

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

ФЛОМІН ЮРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ



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

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

14.01.15 – нервові хвороби

РЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2023

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ.

Опоненти:

доктор медичних наук, професор **Трищинська Марина Анатоліївна**, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії;

доктор медичних наук, професор **Гриб Вікторія Анатоліївна**, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, м. Івано-Франківськ, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії;

доктор медичних наук, професор **Дубенко Ольга Євгеніївна**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, професор кафедри неврології та дитячої неврології навчально-наукового інституту післядипломної освіти.

Захист відбудеться 20 грудня 2023 року о 14⁰⁰ на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.07 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України за адресою: 01601, м. Київ, бульвар Тараса Шевченка, 13, конференц-зала.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.003.07,
кандидат медичних наук, доцент



Ігор СВІНЦІЦЬКИЙ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Мозковий інсульт (МІ) є поширеним захворюванням, яке посідає провідне місце серед основних причин смерті та набутої інвалідності дорослих людей в усьому світі і призводить до тяжких медико-соціальних наслідків [Campbell V.C.V. et al., 2020; Kim J. et al., 2020; Feigin V.L. et al., 2022]. Якщо ситуація з профілактикою та лікуванням МІ суттєво не поліпшиться, тягар МІ протягом найближчих десятиріч буде зростати [Hurford R. et al., 2020]. Виокремлюють два основних патофізіологічних типи МІ: ішемічний МІ (ІМІ) та геморагічний МІ, що включає внутрішньомозковий крововилив (ВМК) та субарахноїдальний крововилив [Sacco R.L. et al., 2013]. Згідно з оцінками, у 2019 році у світі було 12,2 млн. випадків МІ та 6,55 млн. пов'язаних з МІ смертей, через МІ було втрачено 143 млн. років здорового життя (disability-adjusted life years lost – DALYs). Серед усіх МІ 7,63 млн. (62,4%) склали ІМІ, 3,41 млн. (27,9%) ВМК і 1,18 млн. (9,7%) – субарахноїдальні крововиливи. Захворюваність на МІ становила 158,0 на 100 тис. населення, а смертність від інсульту – 84,7 на 100 тис. населення. У 2019 році МІ обумовив 11,6% усіх смертей і 5,7% від загального числа DALYs, що робить його другою серед провідних причин смерті та третьою серед основних причин смерті або інвалідності на нашій планеті [GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021]. За 30 років (2019 рік у порівнянні з 1990 роком) стандартизовані за віком захворюваність на МІ та смертність від МІ зменшились на 17% та 36% відповідно, проте абсолютне число МІ збільшилось на 70%, число смертей від МІ зросло на 43%, а загальне число DALYs, що пов'язане з МІ, стало більше на 32% [Feigin V.L. et al., 2022]. Протягом того ж 30-річного періоду число людей, які щороку помирали внаслідок МІ, постійно зростало й у 2019 році сягнуло 6,2 млн. [WHO. The top 10 causes of death, 2020]. Відповідно у 2019 році МІ посідав третє місце серед провідних причин втрати років здорового життя з показником у 139,4 млн. DALYs [WHO. Leading causes of death and disability, 2020].

Тягар інсульту є непропорційно високим у країнах з низьким та середнім рівнем доходів населення, на які припадає понад 80% від загального числа смертей від МІ та майже 90% DALYs. У 2019 році стандартизована за віком смертність від МІ у цих країнах була у 3,6 разів вищою, ніж у країнах з високим рівнем доходів [GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021]. Крім того, у країнах з низьким рівнем доходів 77% пацієнтів після інсульту мають помірні чи тяжкі обмеження функціональної спроможності, а у країнах з високим рівнем доходів – лише 38% [Langhorne P. et al., 2018; Pandian J.D. et al., 2020]. Відповідно, у таких країнах МІ є не тільки гострою медико-соціальною проблемою, але і серйозним викликом для систем охорони здоров'я та загрозою для успішного економічного розвитку, що обумовлює гостру потребу у підвищенні якості допомоги [Kalkonde Y.V. et al., 2018]. Станом на 2019 рік Україна належала до групи країн з дуже високим рівнем захворюваності на МІ та смертності від МІ [Kim J. et al., 2020]. Згідно з епідеміологічними оцінками, у 2019 році в Україні трапилось 127,5 тис. МІ, 93,4 тис. людей померли від МІ і 1,86 млн. DALYs було втрачено через МІ. ІМІ обумовили 87,6 тис. (68,7%) усіх МІ і спричинили 72,1 тис. (77,2%) смертей, ВМК – 24,4 тис. (19,1%) МІ та 17,5 тис. (18,8%) смертей відповідно. Захворюваність на МІ в Україні становила 289,4 на 100 тис.

населення, а смертність від МІ – 231,1 на 100 тис. населення, і ці показники значно перевищували як світові, так і центральноєвропейські [Global Burden of Disease Study, 2020]. Відповідно до даних Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, у 2019 році в Україні зареєстровано 129 тис. МІ, зокрема 104 тис. (80,5%) ІМІ, 21,5 тис. (16,6%) геморагічних МІ та 3,7 тис. (2,9%) недиференційованих МІ. Внутрішньолікарняна летальність при МІ у середньому становила 18,6%, зокрема при ІМІ – 14,5%, при геморагічних МІ – 38,2% і при недиференційованих МІ – 19,6% [Центр медичної статистики, 2020].

Необхідно визначити ключові елементи допомоги при МІ, які можуть бути поліпшені з високою економічною ефективністю та максимальними перевагами [Rosenich E. et al., 2020; Pandian J.D. et al., 2021]. Результативні реваскуляризаційні процедури поки проводяться лише у незначній частки пацієнтів з ІМІ, а у пацієнтів з ВМК ефективні втручання з високим рівнем доказів ще не розроблені [Rinaldo L. et al., 2019]. Поліпшення лікування у гострому періоді МІ призвело, до зниження внутрішньолікарняної летальності, але це далеко не завжди супроводжувалося хорошими функціональними результатами лікування [Alawieh A. et al., 2018]. Визначення оптимальної моделі допомоги, яка збільшує шанси на якомога краще відновлення, збереження незалежності від сторонньої допомоги та високу якість життя, має велике значення як для самих пацієнтів, так і для осіб, які забезпечують догляд за ними [Duncan P.W. et al., 2017]. Оптимальна організація стаціонарної допомоги при МІ остаточно не визначена [Sun Y. et al., 2013]. У Плані дій щодо інсульту в Європі на 2018-2030 рр. наголошується, що реабілітаційна допомога є важливим видом лікування, який сприяє поверненню людей з функціональними обмеженнями додому, реінтеграції у громаду, відновленню їх незалежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті та участі у справах родини, освіті, роботі та соціальному житті [Norrving B. et al., 2018]. Лікування в інтегрованому інсультному блоці (ІБ), де допомога при гострому МІ поєднується з ранньою комплексною вторинною профілактикою, кваліфікованим сестринським доглядом і наполегливою міждисциплінарною реабілітацією, асоціюється зі зменшенням летальності та інвалідності при інсульті, відтак ІБ можуть вважатися однією з найкращих моделей стаціонарного лікування пацієнтів з МІ [Bray V.D. et al., 2013; Chan D.K. et al., 2013]. Проте інші дослідники не виявили суттєвих переваг ІБ у порівнянні з іншими моделями стаціонарної допомоги [Lange M.C. et al., 2017]. Крім того, даних про відновлення після МІ з урахуванням моделей стаціонарної допомоги у країнах Центральної та Східної Європи, поки мало, що зумовлює необхідність подальших досліджень у цій царині [Jaskova J. et al., 2020].

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

Мета дослідження. Поліпшити неврологічне, функціональне та когнітивне відновлення пацієнтів з МІ шляхом наукового обґрунтування ефективності

комплексної стаціонарної допомоги в умовах ПБ з урахуванням провісників незадовільних результатів лікування у різні періоди захворювання.

Завдання дослідження:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Методи дослідження:

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

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

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

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

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

6. Статистичний аналіз та математичне моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на вітчизняному матеріалі надано наукове обґрунтування ефективності сучасної моделі комплексної стаціонарної допомоги пацієнтам з МІ в умовах ІБ і продемонстровано, що результати лікування в цьому ІБ є співставними з результатами лікування відповідного контингенту пацієнтів в умовах ІБ в країнах із середнім та високим рівнем доходів населення (за даними зарубіжної літератури, зменшення ризику смерті або значного обмеження повсякденної життєдіяльності на 50% та поліпшення функціональної спроможності на 72,5%).

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

Уточнений та перевірений на практиці клініко-діагностичний алгоритм для визначення підтипу ІМІ за рахунок вдосконалення первинного обстеження дозволяє віднести до одного з основних підтипів 91,1% пацієнтів з ІМІ, що значно перевищує відповідні показники в інших дослідженнях з використанням класифікації TOAST

(частка пацієнтів, які були віднесені до категорії «ІМІ невизначної етіології» в оригінальному дослідженні TOAST становила 40%) і створює передумови для оптимізації вторинної профілактики.

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

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

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

Вперше розроблені прогностичні моделі для оцінюванні ризику збереження залежності від сторонньої допомоги (оцінка за мШР ≥ 3 бали) у пацієнтів з тяжкими обмеженнями повсякденної життєдіяльності та значною потребою у сторонній допомозі (оцінка за мШР=4-5 балів), які були госпіталізовані у підгострому або віддаленому періоді МІ. Показано, що серед незалежних провісників відсутності хорошого функціонального результату лікування були чинники, що піддаються модифікації (пізній початок лікування в ПБ та загальний час реабілітаційної допомоги). Зокрема при надходженні пацієнта до ПБ пізніше 7-ї доби ВШ несприятливого результату становило від 3,5 (95% ДІ 1,2–10,3, p=0,023) у разі госпіталізації у ранньому підгострому періоді до 16,6 (95% ДІ 4,3–64,3, p<0,001) у випадку госпіталізації у віддаленому періоді МІ. З іншого боку, при збільшенні загального часу (доз) реабілітаційних сесій на кожні 100 хвилин ВШ несприятливого результату був 0,93 (95% ДІ 0,89–0,97, p<0,001).

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

Практичне значення одержаних результатів. Використання можливостей комплексної стаціонарної допомоги пацієнтам з МІ в умовах ПБ на підставі обґрунтування ефективності лікування у різні періоди МІ може збільшити частку

пацієнтів, які госпіталізуються в ПБ, пришвидшити їх госпіталізацію, поліпшити відновлення та зменшити тяжкість наслідків МІ.

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

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

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

Встановлено, що рівні С-реактивного білку (СРБ) або швидкість осідання еритроцитів вище верхньої межі норми після госпіталізації в ПБ асоціюється з ризиком недостатнього поліпшення базової щоденної активності (різниця між початковою та прикінцевою оцінками за ІБ у ≥ 50 балів або оцінка за ІБ перед випискою ≥ 85 балів) та меншою імовірністю самостійної ходьби у пацієнтів після МІ і можуть використовуватись як додаткові провісники гіршого функціонального відновлення пацієнтів з МІ у широкій клінічній практиці.

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

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

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

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

Особистий внесок здобувача. Самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з визначеної проблеми, сформульовано мету і задачі дослідження, визначені критерії відбору пацієнтів, обсяг та методи дослідження. Особисто проведено клінічне спостереження та обстеження пацієнтів, призначались та аналізувались результати лабораторних та інструментальних досліджень, проведено первинну обробку результатів дослідження з подальшою статистичною

обробкою отриманих даних. Проведений аналіз і узагальнення результатів дослідження, сформульовані всі положення та висновки дисертації. У роботі не використовувались ідеї та розробки співавторів публікацій.

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

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Проведене дослідження пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Інсультному центрі (ІЦ), що є відділенням багатопрофільної університетської лікарні – Медичного центру "Універсальна клініка «Оберіг»" ТОВ «Капітал», яке функціонує згідно з принципами ІБ. Критеріями включення до дослідження були клінічний діагноз МІ, що підтверджений результатами нейровізуалізації, стаціонарне лікування в ІЦ у 2010 – 2018 рр. та достатній обсяг даних пацієнта у базі даних (госпітальний реєстр). Критеріями виключення з дослідження були тривалість перебування в ІБ менше 3 діб, субарахноїдальний крововилив, тяжкі супутні захворювання, що істотно впливали результати лікування (зокрема пізні стадії злоякісних новоутворень з віддаленими метастазами, термінальна стадія ниркової недостатності, гострі та хронічні гематологічні захворювання, незрощені переломи кісток, контрактури, ампутації, кахексія, інфекційний ендокардит, сепсис), а також реваскуляризаційні втручання (системний тромболізис та/або механічна тромбектомія) при ІМІ, краніотомія або тривала штучна вентиляція легень, а також смерть пацієнта в ІЦ. Згідно з часом від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ періоди МІ були поділені на найгостріший (0-24 години), гострий (1-7 діб), ранній підгострий (8-90 днів), пізній підгострий (91-180 днів) та віддалений (пізніше 180 днів).

