякова  
2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

### 3. Джерела інформації:

1. Yaroslava Yu Havlovska, Nataliya V Lytvynenko, Oleksandr L Havlovskiy, Anastasia D Shkodina. PROSPECTIVE PILOT STUDY TO ASSESS MOTOR ACTIVITY AND THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE DURING SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1307-1311.

2. Я.Ю. Гавловська ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ІНСУЛЬТУ У ПАЦІЄНТІВ З АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИМ ПІДТИПАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 2 (21): 34–38.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**6. Термін впровадження:** 2022/2023 рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав. неврологічним відділенням



Н.О. Карлова

«Затверджую»

Заступник головного лікаря з медичної частини

КП «Полтавська обласна клінічна лікарня

ім. М.В. Скліфосовського

Полтавської обласної ради»

Т.А. Ворошилова

2023 р.

«

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

**3. Джерела інформації:**

3. Yaroslava Yu Havlovska, Nataliya V Lytvynenko, Oleksandr L Havlovskiy, Anastasia D Shkodina. PROSPECTIVE PILOT STUDY TO ASSESS MOTOR ACTIVITY AND THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE DURING SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1307-1311.

4. ЯЮ Гавловська. ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ІНСУЛЬТУ У ПАЦІЄНТІВ З АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИМ ПІДТИПАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 2 (21): 34–38.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**6. Термін впровадження:** 2022/2023 рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав.неврологічним відділенням

О.О. Яценко



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря з медичної частини  
КП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня  
Полтавської міської ради»

О.С. Волошин

« 20 » 2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

**3. Джерела інформації:**

1. ЯЮ Гавловська, НВ Литвиненко, ОА Шликова, ОВ Ізмайлова, ОЛ Гавловський, АД Шкодінa. Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоеMBOLічного та атеротромботичного ішемічного інсульту. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022; 1(128): 32-41.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**6. Термін впровадження:** 2022/2023рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав.неврологічним відділенням

О.О.Федотчкіна

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головної лікарки з медичної частини  
Комунікаційно-експертне підприємство  
«Решетилівська центральна лікарня Решетилівської  
міської ради (Полтавської області)»

Варшавський С.П.

2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

### 3. Джерела інформації:

1. Yaroslava Yu Havlovska, Nataliya V Lytvynenko, Oleksandr L Havlovskiy, Anastasia D Shkodina. PROSPECTIVE PILOT STUDY TO ASSESS MOTOR ACTIVITY AND THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE DURING SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1307-1311.

2. ЯЮ

Гавловська. ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ІНСУЛЬТУ У ПАЦІЄНТІВ ЗАТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИМ ПІДТИПАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;2(21): 34–38.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**6. Термін впровадження:** 2023/2024 рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав. терапевтичним відділенням

Стовба Л.В.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря з медичної частини  
КНП «Великобагачанська центральна лікарня»  
Великобагачанської селищної ради, м. Великобагачанське, Полтавської області

С.І. Боженко

«    »



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** оцінка рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.
3. **Джерела інформації:**
  1. ЯЮ Гавловська, НВ Литвиненко, ОА Шликова, ОВ Ізмайлова, ОЛ Гавловський, АД Шкодін. Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022; 1(128): 32-41.
4. **Впроваджено:** застосування оцінки рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.
5. **Результати впровадження:** визначена важливість оцінки рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.
6. **Термін впровадження:** 2022/2023рр.
7. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав. соматичним відділенням

Мельничук В.І.

«Затверджую»

Перший проректор НУОЗ України



імені П.Л. Шупика,

члену НАМН України,

професор

Юрій ВДОВИЧЕНКО

» 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.н. Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

### 3. Джерела інформації:

1. Yaroslava Yu Havlovska, Nataliya V Lytvynenko, Oleksandr L Havlovskiy, Anastasia D Shkodina. PROSPECTIVE PILOT STUDY TO ASSESS MOTOR ACTIVITY AND THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE DURING SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1307-1311.
2. Я.Ю. Гавловська ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ІНСУЛЬТУ У ПАЦІЄНТІВ З АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИМ ПІДТИПАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 2 (21): 34–38.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту; результати включено до робочого навчального плану практичних занять та лекцій лікарів-інтернів з фаху «неврологія» та циклу тематичного удосконалення для лікарів-курсантів з фаху «неврологія».

**6. Термін впровадження:** 2022/2023 рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на засіданні кафедри неврології і рефлексотерапії НУОЗ України імені П.Л.Шупика (протокол №2 від 15.03.2023 року).

В.о. завідувача кафедри неврології і рефлексотерапії  
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,  
д.мед.н., професор

Євген ТРУФАНОВ



«Затверджую»

Перший проректор НУОЗ України



Мер П.Л. Шупика,

член Президії НАМН України,

професор

Юрій ВДОВИЧЕНКО

2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.н. Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

### 3. Джерела інформації:

1. Yaroslava Yu Havlovska, Nataliya V Lytvynenko, Oleksandr L Havlovskiy, Anastasia D Shkodina. PROSPECTIVE PILOT STUDY TO ASSESS MOTOR ACTIVITY AND THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE DURING SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1307-1311.
2. Я.Ю. Гавловська ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ІНСУЛЬТУ У ПАЦІЄНТІВ З АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИМ ПІДТИПАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 2 (21): 34–38.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту; результати включено до робочого навчального плану практичних занять та лекцій лікарів-інтернів з фаху «неврологія» та циклу тематичного удосконалення для лікарів-курсантів з фаху «неврологія».