У кожного пацієнта було проведене відповідне обстеження, що включало огляд лікаря-невропатолога, фізичного терапевта, ерготерапевта та логопеда, нейровізуалізацію за допомогою МСКТ голови або МРТ головного мозку, візуалізацію церебральних артерій з використанням МСКТА або МРА, а також дослідження серця, зокрема реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях, трансторакальну ехокардіографію та тривалий моніторинг ЕКГ, а також та набір лабораторних досліджень відповідно до галузевих стандартів. Визначений набір даних кожного пацієнта був внесений у електронну базу даних. Ці показники включали вік та стать пацієнта, тип та підтип МІ, локалізацію ураження мозку, оцінку за мШР перед останнім МІ, судинні фактори ризику (СФР), такі як артеріальна гіпертензія (АГ), фібриляція передсердь (ФП), ЦД, гіперліпідемія, МІ в анамнезі, куріння, зловживання алкоголем, ожиріння. Після госпіталізації в ІЦ було проведене первинне, а перед випискою з ІЦ – прикінцеве оцінювання тяжкості неврологічного дефіциту, мобільності, порушень базової щоденної активності, обмежень життєдіяльності, а також когнітивних та афективних порушень з використанням набору сучасних шкал: NIHSS, ІБ, мШР, RMI, ФКХ, ШРБ, MMSE, MoCA, HADS та PHQ-9. Міждисциплінарні реабілітаційні заходи здійснювались відповідно до спільно визначених цілей і характеризувались високим обсягом допомоги (пацієнти, які не мали протипоказань, отримували 2-3 години реабілітаційних сесій на день).

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

I етап – це загальна характеристика учасників дослідження (N=852).

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

III етап був присвячений дослідженню рівнів HbA1c (N=524), рШКФ (N=360) і ліпідного профілю (N=502) у різні періоди МІ та аналізу їх зв'язків з віком і статтю пацієнтів, СФР, періодом та тяжкістю МІ, а також неврологічним та функціональним відновленням.

IV етап передбачав визначення частоти основних неврологічних і соматичних ускладнень у учасників дослідження з різними підтипами МІ (N=539) та встановлення незалежних провісників розвитку соматичних ускладнень загалом і зокрема пневмонії та венозного тромбоемболізму у різні періоди МІ.

V етап охоплював визначення частоти та тяжкості постінсультних когнітивних порушень (ПКП) після госпіталізації та перед випискою з ІЦ (N=399), а також аналіз зв'язків ПКП з підтипами ІМІ та періодом МІ та встановлення незалежних провісників збереження клінічно значущих ПКП на момент виписки з ІЦ.

VI етап був спрямований на визначення частоти та тяжкості постінсультної депресії (ПД) та постінсультних тривожних розладів (ПТР) на момент виписки з ІЦ (N=200) та аналіз їх зв'язків з віком та статтю пацієнтів, підтипами ІМІ, тяжкістю МІ, функціональним статусом, тяжкістю ПКП та періодом МІ, а також встановлення незалежних провісників збереження клінічно значущої ПД на момент виписки з ІЦ.

VII етап був присвячений аналізу впливу характеристик пацієнта на ризик збереження потреби у сторонній допомозі і встановленню незалежних провісників

неповного відновлення базової щоденної активності, згідно з прикінцевою оцінкою за ІБ (N=677), і збереження обмежень життєдіяльності та потреби у сторонній допомозі, відповідно до підсумкової оцінки за мШР (N=764), а також визначенню незалежних провісників відсутності значного збільшення функціональної спроможності (зменшення оцінки з мШР на ≥ 2 бали та збільшення оцінки за ІБ на ≥ 50 балів у порівнянні з початковою) впродовж стаціонарного лікування в ІЦ.

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

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

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

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

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

Загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації у учасників дослідження варіювала від 1 балів до 39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6 – 18 балів). Більшість учасників дослідження (71%) на момент госпіталізації в ІЦ мали МІ помірної тяжкості (NIHSS=6-13 балів) або тяжкий МІ (NIHSS 14-20 балів). Загальна оцінка за ІБ після

госпіталізації в ІЦ варіювала від 0 до 100 балів (медіана 35 балів, МКІ 5 – 75 балів), а за мШР – від 0-1 до 5 балів (медіана 4 бали, МКІ 3 – 5 балів). Відповідно до початкової оцінки за ФКХ, ходити без сторонньої допомоги після госпіталізації в ІЦ могли лише 133 (15,6%) учасники дослідження.

Популяція дослідження характеризувалася високою поширеністю СФР. Зокрема 721 (84,6%) пацієнт страждав на АГ, у 248 (29,1%) учасників був встановлений діагноз ЦД, у 307 (36,0%) пацієнтів була діагностована ФП, 268 (31,4%) осіб мали ожиріння, 139 (16,3%) пацієнтів зловживали алкоголем, 122 (14,3%) пацієнти були активними курцями, у 206 (24,2%) учасників були МІ в анамнезі. Більшість (57,2%) досліджених пацієнтів мала одночасно два-три СФР.

Результати аналізу час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ свідчили, що 168 (19,7%) пацієнтів були госпіталізовані протягом найгострішого періоду (0-24 години з моменту появи перших проявів МІ), 165 (19,4%) – протягом гострого періоду МІ (1-7 днів від появи симптомів МІ), 288 (33,8%) – впродовж раннього підгострого періоду (з 8-го по 90-й день від розрахункової дати захворювання), 86 (10,1%) – протягом пізнього підгострого періоду (91-180 днів від розрахункової дати захворювання) і 146 (17,2%) пацієнтів – у віддаленому періоді (понад 180 днів від розрахункової дати захворювання). В цілому, 60,9% учасників дослідження були госпіталізовані до ІЦ впродовж перших 30 днів після МІ, що традиційно вважається гострим періодом МІ. Медіана тривалості перебування учасників дослідження на стаціонарному лікуванні становила 23 дні (МКІ 11 – 40 днів).

Встановлено зворотний зв'язок між часом від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ (періодом МІ) та ступенем неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення на момент завершення лікування в ІЦ. Втім, незважаючи на гірші середні показники ступеня відновлення у 61,1% пацієнтів, які були госпіталізовані у підгострому та віддаленому періодах МІ, лікувальні заходи дозволили досягти незалежності від сторонньої допомоги (оцінка за мШР 0-2 бали) у 45,1% пацієнтів у порівнянні з 20,1% після госпіталізації в ІЦ. В результаті проведеного лікування у порівнянні з початковими статистично значуще ($p < 0,05$) зменшились медіани прикінцевих оцінок як за NIHSS, так і за мШР, що свідчить про ефективність впровадженої тактики лікувальних заходів у всіх періодах МІ.

Результати дослідження профілю СФР у пацієнтів з різними підтипами ІМІ свідчили, що АТ підтип ІМІ асоціювався з більшою частотою АГ і куріння, чоловічою статтю. КЕ підтип ІМІ асоціювався з старшим віком, жіночою статтю та ФП. При ЛА підтипі ІМІ рівень ЗХ та ХС ЛПНЩ були статистично значуще ($p < 0,01$) вищими, ніж при інших підтипах ІМІ. Стосовно низки СФР, таких як тривалість АГ чи ЦД, рівень ХС ЛПВЩ, частота ожиріння, ступінь контролю АГ чи наявність МІ у батьків, статистично значущих відмінностей в залежності від підтипу ІМІ не виявлено. Вивчення контролю СФР свідчило про його недостатність, зокрема менше третини (31,4%) пацієнтів постійно приймали антигіпертензивні засоби і більш ніж у половини (60,3%) учасників не був досягнутий належний контроль АГ, понад половина (60,4%) пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ не приймали профілактичного лікування пероральними антикоагулянтами, майже чверть осіб (24,7%) продовжували курити, а рекомендований у сучасних клінічних настановах цільовий рівень ХС

ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л був документований лише у невеликої частини (16,1%) пацієнтів з ІМІ, які були госпіталізовані в ІЦ у підгострому та віддаленому періодах МІ.

Дослідження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у різні періоди МІ і аналіз його зв'язків з клініко-демографічними характеристиками, тяжкістю МІ та результатами лікування великої групи (N=524) пацієнтів продемонструвало, що поширеність ЦД (включно в перше виявлені під час лікування в ІЦ) у нашій вибірці була майже 40% (37,6%). Крім того, більш ніж у третини (34,4%) учасників дослідження без діагнозу ЦД був діагностований предіабет (рівень HbA1c від 5,7% до 6,5%), що свідчить про дуже високу частоту дисглікемії (понад 2/3 випадків). Якщо вищий рівень HbA1c у пацієнтів з ЦД у порівнянні з пацієнтами без ЦД виглядає зрозумілим, той факт, що майже у 30% (28,0%) учасників нашого дослідження рівень HbA1c був вище 8,0% вказує на те, що контроль ЦД у них був недостатнім. Визначення рівня HbA1c дало можливість вперше встановити діагноз ЦД 2 типу більш ніж у 4% і констатувати недостатній контроль ЦД (HbA1c $>7,0\%$) у 49% наших пацієнтів з попередньо встановленим діагнозом ЦД. Отже наше дослідження підтвердило, що визначення рівня HbA1c є відносно простим, надійним і результативним способом як виявлення ЦД, так і оцінки рівня його контролю глікемії у пацієнтів з МІ незалежно від періоду захворювання, тяжкості неврологічного дефіциту та наявності ускладнень.

У досить великій групі (N=360) пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання за формулою СКД-ЕРІ були розраховані показники рШКФ на момент госпіталізації в ІЦ, а також проведено аналіз зв'язків між помірною чи тяжкою ренальною дисфункцією та періодом МІ, а також низкою клініко-демографічних характеристик пацієнтів. Результати цього дослідження свідчили про високу частоту зниження рШКФ у пацієнтів з МІ: нормальна рШКФ (≥ 90 мл/хв./ $1,73$ м²), була документована менш ніж у половині (45,0%) випадків. Водночас у 32,2% учасників дослідження було виявлене легке (60-90 мл/хв./ $1,73$ м²), а у 22,8% пацієнтів – помірне чи тяжке зниження рШКФ (<60 мл/хв./ $1,73$ м²), що відповідає 3-5 стадіям хронічної хвороби нирок й асоціюється з гіршим функціональним відновленням, зокрема з вищим ризиком недостатнього поліпшення базової щоденної активності (різниця між початковою та прикінцевою оцінками за ІБ у ≥ 50 балів або оцінка за ІБ перед випискою ≥ 85 балів). Відсутність статистично значущого зв'язку між ступенем зниження рШКФ та періодом МІ дозволяє вважати гостре ураження нирок у наших пацієнтів малоімовірним. Ми не виявили статистично значущих відмінностей у рШКФ в залежності від типу МІ, однак у пацієнтів з ІМІ була виявлена асоціація ренальної дисфункції з КЕ його підтипом.

Визначення ліпідного профілю у великої групи пацієнтів (N=502) з МІ проводилось після госпіталізації в ІЦ з використанням прямих методів визначення рівня фракцій ХС та обчисленням рівня ХС не-ЛПВЩ. Аналіз зв'язку між рівнем основних фракцій ліпопротеїнів та низкою клініко-демографічних характеристик свідчив про вищі рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ у пацієнтів з ІА та ІН підтипами ІМІ, високу поширеність підвищеного рівня ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ поряд з низьким рівнем ХС ЛПВЩ у пацієнтів з ІМІ пізніше 30 днів від початку захворювання, а також вищі рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ у жінок та осіб з ожирінням, пацієнтів без ФП, МІ в анамнезі чи ЦД. Крім того, встановлено зворотний

кореляційний зв'язок між рівнем ЗХ та обмеженнями повсякденної життєдіяльності (оцінка за мШР \geq 2 балів) перед випискою з ІЦ. Той факт, що в абсолютній більшості (83,9%) учасників нашого дослідження з ІМІ на момент госпіталізації в ІЦ зберігалась гіперхолестеринемія, вказує на те, що у цій популяції пацієнтів з дуже високим ризиком нових судинних подій, були недостатньо використані можливості вторинної профілактики, зокрема гіполіпідемічної терапії.

В ході дослідження частоти неврологічних та соматичних ускладнень у пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання було встановлено, що до госпіталізації в ІЦ ускладнення були документовані більш ніж у половини (56,2%) вибірки, понад третина (35,6%) пацієнтів мала соматичні ускладнення, і близько 10% осіб мали більше одного ускладнення. Ми дійшли висновку, що вищий ризик нових ускладнень протягом стаціонарного лікування асоціюється з тяжкими МІ (більша сума балів за NIHSS) та більш значними обмеженнями життєдіяльності (вища оцінка за мШР) після шпиталізації, а також пізнішим періодом МІ. Незалежним предиктором соматичних ускладнень впродовж стаціонарного лікування у нашому дослідженні виявився КЕ підтип ІМІ, який має тісний зв'язок з ФП. Це підкреслює важливість як визначення підтипу ІМІ, так і тривалого моніторингу серцевого ритму з метою скринінгу щодо пароксизмальної форми ФП. Висока частота уроінфекцій у пацієнтів з МІ, яка була виявлена у нашому дослідженні (15,4%), свідчить про необхідність приділяти більше уваги їх профілактиці, зокрема у разі наявності сечового катетера слід щоденно переглядати потребу у його подальшому використанні і намагатися видалити його якомога раніше. Поряд з цим, у нашому дослідженні також було встановлено, що наявність таких ускладнень, як пневмонія чи венозний тромбоемболізм до госпіталізації в ІЦ, є незалежним провісником розвитку нових ускладнень такого ж типу впродовж перебування в ІЦ. Несприятлива прогностична роль пневмонії, яка розвинулася до госпіталізації в ІЦ, імовірно, обумовлена збереженням у пацієнта чинників ризику пневмонії, таких як дисфагія чи імуносупресія. Аналогічно вищий ризик венозного тромбоемболізму під час стаціонарного лікування може бути пов'язаний як збереженням попередніх чинників ризику цього грізного ускладнення, так впливом вже існуючих у венозній системі пацієнта тромботичних мас. Частота нових неврологічних та соматичних ускладнень, які спостерігались у пацієнтів впродовж їх перебування в ІБ, була значно нижчою, ніж діагностованих на момент госпіталізації (20,6% у порівнянні з 9,3% та 35,6% у порівнянні з 19,1%, відповідно), що ілюструє переваги запровадженої в ІЦ тактики лікувальних заходів та ефективність моделі ІБ в цілому.

Аналіз результатів скринінгу щодо постінсультних когнітивних порушень (ПКП) свідчив про високу частоту ПКП як після госпіталізації, так і перед випискою з ІЦ (частота помірно тяжких чи тяжких ПКП, згідно з загальною оцінкою за MMSE, становила 60,2% та 48,1%, а згідно з загальною оцінкою за MoCA – 89,2% та 81,2% відповідно). Лише приблизно у 10% учасників нашого дослідження результати скринінгу з метою виявлення ПКП виявились негативними за обома шкалами. Практично в усіх (98,9%) випадках, коли результати початкового скринінгу щодо ПКП були негативними, вони залишались негативними і наприкінці стаціонарного лікування в ІЦ, що свідчить про відсутність негативного впливу лікування в ІБ на когнітивні функції пацієнтів з МІ. Водночас у невеликої частини пацієнтів, які мали

ознаки ПМКП після госпіталізації, оцінки перед випискою з ІЦ були у нормальних межах (12,1% випадків при оцінюванні за MMSE та 11,0% випадків при оцінюванні за MoCA). Майже у половини (47,5%) пацієнтів, які, згідно з оцінками за MMSE, на початку лікування мали ПМКП помірної тяжкості, результати прикінцевого скринінгу виявилися негативними. Статистично значуще підвищення загальних оцінок за обома цими шкалами вказує на позитивний вплив лікування в ІЦ на стан когнітивних функцій пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання. Той факт, що майже у 75% пацієнтів з негативними результатами скринінгу щодо ПМКП з використанням MMSE скринінг за допомогою MoCA виявився позитивним, є підтвердженням вищої чутливості останньої шкали у пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання. Більше того, оскільки практично у всіх (99,6%) пацієнтів з ПМКП відповідно до MMSE результати скринінгу за допомогою MoCA також виявилися позитивними, проведення скринінгу з використанням MoCA у тих випадках, коли ПМКП були виявлені за допомогою MMSE, імовірно, є недоцільним. Наші дані також свідчать про відсутність залежності результату скринінгу щодо ПМКП від сторони ураження у пацієнтів з ІМІ у басейні середньої мозкової артерії і, відповідно, підтверджують можливість проведення такого скринінгу при ураженні обох басейнів. У нашому дослідженні ПМКП були більш тяжкими при ВМК та КЕ підтипі ІМІ і менш тяжкими при ЛА підтипі ІМІ. Це можна частково пояснити більшим розміром вогнища інфаркту мозку, що зазвичай спостерігається при КЕ підтипі ІМІ у порівнянні з ЛА підтипом, а також більш вираженими патологічними змінами у паренхімі головного мозку, властивими для пацієнтів з тяжкою АГ (головна причина ВМК) та ФП (провідна причина кардіогенної емболії як причини ІМІ). У цьому контексті виглядає досить логічним виявленням у наших пацієнтів зв'язок помірної сили між оцінками за MMSE і MoCA, з одного боку, та початковою тяжкістю МІ (зворотна залежність) і ступенем обмежень повсякденної життєдіяльності (пряма залежність), з іншого боку. Незалежними провісниками збереження ПМКП помірної тяжкості чи тяжких ПМКП, згідно з оцінкою за MMSE перед випискою з ІЦ, були пізня госпіталізація в ІЦ та нижча сума балів за MMSE після госпіталізації. У разі використання MoCA, крім початкової оцінки за цією шкалою, незалежні асоціації з ризиком збереження ПМКП мали й інші чинники: АТ підтип ІМІ та старший вік пацієнта. Отримані результати свідчать, що, з одного боку, ці два інструменти по-різному характеризують профіль ПМКП і не можуть вважатись взаємозамінними, з іншого боку, що лікування в ІЦ має позитивний вплив на профіль когнітивних функцій у пацієнтів з МІ.

У частині нашого дослідження, що була присвячена оцінюванню тяжкості та прогнозуванню афективних порушень у пацієнтів після МІ, згідно з результатами однофакторного аналізу, основними чинниками, які збільшують ризик постінсультної депресії (ПІД), є старший вік пацієнта, більш тяжкий неврологічний дефіцит, гірший функціональний стан та більш тяжкі ПМКП після госпіталізації в ІЦ. Статистично значущого зв'язку з клінічно значущими проявами постінсультних тривожних розладів перед випискою з ІЦ для жодного з досліджених нами чинників не виявлено. Відповідно до багатфакторного аналізу, ризик ПІД (згідно з HADS-D) мав прямий зв'язок з АГ (ВШ 8,5; 95% ДІ 0,9-76,3; $p=0,057$) і зворотний зв'язок з наявністю ожиріння (ВШ 0,23; 95% ДІ 0,05-1,14; $p=0,072$), хоча в обох цих випадках зв'язок не досяг рівня статистичної значущості (рівень $p>0,05$). При аналізі впливу періоду МІ

була виявлена тенденція до збільшення ризику ПД у разі госпіталізації пацієнта в ІЦ пізніше 30 днів від початку захворювання, проте результати багатофакторного аналізу щодо цього показника виявились неоднорідними. Основними провісниками помірної чи тяжкої ПД (відповідно до оцінок за RHO-9) у нашій вибірці виявились 2 чинники: старший вік пацієнта (ВШ 1,04; 95% ДІ 1,00-1,08, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,028$) та більш тяжкі ПМКП відповідно до оцінки за MoCA (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,91-0,98, в середньому, при збільшенні оцінки на кожен додатковий бал, $p=0,005$). Слід зазначити, що як і у разі використання шкали HADS, так і при застосуванні RHO-9, результати однофакторного та багатофакторного аналізу щодо провісників ПД свідчили про прогностичне значення різних чинників, тому у цій проблемі необхідні подальші дослідження.

Незалежними провісниками ризику неповного відновлення базової щоденної активності після лікування в ІБ (загальна оцінка за ІБ <85 балів перед випискою) виявились вісім чинників: старший вік пацієнта (ВШ 1,06 95% ДІ 1,03-1,10, в середньому, на кожен додатковий рік, $p<0,001$), МІ в анамнезі (ВШ 2,8 95% ДІ 1,3-6,2 $p=0,01$), тяжчі початкові порушення щоденної активності (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,95-0,98, в середньому, при зменшенні оцінки за ІБ на кожний бал, $p<0,001$), тяжчі обмеження життєдіяльності (ВШ 1,7; 95% ДІ 1,0-2,8, в середньому, при збільшенні оцінки за мШР на кожен бал, $p=0,049$) та порушення мобільності (ВШ 0,87 95% ДІ 0,76–0,99, в середньому, при зменшенні оцінки за RMI на кожен бал, $p=0,049$), а також більш виражений парез правої та лівої верхніх кінцівок (ВШ 1,5; 95% ДІ 1,1–1,9, в середньому, при збільшенні оцінок у відповідних розділах NIHSS на кожен бал, $p<0,01$) та період МІ (ВШ 3,5; 95% ДІ 1,0–12,0, $p=0,04$ у разі госпіталізації у пізньому підгострому періоді та ВШ 9,6; 95% ДІ 3,1–29,4, $p<0,001$ у випадку госпіталізації у віддаленому періоді), в той час як незалежними предикторами відсутності значного поліпшення базової щоденної активності на момент виписки з ІЦ (різниця між прикінцевою та початковою оцінками за ІБ у <50 балів та підсумкова оцінка за ІБ <85 балів) виявились сім чинників: старший вік пацієнта (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,03-1,09, в середньому, на кожен додатковий рік, $p<0,001$), МІ в анамнезі (ВШ 2,8 95% ДІ 1,3-6,2 $p<0,001$), більш тяжкі порушення базової щоденної активності (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,95-0,98, в середньому, при зменшенні оцінки за ІБ на кожний бал, $p<0,001$) та мобільності (ВШ 0,80; 95% ДІ 0,71–0,91, в середньому, при зменшенні початкової оцінки за RMI на кожен бал, $p=0,001$), а також більш виражений парез верхніх кінцівок (ВШ 1,4; 95% ДІ 1,1-1,7, в середньому, при збільшенні оцінки у відповідному підрозділі NIHSS на кожен бал, $p<0,004$) та період МІ (ВШ 2,9; 95% ДІ 1,0–8,8, $p=0,05$ при госпіталізації впродовж пізнього підгострого і ВШ 15,6; 95% ДІ 5,2–46,1, $p<0,001$ у разі початку лікування в ІБ у віддаленому періоді).

Що стосується обмежень повсякденної життєдіяльності, які оцінювали за допомогою мШР, незалежними провісниками обмежень життєдіяльності після лікування в ІБ (мШР ≥ 2 бали на момент виписки) були три фактори: початкова тяжкість МІ (ВШ 1,1; 95% ДІ 1,0–1,2, в середньому, на кожний додатковий бал NIHSS після госпіталізації, $p=0,01$), період МІ (ВШ 3,1-3,4 при госпіталізації у межах раннього підгострого періоду, ВШ 12,1 при початку лікування в ІБ впродовж пізнього підгострого періоду та ВШ 9,8 у разі надходження пацієнта протягом віддаленого періоду МІ, $p<0,05$) і початковий ступінь обмежень повсякденної

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

Аналіз даних великої групи (N=764) пацієнтів різного віку, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ у підгострому або віддаленому періоді МІ, що призвів до значних обмежень життєдіяльності та великої потреби у сторонній допомозі (початкова оцінка за мШР 4-5 балів), дозволив визначити провісники залежності від сторонньої допомоги на момент виписки з ІЦ (оцінка за мШР 3-5 балів): ризик у пацієнтів чоловічої статі був нижчим у порівнянні з жінками (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,15–0,69, $p = 0,004$), він зростав пропорційно часу від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ (від ВШ 3,5 у разі надходження пацієнта з 15-го до 30-го дня до ВШ 16,6 у випадку госпіталізації у віддаленому періоді МІ) та початковій тяжкості обмежень життєдіяльності (ВШ 4,9, 95% ДІ 2,3–10,1, у середньому, на кожний додатковий бал за мШР, $p = 0,01$). Водночас, імовірність відновлення незалежності від сторонньої допомоги зростала при збільшенні обсягу реабілітації: ВШ досягнення хорошого результату лікування становило 0,93 (95% ДІ 0,89–0,97) на кожні додаткові 100 хвилин реабілітаційних сесій. Прогностична модель для оцінки імовірності досягнення хорошого результату лікування (відновлення незалежності від сторонньої допомоги, про що свідчила оцінка за мШР=0-2 балів перед випискою), що побудована на виділеному наборі ознак, має хорошу чутливість та специфічність ($\geq 75\%$) і є адекватною (χ^2 -квадрат=60,7 при 7 степенях свободи, $p < 0,001$). Розроблена модель має низку суттєвих переваг: по-перше, вона ґрунтується на простих та надійних клінічних показниках, таких як оцінки за мШР, ІБ та NIHSS, по-друге, вона підкреслює важливість достатнього обсягу (доз) реабілітації, по-третє, вона демонструє зворотній зв'язок між тривалістю проміжку від початку захворювання до початку реабілітації (періодом МІ) та імовірністю відновлення незалежності від сторонньої допомоги після курсу стаціонарного лікування в ІБ.