**6. Термін впровадження:** 2022/2023 рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на засіданні кафедри неврології і рефлексотерапії НУОЗ України імені П.Л.Шупика (протокол №2 від 15.03.2023 року).

В.о. завідувача кафедри неврології і рефлексотерапії  
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,  
д.мед.н., професор

Євген ТРУФАНОВ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря з медичної частини  
Комуніальне некомерційне підприємство  
«Миргородська лікарня інтенсивного лікування»  
Миргородської міської ради

Любич О.В.

2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

### 3. Джерела інформації:

1. Yaroslava Yu Havlovska, Nataliya V Lytvynenko, Oleksandr L Havlovskiy, Anastasia D Shkodina. PROSPECTIVE PILOT STUDY TO ASSESS MOTOR ACTIVITY AND THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE DURING SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1307-1311.
2. ЯЮ

Гавловська. ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ІНСУЛЬТУ У ПАЦІЄНТІВ ЗАТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИМ ПІДТИПАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;2(21):34–38.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**6. Термін впровадження:** 2023/2024 рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав. неврологічним відділенням

Н.В. Устименко



«Затверджую»

Заступник головного лікаря з медичної частини

КП «Полтавська обласна клінічна лікарня

ім. М.В.Скоропівського

Полтавської обласної ради»

Т.А. Ворошилова

2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

### **3. Джерела інформації:**

1. Yaroslava Yu Havlovska, Nataliya V Lytvynenko, Oleksandr L Havlovskiy, Anastasia D Shkodina. PROSPECTIVE PILOT STUDY TO ASSESS MOTOR ACTIVITY AND THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE DURING SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1307-1311.
2. ЯЮ Гавловська. ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ІНСУЛЬТУ У ПАЦІЄНТІВ З АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИМ ПІДТИПАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 2 (21): 34–38.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**6. Термін впровадження:** 2022/2023 рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав.неврологічним відділенням

О.О. Яценко

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря з медичної частини  
Комунального некомерційного підприємства  
«Миргородська лікарня інтенсивного лікування»  
Миргородської міської ради



Любич О.В.

2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

**3. Джерела інформації:**

1. ЯЮ Гавловська, НВ Литвиненко, ОА Шликова, ОВ Ізмайлова, ОЛ Гавловський, АД Шкодін. Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоеMBOLічного та атеротромботичного ішемічного інсульту. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022; 1(128): 32-41.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки рівня мозкового нейротрофічного фактору як маркеру відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**6. Термін впровадження:** 2023/2024рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав.неврологічним відділенням

Н.В. Устименко



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник головного лікаря з медичної частини  
Клінічна лікарня «Центральна районна клінічна лікарня  
Полтавської міської ради»



О.С. Волошин

10 20 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.наук Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

### 3. Джерела інформації:

1. Yaroslava Yu Havlovska, Nataliya V Lytvynenko, Oleksandr L Havlovskiy, Anastasia D Shkodina. PROSPECTIVE PILOT STUDY TO ASSESS MOTOR ACTIVITY AND THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE DURING SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1307-1311.
2. ЯЮ Гавловська. ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ІНСУЛЬТУ У ПАЦІЄНТІВ З АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИМ ПІДТИПАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 2 (21): 34–38.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**6. Термін впровадження:** 2022/2023 рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав.неврологічним відділенням

О.О.Федотчина

«Затверджую»

Перший проректор НУОЗ України



П.Л. Шупика,

НАМН України,

професор

Юрій ВДОВИЧЕНКО

2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** оцінка стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори: професор кафедри нервових хвороб, д.мед.н. Литвиненко Н.В., аспірант кафедри нервових хвороб, лікар – невролог Гавловська Я.Ю.

**3. Джерела інформації:**

1. Yaroslava Yu Havlovska, Nataliya V Lytvynenko, Oleksandr L Havlovskiy, Anastasia D Shkodina. PROSPECTIVE PILOT STUDY TO ASSESS MOTOR ACTIVITY AND THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE DURING SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(6):1307-1311.

2. Я.Ю. Гавловська ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ ІНСУЛЬТУ У ПАЦІЄНТІВ З АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИМ ПІДТИПАМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 2 (21): 34–38.

**4. Впроваджено:** застосування оцінки стану системи гемостазу з метою підвищення ефективності відновлення рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

**5. Результати впровадження:** визначена важливість оцінки стану системи гемостазу у відновленні рухових та когнітивних функцій у пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту; результати включено до робочого навчального плану практичних занять та лекцій лікарів-інтернів з фаху «неврологія» та циклу тематичного удосконалення для лікарів-курсантів з фаху «неврологія».

**6. Термін впровадження:** 2022/2023 рр.

**7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб Полтавського державного медичного університету.

**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на засіданні кафедри неврології і рефлексотерапії НУОЗ України імені П.Л.Шупика (протокол №2 від 15.03.2023 року).

В.о. завідувача кафедри неврології і рефлексотерапії  
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,  
д.мед.н., професор

Євген ТРУФАНОВ