Результати однофакторного аналізу чинників, що пов'язані з відсутністю відновлення незалежної ходьби після лікування в ІЦ (прикінцева оцінка за ФКХ 1-4 бали), свідчили про статистично значущий зв'язок ризику збереження потреби у сторонній допомозі при ходьбі з великою групою факторних ознак, зокрема з АТ та КЕ підтипами ІМІ, віком та статтю пацієнта, наявністю ФП, більш тяжкими неврологічним дефіцитом, руховими та когнітивними порушеннями, тяжкими обмеженнями життєдіяльності, а також з підвищеним рівнем маркерів запалення у крові після госпіталізації в ІЦ. Разом з тим, при багатофакторному аналізі були виявлені лише чотири незалежних провісника потреби у сторонній допомозі під час ходьби після лікування в ІЦ. Зокрема ризик відсутності бажаного результату

лікування щодо самостійної ходьби збільшувався з віком пацієнта (ВШ 1,07; 95% ДІ 1,03–1,10, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$). Статистично значущий та незалежний вплив на ризик не досягти бажаного результату лікування мали початкові оцінки за NIHSS (ВШ 1,15; 95% ДІ 1,08–1,22, в середньому, при збільшенні загальної оцінки на кожний 1 бал, $p < 0,001$) та за ФКХ (ВШ 0,40; 95% ДІ 0,31–0,52, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний 1 бал, $p < 0,001$). Крім того, ризик залежності при ходьбі значно зростає у тих випадках, коли пацієнт був госпіталізований в ІЦ у віддаленому періоді МІ (ВШ 5,7; 95% ДІ 1,9–17,1, $p = 0,002$). Як при однофакторному, так і при багатфакторному аналізі своє прогностичне значення зберегли вік пацієнта і початкова тяжкість неврологічного дефіциту, обумовленого МІ (загальна оцінка за NIHSS). З іншого боку, багатфакторний аналіз виявив незалежний негативний вплив як низької початкової оцінки за шкалою ФКХ, так і віддаленого періоду МІ.

Крім зазначеного вище, у нашому дослідженні була продемонстрована можливість та запропонований спосіб інтегрального оцінювання стану пацієнтів з МІ у багатовимірному просторі та ступеня їх відновлення після лікування в ІЦ, що ґрунтується на сукупності оцінок впливу МІ на неврологічні функції, рухову сферу, базову щоденну активність та повсякденну життєдіяльність пацієнта. Встановлено, що на підставі сукупності оцінок оптимальним є розподіл пацієнтів за результатами лікування в ІЦ на чотири групи (кластери). Узагальнюючи результати якісного аналізу показників, можна зазначити, що за інтегральною оцінкою пацієнти, які були віднесені до групи К4 мали найкращі результати лікування, пацієнти з групи К1 – хороші результати лікування, а пацієнти з груп К3 та К2 – погані та дуже погані результати лікування відповідно. Результати цього дослідження підтвердили інформативність використання у пацієнтів з МІ певного набору з 9 оціночних шкал, що включає NIHSS, мШР, ІБ, RMI, ШРБ, ФКХ, MMSE, MoCA та HADS. Попри зрозумілу потребу у системах інтегрованої оцінки стану пацієнтів після МІ, їх розробка та впровадження у наукові дослідження та клінічну практику досі перебуває на початковій стадії. Це зумовлено кількома причинами, зокрема технічною складністю збору даних, які мають надходити від представників різних професій (лікарі, фізичні терапевти, ерготерапевти, психологи), і труднощами їх аналізу та інтерпретації. Ці перешкоди у нашому дослідженні були подолані за рахунок взаємодії між членами міждисциплінарної команди ІЦ та завдяки використанню електронних форм медичних документів і бази даних. Крім того, ми переконалися у необхідності мати обмежений набір шкал, який дає необхідну і достатню інформацію, щоб оцінювати ключові аспекти відновлення пацієнта у повсякденній роботі. Поєднання зусиль різних фахівців дозволило зібрати досить повний набір даних і використовувати його для спільних цілей.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення і надано нове вирішення важливої й актуальної проблеми клінічної неврології – поліпшення неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення пацієнтів у різні періоди МІ, що ґрунтується на багатовимірному оцінюванні наслідків МІ

(неврологічних, функціональних, когнітивних та афективних порушень) та оптимізації тактики лікувальних заходів при стаціонарному лікуванні (зокрема на зменшенні частки ІМІ невстановленої етіології, врахуванні періоду МІ й індивідуально визначених цілей в роботі мультидисциплінарної команди фахівців та визначенні відповідного обсягу реабілітації), що дозволило досягти у 71,3% пацієнтів, які були госпіталізовані в ПБ у гострому періоді МІ, сприятливих ранніх функціональних результатів лікування (мШР 0-3 бали), подібно до показників у гострих інсультних блоках країн з високим рівнем доходів населення, таким чином підтвердивши можливість організації та успішного функціонування у вітчизняній системі охорони здоров'я ПБ як сучасної моделі комплексної стаціонарної допомоги пацієнтам з МІ.

1. Пацієнти (N=852, медіана віку 66,7 років, 42,7% жінок) з МІ (19,1% ВМК та 80,9% ІМІ), які були госпіталізовані в ПБ протягом найгострішого (19,7%), гострого (19,4%) раннього підгострого (33,8%), пізнього підгострого (10,1%) або віддаленого (17,2%) періоду МІ, характеризуються високою частотою СФР (АГ у 84,6%, ЦД у 29,1%, ФП у 36,% виявлена, ожиріння у 31,4% мали, зловживання алкоголем у 16,3%, активне куріння у 14,3%, МІ в анамнезі у 24,2%), причому у більшості (57,2%) пацієнтів документовано два-три СФР одночасно, і значною тяжкістю неврологічного дефіциту: у 71,0% учасників МІ помірної тяжкості (NIHSS 6-13 балів) або тяжкі (NIHSS 14-20 балів) МІ, в той час як частка легких МІ (NIHSS 0-5 балів) є значно меншою (17%). У більшості (68,1%) пацієнтів після госпіталізації спостерігаються тяжкі обмеження повсякденної життєдіяльності (оцінка за мШР 4-5 балів). В результаті проведеного лікування статистично значуще ($p < 0,05$) зменшились медіани прикінцевих оцінок як за NIHSS, так і за мШР у всіх періодах МІ, що свідчить про ефективність тактики лікувальних заходів в ПБ. Встановлено зворотний зв'язок між часом від початку захворювання до госпіталізації в ПБ та ступенем неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення на момент завершення лікування, втім, незважаючи на гірші середні показники ступеня відновлення 61,1% пацієнтів, які були госпіталізовані у підгострому та віддаленому періодах, лікувальні заходи в умовах ПБ дозволили досягти незалежності від сторонньої допомоги (оцінка за мШР 0-2 бали) у 45,1% пацієнтів у порівнянні з 20,1% після госпіталізації.

2. Частота етіологічних підтипів ІМІ, згідно з запропонованим алгоритмом, у вибірці становить 40,9% для АГ, 42,7% для КЕ, 7,5% для ЛА та 8,9% для ІН, причому ІН підтип ІМІ у нашому дослідженні встановлювався значно рідше, ніж криптогенний ІМІ в інших дослідженнях з подібними причинними класифікаціями (від 10 до 40%). Профіль СФР вказує на статистично значущі ($p < 0,001$) зв'язки АГ підтипу ІМІ з вищою частотою АГ, активного куріння та чоловічою статтю, КЕ підтипу ІМІ – зі старшим віком пацієнтів, жіночою статтю та наявністю ФП, а ЛА підтипу ІМІ – з гіперліпідемією (ЗХ $> 5,2$ ммоль/л та/або ХС ЛПНЩ $> 2,6$ ммоль/л). Водночас ІН підтип ІМІ у порівнянні з рештою підтипів асоціюється з меншою ($p < 0,05$) частотою АГ, ФП та гіперліпідемії, що вказує на необхідність пошуку інших модифікованих факторів ризику у цієї категорії пацієнтів. Аналіз ступеня контролю СФР свідчить, що він є недостатнім: менше третини (31,4%) пацієнтів постійно приймають антигіпертензивні засоби і більш ніж у половини (60,3%) учасників не

досягнутий контроль АГ, понад половина (60,4%) пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ не приймають профілактичного лікування пероральними антикоагулянтами, майже чверть (24,7%) продовжують курити, лише невелика частка (16,1%) пацієнтів з ІМІ, які були госпіталізовані у підгострому та віддаленому періодах МІ, мають цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л.

3. Визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у будь-якому періоді МІ є простим та надійним способом оцінювання середнього рівня глікемії, що дозволяє встановити загальну частоту порушень метаболізму глюкози (майже у 40% досліджених пацієнтів встановлено діагноз ЦД і ще майже у 35% – предіабет), вперше діагностувати ЦД (діагностовано у 4% вибірки), виявити недостатній контроль глікемії у підгострому та віддаленому періодах МІ (близько 30% пацієнтів мали рівень HbA1c, що перевищував 8,0%), а також вжити заходи для поліпшення функціонального відновлення пацієнтів, оскільки вищий початковий рівень HbA1c має статистично значущий ($p < 0,001$) прямий зв'язок з тяжкістю обмежень повсякденної життєдіяльності (оцінка за мШР перед випискою). Більше половини (55%) пацієнтів з МІ незалежно від періоду МІ на момент госпіталізації мають ознаки хронічної хвороби нирок (зниження рШКФ, обчисленої за формулою СКД-ЕРІ), а майже у чверті (23%) спостерігається помірна чи тяжка ренальна дисфункція (рШКФ <60 мл/хв./1,73 м²), що асоціюється з гіршим функціональним відновленням, зокрема з вищим ризиком недостатнього поліпшення базової щоденної активності (за ІБ перед випискою). У разі госпіталізації в ІБ у найгострішому, гострому та ранньому підгострому періоді МІ рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ є статистично значуще ($p < 0,01$) вищими, ніж при надходженні у більш пізньому періоді, а у підгострому та віддаленому періоді ІМІ спостерігається дуже висока частота (83,9%) раніше не діагностованої та нескоригованої гіперліпідемії що корелює з обмеженнями життєдіяльності (оцінка за мШР ≥ 2 балів перед випискою).

4. У пацієнтів з МІ має місце висока частота ускладнень: соматичні або неврологічні ускладнення виявлені у більшості (56,3%) учасників дослідження, зокрема соматичні ускладнення спостерігались більш ніж у третини (35,6%) вибірки і їх діагностували частіше ($p < 0,05$), ніж неврологічні, а у кожного десятого пацієнта документовано більше одного ускладнення. Частота нових неврологічних та соматичних ускладнень впродовж перебування в ІБ є значно ($p < 0,001$) нижчою, ніж діагностованих на момент госпіталізації (20,6% у порівнянні з 9,3% та 35,6% у порівнянні з 19,1%, відповідно), що свідчить про переваги запровадженої тактики лікувальних заходів щодо запобігання ускладненням. Вищий ризик соматичних ускладнень впродовж стаціонарного лікування асоціюється з КЕ підтипом ІМІ (ВШ 2,08; 95% ДІ 1,11-3,92, $p = 0,02$), наявністю соматичних ускладнень до госпіталізації пацієнта в ІБ (ВШ 2,58; 95% ДІ 1,51-4,42, $p = 0,001$), більшою тяжкістю МІ (ВШ 1,11; 95% ДІ 1,06-1,16, в середньому, на кожен додатковий бал загальної оцінки за NIHSS, $p < 0,001$) та вищим ступенем обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 1,62; 95% ДІ 1,07-2,48, в середньому, на кожний додатковий бал початкової оцінки за мШР, $p = 0,02$).

5. У пацієнтів з МІ після госпіталізації спостерігається висока частота ПІКП (60,2% згідно з оцінкою за MMSE та 89,2% відповідно до MoCA), яка статистично значуще ($p < 0,01$) зменшується в результаті лікування в ІБ (до 48,2% та 81,2%

відповідно). Незалежними провісниками ППКП на момент виписки, відповідно до оцінки за MMSE, є пізня госпіталізація (у пізньому підгострому періоді ВШ 6,5; 95% ДІ 1,5 – 28,6, $p=0,012$, а у віддаленому періоді МІ – ВШ 7,0; 95% ДІ 2,1 – 22,7, $p=0,001$) та більш виражені ППКП на початку лікування в ПБ (ВШ 0,78; 95% ДІ 0,75 – 0,82, в середньому, при збільшенні початкової оцінки за MMSE на 1 бал); у разі використання для прикінцевої оцінки MoCA незалежними предикторами є АТ підтип ІМІ (ВШ 33,0; 95% ДІ 2,5 – 424,7 $p=0,008$), старший вік пацієнта (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,01 – 1,08, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,008$) та тяжчі початкові ППКП (ВШ 0,79; 95% ДІ 0,74 – 0,84, в середньому, при збільшенні початкової загальної оцінки за MoCA на 1 бал, $p<0,001$).

6. У пацієнтів з МІ спостерігається висока частота клінічно значущих афективних порушень перед випискою: помірна чи тяжка ПД наявна у 9,5% та у 22,5% пацієнтів (згідно з загальною оцінкою за HADS-D та за PHQ-9 відповідно), а виражений ПТР має місце у 8,0% пацієнтів (згідно з загальною оцінкою за HADS-A). Незалежними провісниками ПД перед випискою, відповідно до HADS-D >10 балів, є більш виражені ППКП після госпіталізації (ВШ 0,93; 95% ДІ 0,88-0,98, в середньому, на кожен додатковий бал за MMSE, $p=0,006$), а згідно з PHQ-9, – старший вік пацієнта (ВШ 1,04; 95% ДІ 1,00-1,08, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,028$) та більш виражені ППКП після госпіталізації (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,91–0,98, в середньому, при збільшенні загальної оцінки за MoCA на кожен бал, $p=0,005$), і ці знахідки вказують на вищу схильність пацієнтів зі значними ППКП до розвитку постінсультних афективних розладів.

7. Незалежними провісниками обмежень життєдіяльності після лікування в ПБ (мШР ≥ 2 бали на момент виписки) є три фактори: початкова тяжкість МІ (ВШ 1,1; 95% ДІ 1,0–1,2, в середньому, на кожний додатковий бал NIHSS після госпіталізації, $p=0,01$), період МІ (ВШ=3,1-3,4 при госпіталізації у межах раннього підгострого періоду, ВШ 12,1 при початку лікування в ПБ впродовж пізнього підгострого періоду та ВШ=9,8 у разі надходження пацієнта протягом віддаленого періоду МІ, $p<0,05$) і початковий ступінь обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 3,3; 95% ДІ 2,4–4,4, в середньому, на кожен додатковий бал за мШР, $<0,001$), тоді як незалежними предикторами відсутності бажаного поліпшення повсякденної життєдіяльності (зменшення оцінки за мШР на ≥ 2 бали або досягнення оцінки за мШР = 0-2 бали перед випискою) є чотири чинники: старший вік пацієнта (ВШ 1,03; 95% ДІ 1,01 – 1,05, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,002$), тяжкість МІ (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,01 – 1,08, в середньому, на кожен додатковий бал початкової оцінки за NIHSS, $p=0,007$), період МІ (ВШ=3,3-3,6 при госпіталізації у ранньому підгострому періоді, ВШ=4,2 при поступленні у пізньому підгострому періоді і ВШ=9,2 у разі надходження у віддаленому періоді, $p<0,01$) і ступінь обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 2,3; 95% ДІ 1,8–3,0, в середньому, на кожен додатковий бал початкової оцінки за мШР, $P<0,001$).

8. Незалежними провісниками ризику неповного відновлення базової щоденної активності після лікування в ПБ (загальна оцінка за ІБ <85 балів перед випискою) є вісім факторів: старший вік пацієнта (ВШ 1,0; 95% ДІ 1,03-1,10, в середньому, на кожен додатковий рік, $p<0,001$), МІ в анамнезі (ВШ 2,8; 95% ДІ 1,3-6,2 $p=0,01$), тяжчі початкові порушення щоденної активності (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,95-0,98, в середньому,

при зменшенні оцінки за ІБ на кожний бал, $p < 0,001$), тяжчі обмеження життєдіяльності (ВШ 1,7; 95% ДІ 1,0-2,8, в середньому, при збільшенні оцінки за мШР на кожен бал, $p = 0,049$) та порушення мобільності (ВШ 0,87; 95% ДІ 0,76–0,99, в середньому, при зменшенні оцінки за РМІ на кожен бал, $p = 0,049$), а також більш виражений парез правої та лівої верхніх кінцівок (ВШ 1,5; 95% ДІ 1,1–1,9, в середньому, при збільшенні оцінок у відповідних розділах NIHSS на кожен бал, $p < 0,01$) та період МІ (ВШ 3,5; 95% ДІ 1,0–12,0, $p = 0,04$ у разі госпіталізації у пізньому підгострому періоді та ВШ 9,6; 95% ДІ 3,1–29,4, $p < 0,001$ у випадку госпіталізації у віддаленому періоді), в той час як незалежними предикторами відсутності значного поліпшення базової щоденної активності на момент виписки з ІЦ (різниця між прикінцевою та початковою оцінками за ІБ у < 50 балів та підсумкова оцінка за ІБ < 85 балів) виявились сім чинників: старший вік пацієнта (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,03-1,09, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$), МІ в анамнезі (ВШ 2,8; 95% ДІ 1,3-6,2 $p < 0,001$), більш тяжкі порушення базової щоденної активності (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,95-0,98, в середньому, при зменшенні оцінки за ІБ на кожний бал, $p < 0,001$) та мобільності (ВШ 0,80; 95% ДІ 0,71–0,91, в середньому, при зменшенні початкової оцінки за РМІ на кожен бал, $p = 0,001$), а також більш виражений парез верхніх кінцівок (ВШ 1,4; 95% ДІ 1,1-1,7, в середньому, при збільшенні оцінки у відповідному підрозділі NIHSS на кожен бал, $p < 0,004$) та період МІ (ВШ 2,9; 95% ДІ 1,0–8,8, $p = 0,05$ при госпіталізації впродовж пізнього підгострого і ВШ 15,6; 95% ДІ 5,2–46,1, $p < 0,001$ у разі початку лікування в ІБ у віддаленому періоді).

9. Найбільший вплив на ризик збереження потреби у сторонній допомозі при ходьбі після лікування в ІБ (оцінка за ФКХ 1-4 бали на момент виписки з ІБ) мають чотири чинники: старший вік пацієнта (ВШ 1,07; 95 % ДІ 1,03-1,10, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$), тяжчий початковий неврологічний дефіцит (ВШ 1,15; 95% ДІ 1,08-1,22, в середньому, при збільшенні загальної оцінки на кожний 1 бал NIHSS, $p < 0,001$), більш виражені початкові порушення функції ходьби (ВШ 0,40; 95% ДІ 0,31–0,52, в середньому, при зменшенні початкової оцінки за ФКХ на кожний 1 бал, $p < 0,001$) та госпіталізація у віддаленому періоді МІ (ВШ 5,7; 95% ДІ 1,9–17,1, $p = 0,002$).

10. У пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності (початкова оцінка за мШР 4-5 балів), які були госпіталізовані в ІБ у підгострому та відділеному періодах МІ, незалежними провісниками потреби у сторонній допомозі (оцінка за мШР 3-5 балів) на момент виписки є чотири чинники: чоловіча стать (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,15–0,69, $p = 0,004$), період МІ (у порівнянні з референтним гострим періодом МІ у разі госпіталізації у ранньому підгострому періоді ВШ 3,5; 95% ДІ 1,2–10,3, $p = 0,023$, у разі госпіталізації у віддаленому періоді ВШ 16,6; 95% ДІ 4,3–64,3, $p < 0,001$), тяжчі початкові обмеження життєдіяльності (ВШ 4,9; 95% ДІ 2,3–10,1, у середньому, на кожний додатковий бал початкової оцінки за мШР, $p < 0,001$) та обсяг реабілітаційної допомоги (ВШ 0,93; 95% ДІ 0,89–0,97, на кожні додаткові 100 хвилин реабілітаційних сесій).

11. Запропонований спосіб інтегрального оцінювання у багатовимірному просторі ступеня відновлення пацієнтів з МІ з урахуванням тяжкості неврологічних, функціональних, когнітивних та афективних порушень, що оцінюється за допомогою дев'яти основних шкал та індексів (NIHSS, мШР, ІБ, ШРБ, ФКХ, MMSE, MoCA,

HADS-D та HADS-A), дозволяє розподілити пацієнтів за результатами лікування на чотири групи (кластери), від найкращого ступеня відновлення до найгіршого, що створює передумови для подальшої оптимізації тактики лікувальних заходів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Збільшити число ПБ у закладах охорони здоров'я, які надають допомогу пацієнтам з МІ, і частку пацієнтів з МІ, які госпіталізуються в ПБ, зокрема у гострому та ранньому підгострому періоді МІ.

2. Проводити впродовж первинної госпіталізації обов'язкове первинне обстеження, що поряд з нейровізуалізацією включає візуалізацію церебральних судин і серця, а також набір лабораторних тестів (зокрема СРБ, ліпідний профіль та HbA1c), і визначати підтип ІМІ з використанням запропонованого клініко-діагностичного алгоритму, щоб враховувати етіологію ІМІ при виборі вторинної профілактики.

3. Проводити комплексне оцінювання постінсультних неврологічних, когнітивних та афективних порушень, а також функціонального стану пацієнта після госпіталізації та перед випискою за допомогою набору з 9 шкал з підтверженою валідністю (NIHSS, ІБ, мШПР, RMI, ФКХ, MMSE, MoCA, HADS, PHQ-9).

4. Визначати у всіх пацієнтів з МІ, які госпіталізуються у різних періодах захворювання, рівень HbA1c, рШКФ та ліпідний профіль і прагнути досягнення цільових показників HbA1c (<7,0%), ХС ЛПНЩ (<1,8 ммоль/л) та ХС не-ЛПВЩ (<2,5 ммоль/л) у пацієнтів після ІМІ, починаючи з раннього підгострого періоду.

5. Визначати рШКФ за формулою СКД-ЕРІ і враховувати ступінь ренальної дисфункції при виборі медикаментозних засобів у пацієнтів з МІ у всіх періодах захворювання, зокрема при рШКФ <60 мл/хв./1,73 м² надавати перевагу засобам з печінковою екскрецією, якщо немає протипоказань.

6. Застосовувати незалежні провісники обмежень базової щоденної активності та потреби у сторонній допомозі, а також предиктори залежності від сторонньої допомоги при ходьбі для інформування пацієнта та його родини щодо прогнозу, визначення тривалості стаціонарної реабілітації та підготовки до виписки з лікарні.

7. Використовувати у стабільних пацієнтів з МІ, які перебувають на стаціонарному лікуванні у будь-якому періоді МІ і мають обмеження повсякденної життєдіяльності, великий обсяг міждисциплінарної реабілітаційної допомоги, що надається відповідно до індивідуально визначених цілей.

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

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– атеросклеротичний підтип ішемічного мозкового інсульту
ВМК	– внутрішньомозковий крововилив
ВСА	– внутрішня сонна артерія
ВШ	– відношення шансів
ДІ	– довірчий інтервал
ЗХ	– загальний холестерин
ІБ	– індекс Бартел
ІБ	– інтегрований інсультний блок
ІМІ	– ішемічний мозковий інсульт
ІН	– інший підтип ішемічного мозкового інсульту
ІЦ	– інсультний центр
КЕ	– кардіоемболічний підтип ішемічного мозкового інсульту
ЛА	– лакунарний підтип ішемічного мозкового інсульту
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
МІ	– мозковий інсульт
МКІ	– міжквартильний інтервал (між 1-м та 3-м квартилями)
МРА	– магнітно-резонансна ангіографія
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МСКТ	– мультиспіральна комп'ютерна томографія
МСКТА	– мультиспіральна комп'ютерна томографічна ангіографія
мШР	– модифікована шкала Ренкіна
не-ЛПВЩ	– не-ліпопротеїни високої щільності
ПІД	– постінсультна депресія
ПКП	– постінсультні когнітивні порушення
ПІТР	– постінсультні тривожні розлади
рШКФ	– розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
СРБ	– С-реактивний білок
СФР	– судинні фактори ризику
ФКХ	– функціональна класифікація ходьби
ФП	– фібриляція передсердь
ХС	– холестерин
ЦД	– цукровий діабет
ШРБ	– шкала рівноваги Берга
DALYs	– Disability-adjusted life years lost (роки здорового життя, що були втрачені внаслідок передчасної смерті або набутої інвалідності)
HADS	– Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпітальна шкала тривоги та депресії)
HADS-A	– Hospital Anxiety and Depression Scale, anxiety subscale (Госпітальна шкала тривоги та депресії, субшкала для тривоги)
HADS-D	– Hospital Anxiety and Depression Scale, depression subscale (Госпітальна шкала тривоги та депресії, субшкала для депресії)

HbA1c	– Hemoglobin A1c, glycated hemoglobin (глікований гемоглобін)
MMSE	– Mini-Mental State Examination (Міні-дослідження психічного стану)
MoCA	– Montreal Cognitive Assessment (Монреальський когнітивний тест)
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale (шкала інсульту Національних інститутів здоров'я)
PHQ-9	– Patient Health Questionnaire-9 (опитувальник про здоров'я пацієнта з 9 питань)
RMI	– Rivermead Mobility Index (індекс мобільності Рівермід)

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

YURIY FLOMIN

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

**DYNAMICS AND DEGREE OF RECOVERY IN PATIENTS WITH CEREBRAL
STROKE DURING TREATMENT IN THE INTEGRATED STROKE UNIT AT
DIFFERENT PHASES OF THE DISEASE**

14.01.15 – Neurology

ABSTRACT

of dissertation for a scientific degree of
Doctor of Medical Sciences

Kyiv – 2023

Dissertation on manuscript rights.

The work was performed at the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

Opponents:

Doctor of Medical Sciences, Professor **Maryna Trishchynska**, Shupyk National University of Health Care of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care;

Doctor of Medical Sciences, Professor **Viktoriia Hryb**, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery;

Doctor of Medical Sciences, Professor **Olha Dubenko**, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Professor of the Department of Neurology and Pediatric Neurology of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education.

The defense will be held on December 20, 2023 at 2:00 p.m. at the meeting of the specialized academic council D 26.003.07 at the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine at the address: Conference Hall, 13, Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, 01601.

The dissertation can be viewed in the library of the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (1, Zoologichna St., Kyiv, 03057).

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE WORK

Justification of the choice of research topic. Cerebral stroke (CS) is a common disease and a leading cause of death and acquired disability in adults that leads to severe medical and social consequences worldwide [Campbell B.C.V. et al., 2020; Kim J. et al., 2020; Feigin V.L. et al., 2022]. If the current situation with the CS prevention and treatment does not improve significantly, the burden of CS over the next decades will be increasing [Hurford R. et al., 2020]. There are two main pathophysiological types of CS: ischemic CS (ICS) and hemorrhagic CS, which includes intracerebral hemorrhage (ICH) and subarachnoid hemorrhage [Sacco R.L. et al., 2013]. According to estimates, in 2019 there were 12.2M CS cases and 6.55M CS-related deaths in the world, 143M disability -adjusted life years lost (DALYs). Among all CS, 7.63 M (62.4%) were CS, 3.41M (27.9%) were ICH, and 1.18 M (9.7%) were subarachnoid hemorrhages. The incidence of CS was 158.0 per 100,000 population, and the mortality from stroke was 84.7 per 100,000 population. In 2019, CS accounted for 11.6% of all deaths and 5.7% of total DALYs, making it the second leading cause of death and the third leading cause of death or disability worldwide [GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021]. Over the past 30 years (2019 compared to 1990), age-standardized CS incidence and CS mortality decreased by 17% and 36%, respectively, but the absolute number of CS increased by 70%, the number of CS deaths increased by 43%, and the total number of DALYs associated with CS increased by 32% [Feigin V.L. et al., 2022]. Between 2000 and 2019, the number of people who died each year due to CS increased steadily, reaching 6.2 M in 2019 [WHO. The top 10 causes of death, 2020]. Accordingly, in 2019, CS ranked third among the leading causes of DALYs with a number of 139.4 M [WHO. Leading causes of death and disability, 2020].

The burden of stroke is disproportionately high in low- and middle-income countries, where 80% of total CS deaths and nearly 90% of DALYs occur. In 2019, age-standardized mortality from CS in these countries was 3.6 times higher than in high-income countries [GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021]. In addition, in low-income countries, 77% of patients after CS have moderate or severe disability, while in high-income countries – only 38% [Langhorne P. et al., 2018; Pandian J.D. et al., 2020]. Accordingly, in former countries CS is not only a serious medical and social problem, but also a great challenge for health care systems as well as a threat to successful economic development, which determines the urgent need to improve the quality of care [Kalkonde Y.V. et al., 2018]. As of 2019, Ukraine belonged to the group of countries with a very high CS incidence and mortality [Kim J. et al., 2020]. In Ukraine, according epidemiological estimates, there were 127.5 thousand CS, 93.4 thousand deaths from CS, and 1.86M DALYs. Of all CS, 87.6 thousand (68.7%) were ICS that caused 72.1 thousand (77.2%) deaths, and 24.4 thousand (19.1%) were ICH that caused 17.5 thousand (18.8%) deaths in 2019. The estimated CS incidence in Ukraine was 289.4 per 100,000 population, and the estimated mortality from CS was 231.1 per 100,000 population, and these rates significantly exceeded both the global and Central European figures [Global Burden of Disease Study, 2020]. According to the data of the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, 129 thousand CS were registered,

including 104 thousand (80.5%) ICS, 21.5 thousand (16.6%) hemorrhagic CS and 3.7 thousand (2.9%) undifferentiated CS in 2019. In-hospital mortality in CS averaged 18.6%, in particular in ICS it was 14.5%, in hemorrhagic CS it was 38.2% and in undifferentiated CS it was 19.6% [Center of Medical Statistics, 2020].

It is necessary to determine the key elements of stroke care that can be improved with high economic efficiency and maximum benefits [Rosenich E. et al., 2020; Pandian J.D. et al., 2021]. Successful revascularization procedures are currently performed only in a small proportion of patients with CS, and effective interventions with a high level of evidence have not yet been developed in patients with ICH [Rinaldo L. et al., 2019]. Improvement of treatment in the acute phase led to a decrease in in-hospital mortality, but this was not always accompanied by good functional outcome [Alawieh A. et al., 2018]. Determining the optimal model of care, which increases the chances of the best possible recovery, maintaining independence and a high quality of life, is of great importance both for the patients themselves and for caregivers [Duncan P.W. et al., 2017]. The optimal organization of inpatient care for CS has not been definitively determined [Sun Y. et al., 2013]. The Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030 emphasizes that rehabilitation is an important treatment that helps people with functional limitations return home, reintegrate into the community, restore their independence in daily life and participate in family life, education, work and social life [Norrving B. et al., 2018]. Treatment in a comprehensive stroke unit (CSU), where acute care is combined with early secondary prevention, skilled nursing and interdisciplinary rehabilitation, is associated with a reduction in stroke mortality and disability, so CSU can be considered one of the best models of inpatient stroke care [Bray B.D. et al., 2013; Chan D.K. et al., 2013]. However, other researchers did not find significant advantages of CSU compared to other models of inpatient care [Lange M.C. et al., 2017]. In addition, studies of recovery after CS with respect to inpatient care models conducted in the Central and Eastern Europe are still sparse, which highlights the need for further research in this area [Jackova J. et al., 2020].

Connection of work with scientific programs, plans, topics. The study was carried out as part of the research of the Department of Neurology of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine "Determining the course and consequences of stroke in patients of different age groups, taking into account genetic and infectious factors and comorbidity" (state registration number 0118U003695).

The aim of the study. To improve the neurological, functional and cognitive recovery of patients with CS by scientifically showing the effectiveness of comprehensive inpatient care in CSU, taking into account predictors of poor outcomes in different disease phases.

Objectives of the study:

1. To provide the general and neurological characteristics of patients with CS, in particular to determine the phase of CS (hyperacute, acute, early and late subacute and chronic) on admission to the CSU and the severity of neurological deficits and activities of daily living (ADL) limitations depending on the CS phase.
2. To study the profile and the degree of control of vascular risk factors depending on the CS subtype determined using the proposed algorithm.

3. To determine the role of glycated hemoglobin (HbA1c), renal functions (estimated glomerular filtration rate) and lipid profile in different CS phases regarding the possibility of their use as predictors of insufficient recovery and the basis for optimizing treatment strategy.

4. To assess the rate of neurological and medical complications and independent predictors of the development of the latter in in-patients admitted in different phases of CS.

5. To evaluate using assessment scales cognitive disorders in patients with CS and to determine the factors associated with their improvement during CSU stay.

6. To detect the rate and severity of affective disorders at CSU discharge using assessment scales and to determine their independent predictors in CS patients.

7. To establish predictors of persisting disability (modified Rankin scale [mRS] scores ≥ 2) and dependence (mRS ≥ 3) at CSU discharge in patients admitted in different phases of the disease, as a basis for assessing prognosis and tailoring rehabilitation interventions.

8. To investigate the benefits of starting treatment in CSU (within acute, subacute and chronic phases) as one of the possible predictors of incomplete recovery of ADL (Barthel index [BI] total score < 85) and lack of significant improvement of ADL (difference between final and baseline BI scores of ≥ 50 or final BI score ≥ 85) at CSU discharge.

9. To determine the neurological, functional and cognitive factors that have the greatest influence on the recovery of independent ambulation in different CS phases.

10. To study the influence of the CS phase and the amount of rehabilitation on the functional outcome of patients with severe disability (mRS score 4-5), as well as their role as probable independent predictors of unfavorable outcome (final mRS score ≥ 3).

11. To propose a method of integral assessment in a multidimensional space of the degree of recovery of patients with CS, taking into account their neurological, functional, cognitive and affective impairments.

The object of the study: clinical manifestations of CS in different phases of the disease.

The subject of the study: specifics of neurological, cognitive, affective and functional recovery of disorders due to ICS or ICH in different phases of the disease during inpatient treatment in the CSU.

Research methods:

1. Clinical and neurological (neurological examination, assessment of severity of the neurological impairment due to CS using the National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS], of limitations of activity of daily living (ADL) by BI, of mobility with Rivermead Mobility Index [RMI], of balance with Berg Balance Scale [BBS], of walking function with Functional Ambulation Classification [FAC], and of degree of disability with mRS).

2. Neuroimaging (magnetic resonance imaging [MRI] of the brain, multispiral computer tomography [MSCT] of the head, MRI angiography [MRA] of extra- and intracranial arteries, MSCT angiography [MSCTA] of cerebral vessels).

3. Electrocardiographic (12-lead electrocardiogram [ECG] recording and/or Holter ECG monitoring) and echocardiographic (transthoracic and transesophageal echocardiography).

4. Clinical and laboratory tests (complete blood count with differential, coagulation screen, serum electrolytes, glucose, C-reactive protein [CRP] and HbA1c, liver and kidney function tests, blood lipids).

5. Assessment of the severity of post-stroke cognitive impairments (using the Mini-Mental State Examination [MMSE] and the Montreal Cognitive Assessment [MoCA]) and affective impairments (using the Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS] and the Patient Health Questionnaire-9 [PHQ-9]).

6. Statistical analysis and mathematical modeling.

Scientific novelty of the results. For the first time, based on domestic material, a scientific reasoning of the effectiveness of the modern model of complex inpatient care for patients with CS in CSU conditions was provided and it was demonstrated that the outcomes of CSU treatment are comparable to the outcomes of the corresponding group of patients in high income countries (according to literature, a 50% reduction in the risk of death or significant disability and an improvement in functional outcome by 72.5%).

For the first time, a description of CSU in-patients regarding the severity of their neurological, cognitive and affective impairments, as well as their functional state, taking into account the CS phase, is provided. An inverse relationship was established between the time elapsed from the CS onset to CSU admission and the degree of neurological, functional and cognitive recovery at discharge. It was shown that the share of patients who were admitted to the CSU in the subacute and chronic CS phases is quite large (61.1%); however, despite the worse average degree of recovery in these patients, CSU care made it possible to achieve independence (mRS score=0-2) at discharge in 45.1% of the patients compared to 20.1% on admission.

Refined and validated clinical-diagnostic algorithm for determining the ICS subtype due to the improvement of the primary assessment allows 91.1% of patients with ICS to be assigned to one of the major subtypes, which significantly exceeds the corresponding rates in other studies using the TOAST-based classifications (the proportion of patients which were categorized as "CS of uncertain etiology" in the original TOAST study was 40%) and creates prerequisites for optimizing secondary prevention.

For the first time in Ukraine, a large-scale study (N=524) of the level of HbA1c in different CS phases was conducted, and it was shown that the initial level of HbA1c has a statistically significant direct relationship with the severity of disability (mRS score at discharge), regardless of the CS phase.

For the first time, during the study of kidney function in a large sample of patients with CS (N=360), 23% of participants were diagnosed with moderate or severe renal dysfunction (eGFR <60 ml/min/1.73 m² according to the CKD-EPI equation) and relationship of creatinine clearance with the CS phase and a number of clinical and demographic characteristics were analyzed. Moderate to severe renal dysfunction has been shown to be associated with poorer functional recovery, including a higher risk of insufficient improvement in ADL.

For the first time in a large group of patients with CS (N=502) when studying the lipid profile upon CSU admission (using direct methods for determining the level of cholesterol

fractions and calculating the level of cholesterol not included in the composition of high-density lipoprotein [non-HDL]) demonstrated a high frequency (83.9%) of previously undiagnosed and uncorrected hyperlipidemia (increased levels of total cholesterol [TC] and low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C]) in the subacute and chronic phase of CS and established an inverse correlation between the level of TC and significant disability (mRS ≥ 2) at discharge.

For the first time, prognostic models were developed to assess the risk of remaining dependent (mRS ≥ 3) in patients with initial severe disability (mRS 4-5) who were admitted in a subacute or chronic CS phase. It was shown that among the independent predictors of the lack of a good functional outcome were modifiable factors, in particular, CSU admission later than the Day 7 from CS onset: the odds ratio (OR) increased from 3.5 (95% confidence interval [CI] 1.2–10.3, $p = 0.023$) in the case of hospitalization in the early subacute phase to 16.6 (95% CI 4.3–64.3, $p < 0.001$) in the case of hospitalization in the chronic phase as well as and total time (dose) of active rehabilitation: OR 0.93 (95% CI 0.89–0.97, $p < 0.001$) for each additional 100 minutes of therapy.

For the first time, a method of integrated evaluation in the multidimensional space of the CS patients is proposed, which is based on a set of assessments of neurological deficits, mobility, cognitive and affective impairments, ADL and disability creates the basis for further optimization of the CSU care.

Practical significance of the results. Using the advantages of CSU-based inpatient care for CS patients, given the evidence of its effectiveness in different CS phases, can increase the proportion of patients who are admitted to CSU, speed up their admission, enhance recovery and reduce the severity of the CS consequences.

The use of an improved clinical and diagnostic algorithm for ICS subtyping creates the basis for optimizing secondary prevention, taking into account the most likely etiology.

The feasibility and the validity of a certain set of clinical stroke scales for the comprehensive assessment of CS-related impairment and prognosis have been confirmed.

It has been proven that HbA1c level testing can be used both for the initial diagnosis of diabetes mellitus (DM) and better control of previously diagnosed type 2 DM in patients with CS as well as for improving functional recovery after CS.

Levels of C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate above the upper normal limit at admission were found to be associated with a risk of insufficient ADL improvement (defined as difference between initial and final BI scores of ≥ 50 or a BI score at discharge ≥ 85) and lower probability of independent ambulation in poststroke patients and may be used as additional predictors of poorer functional recovery in CS patients in routine practice.

Examination of renal function to detect moderate or severe renal dysfunction in patients with CS can help optimize pharmacotherapy and improve secondary prevention.

Determined independent predictors of dependence and, in particular, need for assistance for walking in CS patients, which can be modified by optimizing the treatment strategy, may lead to a reduction in the severity of the CS consequences.

The positive effect of CSU treatment on neurological, functional and cognitive recovery that is achieved owing to a large amount of interdisciplinary rehabilitation aimed at

achieving individually set goals has been proven not only in the cases admitted in the hyperacute and acute phase, but also in subjects admitted later (in early and late subacute phases), which allows recommending the CSU-based care to improve outcomes in different CS phases.

Implementation of research results in practice and educational process. The results of the dissertation research were implemented in the clinical practice of Stroke Center of the Medical Center "Universal Clinic "Oberig" LLC "Capital" and are used in the educational process of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Personal contribution of the author. The author independently analyzed the scientific literature and patent information on the specified problem, formulated the aim and objectives of the study, determined the criteria for patient selection, the scope and methods of the study. The clinical observation and examination of patients was carried out personally, the laboratory and instrumental studies were prescribed and the results interpreted, the initial processing of the findings was carried out with further statistical analysis of the obtained data. The analysis and generalization of the research results was carried out, all the provisions and conclusions of the dissertation were formulated. The work did not use the ideas and developments of the co-authors of the publications.

Approbation of the results of the dissertation. The results of the dissertation were presented at the Second Scientific and Practical Conference "Carpathian Meeting" (Uzhhorod, June 25-28, 2008); the First Scientific and Educational Forum "Stroke Academy" (Kyiv, November 5-6, 2009); the 2nd National Congress "Stroke and Vascular Diseases" (Kyiv, November 3-5, 2010); the Second International Congress "All-Ukrainian Forum of Neurorehabilitation and Medical and Social Expertise" (Dnipropetrovsk, March 27-28, 2014); 9th World Stroke Congress (Istanbul, Turkey, October 22-25, 2014); 3rd European Stroke Organization Conference (Prague, Czech Republic, May 16-18, 2017) and 8th European Stroke Organization Conference (Lyon, France, May 4-6, 2022).

Publications. Based on the dissertation materials, 38 scientific works have been published, of which 3 articles in scientific journals indexed in Scopus and/or Web of Science, 25 articles in periodical specialized scientific journals approved by the Ministry of Education and Science of Ukraine, 2 articles in other journals, 8 abstracts in the materials international and national congresses, conferences, meetings.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation is laid out on 385 pages and consists of an abstract, introduction, literature review, description of material and methods, ten chapters of own research, summary and review of the results, conclusions, practical recommendations, references and appendices. The work contains 56 tables and is illustrated with 47 figures. The list of references contains 368 items (37 in Cyrillic, and 331 in Latin).

THE MAIN CONTENT OF THE WORK

Material and methods. We conducted a study of patients who were undergoing inpatient treatment in the Stroke Center (SC), which is a department of the multidisciplinary university hospital – Medical Center "Universal Clinic "Oberig", which functions according to the CSU principles. The criteria for inclusion in the study were a clinical diagnosis of CS confirmed by the results of neuroimaging, inpatient treatment in the SC between 2010 and 2018, and a sufficient amount of patient data in the database (hospital registry). Exclusion criteria from the study were the length of stay in the SC for less than 3 days, subarachnoid hemorrhage, severe concomitant diseases that significantly affected the outcome (e.g., late stages of cancer with remote metastases, end-stage renal failure, acute and chronic hematological diseases, unfused bone fractures, cachexia, infective endocarditis, sepsis), as well as revascularization interventions (systemic thrombolysis and/or mechanical thrombectomy), craniotomy or long-term mechanical ventilation, as well as patient's death in the SC. Based on the time from the onset to SC admission CS phases were divided to hyperacute (0-24 hours), acute (1-7 days), early subacute (8-90 days), late subacute (91-180 days) and chronic (later than 180 days).

Each patient underwent an appropriate examination, which included an examination by a neurologist, a physical therapist, an occupational therapist, and a speech therapist, neuroimaging using MSCT of the head or MRI of the brain, visualization of cerebral arteries using MSCTA or MRA, as well as cardiac studies, including 12-lead ECG, transthoracic echocardiography and long-term ECG monitoring, as well as a set of laboratory tests according to industry standards. Each patient's defined data set was entered into an electronic database. These parameters included patient age and sex, type and subtype of CS, location of brain lesion, mRS score before the index CS, vascular risk factors (VRF) such as arterial hypertension (AH), atrial fibrillation (AF), DM, hyperlipidemia, CS in history, smoking, alcohol abuse, obesity. Upon admission, an initial assessment was carried out, and at discharge from the SC, a final assessment of the severity of neurological deficits, mobility impairment, ADL limitations, and disability, as well as cognitive and affective impairments using a set of modern scales: NIHSS, BI, mRS, RMI, FAC, BBS, MMSE, MoCA, HADS and PHQ-9. Interdisciplinary rehabilitation was carried out in accordance with individually set goals and characterized by a high amount of therapy (patients with no contraindications received in total 2-3 hours of rehabilitation sessions per day).

By design, the study was a retrospective observational study consisting of ten phases.

Phase I is the general characteristics of the study participants (N=852).

Phase II was aimed at analyzing the VRF profile (AH, DM, AF, hyperlipidemia, smoking, obesity, alcohol abuse, CS in history, CS in parents) in CS patients (N=612), in particular, taking into account subtypes of CS and degree of VRF control in different CS phases.

Phase III was devoted to the study of HbA1c level (N=524), eGFR (N=360) and lipid profile (N=502) in different CS phases and analysis of their relationships with age and sex of patients, VRF, phase and severity of CS, as well as neurological and functional recovery.

Phase IV involved determining the frequency of major neurological and medical complications in study participants with different subtypes of CS (N=539) and establishing independent predictors of the development of medical complications in general and, in particular, pneumonia and venous thromboembolism in different phases of CS.

Phase V covered the determination of the frequency and severity of post-stroke cognitive impairment (PSCI) on admission and at discharge (N=399), as well as the analysis of the relationship of PSCI with CS subtypes and the phase in addition to the establishment of independent predictors of clinically significant PSCI at discharge.

Phase VI was aimed at determining the frequency and severity of post-stroke depression (PSD) and post-stroke anxiety disorders at discharge (N=200) and analyzing their relationships with the age and sex of patients, CS subtypes and severity, functional status, severity of PSCI and phase of CS, as well as establishing independent predictors of maintaining a clinically significant PSD at discharge.

Phase VII was dedicated to the analysis of the influence of patient characteristics on the risk of dependance and establishing independent predictors of incomplete recovery of ADL, according to the final BI score (N=677), and the moderate-to-severe disability, according to the final mRS score (N=764), as well as to determine independent predictors of the absence of a significant increase in functional capacity (defines as decrease in the mRS score by ≥ 2 and increase in the BI score by ≥ 50 compared to baseline) during inpatient treatment.

Phase VIII involved assessing the impact of the patient's neurological, functional, and cognitive characteristics on the risk of inability to walk without assistance and establishing independent predictors of recovery of independent ambulation (FAC score 5-6) in CS patients (N=442) in different phases.

Phase IX of the study was focused on evaluating the impact of the CS phase and the amount of rehabilitation care (total time of sessions) in post-acute phase in patients with CS (N=290), which caused severe disability (initial mRS score 4-5).

Phase X was aimed to develop a system of integrated interdisciplinary assessment of the consequences of CS in a multidimensional space (N=852), which can be used for comprehensive evaluation of the CS outcome taking into account neurological, functional, cognitive and affective disorders.

Statistical analysis of the research results was carried out using the MedCalc[®] Statistical Software package version 19.6.4 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, 2021) and EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Qualitative variables were expressed through absolute numbers and percentages. In the case of a non-normal distribution, central tendency and variance were displayed using the median and interquartile range (IQR). A 95% CI was also calculated. The method of constructing and analyzing logistic regression models was used to analyze the impact of indicators. The effect was estimated by the OR and its 95% CI. Kohonen's neural network analysis was performed in the Statistica Neural Networks v.4.0 C package (StatSoft Inc., 1996-1999).

Results. The study enrolled 852 patients (median age 66.7 years, IQR 57.7 – 75.0), including 364 (42.7%) women and 488 (57.3%) men. The study participants included 163 (19.1%) patients with ICH and 689 (80.9%) patients with ICS. Among 689 patients with ICS, according to the developed algorithm, 286 (41.5%) cases were classified as atherosclerotic (AT), 303 (44.0%) as cardioembolic (CE), 39 (5.6%) as lacunar (LA) and 61 (8.9%) as another (AN) subtypes. The frequency of the AN subtype of ICS in our study was significantly lower than the frequency of cryptogenic ICS in other studies using similar causal classifications of ICS (10 to 40%). Among 689 ICS, in 283 (41.2%) cases, a brain infarction was located in the territory of the right internal carotid artery (ICA), in 264 (38.4%) – in the left ICA, in 108 (15.7%) – in the posterior circulation, in 34 (4.7%) – in multiple vascular territories.

The total NIHSS score on admission varied from 1 point to 39 (median 11, IQR 6 to 18). Majority of the study participants (71%) had CS of moderate severity (NIHSS 6 – 13) or severe CS (NIHSS 14 – 20) at the time of admission. The total BI score upon admission varied from 0 to 100 points (median 35, IQR 5 – 75), and for mRS from 0 – 1 to 5 (median 4, IQR 3 – 5). According to the initial assessment with FAC, only 133 (15.6%) study participants could walk without assistance on admission to our CSU (FAC 5 or 6).

The study population was characterized by a high prevalence of VRF. In particular, 721 (84.6%) patients suffered from AH, 248 (29.1%) participants were diagnosed with DM, 307 (36.0%) patients had AF, 268 (31.4%) were obese, 139 (16.3%) patients abused alcohol, 122 (14.3%) patients were active smokers, 206 (24.2%) participants had a history of CS. The majority (57.2%) of the studied patients had a combination of two or three VRF.

The results of the analysis of the time from the onset of the disease to hospitalization in the SC showed that 168 (19.7%) patients were hospitalized during the hyperacute phase (0 – 24 hours from the onset), 165 (19.4%) – during the acute phase CS (1 – 7 days from the onset), 288 (33.8%) – during the early subacute phase (8 to 90 days from the estimated CS date), 86 (10.1%) – during the late subacute phase (91 – 180 days from the estimated CS date) and 146 (17.2%) patients – in chronic phase (180+ days from the estimated CS date). Overall, 60.9% of study participants were admitted to the SC within the first 30 days, which was traditionally considered the acute phase of CS. The median length of stay of study participants in the SC was 23 days (IQR 11 – 40).

An inverse relationship was established between the time from the onset to the SC admission (CS phase) and the degree of neurological, functional, and cognitive recovery at discharge. However, despite the worse average degree of recovery in 61.1% of the patients who were hospitalized in the subacute and chronic CS phase, 45.1% of participants achieved independence (mRS 0-2) at discharge compared with 20.1% upon SC admission. Compared with baseline assessment, the medians of the final scores for both NIHSS and mRS significantly ($p < 0.05$) decreased, which indicates the effectiveness of the CSU care in all CS phases.

The results of the study of the VRF profile in patients with different ICS subtypes showed that the AT was associated with a higher prevalence of AH, smoking, and male sex, while CE was associated with older age, female sex, and AF. In LA, the level of LDL-C and TC was significantly ($p < 0.01$) higher than in other subtypes of ICS. Regarding a number of

VRF, such as duration of AH or DM, HDL-C level, frequency of obesity, degree of AH control, or CS in parents, no statistically significant differences were found by ICS subtype. The study of VRF control indicated its inadequacy, in particular, less than a third (31.4%) of patients were constantly taking antihypertensive drugs, and more than half (60.3%) of the participants did not achieve adequate control of AH, more than half (60.4%) of patients with CE subtype of ICS did not receive prophylactic treatment with oral anticoagulants, almost a quarter of people (24.7%) continued to smoke, and the target level of LDL-C <1.8 mmol/L, recommended in current clinical guidelines, was documented only in a small part (16.1 %) of patients with ICS who were admitted in the subacute and chronic phases of CS.

The study of the glycated hemoglobin (HbA1c) level in different phases of CS and the analysis of its relationships with clinical and demographic characteristics, CS severity and the outcomes in a large group (N = 524) of patients demonstrated that the prevalence of DM (including *de novo* cases) in our sample was almost 40% (37.6%). In addition, more than a third (34.4%) of study participants without DM were diagnosed with prediabetes (HbA1c level from 5.7% to 6.5%), which indicates a very high frequency of dysglycemia (more than 2/3 of cases). If the higher HbA1c level in patients with DM compared to non-DM patients seems understandable, the fact that almost 30% (28.0%) of participants in our study had an HbA1c level above 8.0% indicates that the control of DM in they were not enough. Determination of the HbA1c level made it possible for the first time to establish the diagnosis of type 2 DM in more than 4% and to state insufficient control of DM (HbA1c $>7.0\%$) in 49% of our patients with a previously established diagnosis of DM. Therefore, our study confirmed that determining the level of HbA1c is a relatively simple, reliable and effective way of both detecting DM and assessing the level of glycemic control in patients with CS, regardless of the phase of the disease, the severity of neurological deficits and the presence of complications.

In a rather large group (N=360) of patients with CS in different phases of the disease the CKD-EPI formula was used to estimate GFR at SC admission, and relations between moderate or severe renal dysfunction and the phase of CS, as well as a number of clinical and demographic characteristics of patients was carried out. The results of this study indicated a high frequency of reduced eGFR in patients with CS: normal eGFR (≥ 90 mL/min/1.73 m²) was documented in less than half (45.0%) of cases. At the same time, 32.2% of study participants had mild (60-90 ml/min/1.73 m²), and 22.8% of the enrolled patients had a moderate to severe decrease in eGFR (<60 ml/min/1.73 m²), which corresponds to stages 3-5 of chronic kidney disease and is associated with worse functional recovery, in particular with a higher risk of insufficient improvement in activities of daily living (the difference between the initial and final BI scores of ≥ 50 or the total BI score at discharge ≥ 85). The absence of a statistically significant relationship between the degree of reduction in eGFR and the phase of CS allows us to consider acute kidney injury in our patients unlikely. We did not find statistically significant differences in eGFR depending on the CS type, however, in patients with ICS, an association of renal dysfunction with its CE subtype was found.

Determination of the lipid profile in a large group (N = 502) of patients with CS was performed at admission using direct methods for determining the level of TC fractions and calculating the level of non-HDL. Analysis of the relationship between the level of major lipoprotein fractions and a number of clinical and demographic characteristics indicated

higher levels of TC, LDL-C and HDL-C in patients with LA and AN subtypes of ICS, a high prevalence of elevated levels of LDL-C and non-HDL along with low levels of HDL-C in patients with CS later than 30 days after disease onset, and higher levels of triglycerides, LDL-C, and non-HDL in women and obese subjects, patients without history of AF, CS, or DM. Furthermore, an inverse correlation was established between the level of TC and disability ($mRS \geq 2$) at discharge. The fact that the absolute majority (83.9%) of the study participants with ICS had hypercholesterolemia at the time of admission, indicates that in this population of patients with a very high risk of new vascular events, the possibilities of secondary prevention, in particular hypolipidemic therapy, were used insufficiently.

The study of the frequency of neurological and medical complications in patients with CS in different phases of the disease showed that before SC admission complications were documented in more than half (56.2%) of the sample, more than a third (35.6%) of the patients had medical complications, and about 10% of people had more than one complication. We concluded that a higher risk of new complications during inpatient stay is associated with more severe CS (higher total NIHSS score) and more severe disability (higher mRS score) at admission, as well as a later CS phase. In our study, the CE subtype of CS, which is closely related to AF, was an independent predictor of medical complications during inpatient treatment. This emphasizes the importance of both CS subtyping and long-term heart rhythm monitoring to screen for paroxysmal AF. The high frequency (15.4%) of urinary tract infections in patients with CS, found in our study, indicates the need to pay more attention to their prevention, in particular, the use of urinary catheters, with the need for its further use reviewed daily and attempts to remove it as early as possible. Along with this, our study also found that the occurrence of complications, such as pneumonia or venous thromboembolism, before SC admission is an independent predictor of the development of new complications of the same type during the SC stay. The unfavorable prognostic role of pneumonia history is probably due to the preservation of risk factors for pneumonia, such as dysphagia or immunosuppression. Similarly, a higher risk of venous thromboembolism during inpatient treatment may be associated with both the preservation of previous risk factors for this serious complication and the influence of already existing thrombotic masses in the patient's venous system. The frequency of new neurological and medical complications observed in patients during their SC stay was significantly lower than those diagnosed before admission (20.6% vs. 9.3% and 35.6% vs. 19.1%, respectively), which illustrates the advantages of SC processes of care and the effectiveness of the CSU model as a whole.

Analysis of the results of screening for PSCI showed a high frequency of PSCI both on admission and at discharge (the frequency of moderately severe or severe PSCI was 60.2% and 48.1% according to the total MMSE score, and 89.2% and 81.2% according to the total MoCA scores, respectively). Only 10.8% of the participants in our study tested negative for PSCI with both these scales. In almost all cases (98.9%), when the results of the initial screening for PSCI were negative, they remained negative at discharge, which indicates the absence of a negative effect of treatment in the CSU on the cognitive functions of patients with CS. At the same time, in a small part of patients who had PSCI on admission, the assessment at discharge were within normal range (12.1% of cases when evaluated by MMSE and 11.0% of cases when evaluated by MoCA). Almost half (47.5%) of patients who, according to the MMSE scores, had PSCI of moderate severity at baseline, the results

of the final screening turned out to be negative. A significant increase in overall scores on both of these scales indicates a positive effect of CSU treatment on cognitive functions of patients with CS in different phases of the disease. The fact that almost 75% of patients with negative results of PSCI screening using MMSE screened positive with MoCA is a confirmation of the higher sensitivity of the latter scale in patients with CS at different phases of the disease. Moreover, since almost all (99.6%) patients with PSCI according to MMSE score also screened positive with MoCA, screening with a more sensitive tool (MoCA) in cases where PSCI was detected by MMSE is probably redundant. Our data also indicate the lack of dependence of the PSCI screening result on the side of the lesion in patients with CS in the middle cerebral artery basin and, accordingly, confirm the possibility of such screening in case of damage to both carotid basins. Analysis of our data demonstrated that PSCIs were more severe in the ICH and CE subtype of ICS and less severe in the LA subtype of ICS. This can be partly explained by the larger size of the cerebral infarction, which is usually observed in the CE subtype of ICS compared to its LA subtype, as well as more pronounced pathological changes in the brain parenchyma, characteristic of patients with severe AH (the main cause of ICH) and AF (the leading cause cardiogenic embolism as a cause of ICS). In this context, the relationship of moderate strength found in our patients between MMSE and MoCA scores, on the one hand, and the initial CS severity (inverse dependence) and the degree of functional limitations (direct dependence), on the other hand, seems quite logical. Independent predictors of conservation moderately severe to severe PSCI, as assessed by the MMSE, at discharge, were late SC admissions and lower total MMSE scores upon admission. In the case of using MoCA, in addition to the initial score, other predictors of maintaining PSCI were found, such as AT subtype of ICS and older age of the patient. Therefore, our findings indicate that, on the one hand, these two tools allow to detect different profiles of PSCI and cannot be considered interchangeable, on the other hand, that treatment in CSU has a positive effect on the profile of cognitive functions in CS patients.

The next part of our study was devoted to the assessment of severity and prediction of affective disorders in patients after CS. According to univariate analysis, the main factors that increase the risk of post-stroke depression (PSD) were the older age of the patient, more severe neurological deficit, worse functional status and more severe PSCI on admission. No statistically significant relationship with clinically significant manifestations of post-stroke anxiety disorders at discharge was found for any of the factors we investigated. According to multivariate analysis, the risk of PSD (according to HADS-D score) had a direct relationship with AH (OR 8.5; 95% CI 0.9-76.3; $p=0.057$) and an inverse relationship with the presence of obesity (OR 0.23; 95% CI 0.05-1.14; $p=0.072$), although in both of these cases the relationship did not reach the level of statistical significance ($p>0.05$). When analyzing the influence of the phase of CS, a tendency to increased PSD risk was found in the case of SC admission later than 30 days after the onset, however, the results of the multivariate analysis regarding this indicator were heterogeneous. The main predictors of moderate or severe PSD (according to the total PHQ-9 score) in our sample were two factors: older age of the patient (OR 1.04; 95% CI 1.00-1.08, on average, for each additional year, $p=0.028$) and more severe PSCI according to the initial MoCA score (OR 0.94; 95% CI 0.91-0.98, on average, when the score increases for each additional point, $p=0.005$). It should be noted that both in the case of using the HADS scale and when using the PHQ-9,

the results of univariate and multivariate analysis regarding the predictors of PSD showed the prognostic value of different factors, so further research is needed.

Eight factors were independent predictors of the risk of incomplete recovery of activities of daily living after CSU treatment (total BI score <85 at discharge): older age of the patient (OR 1.06 95% CI 1.03-1.10, on average, on each additional year, $p < 0.001$), history of CS (OR 2.8 95% CI 1.3-6.2, $p = 0.01$), more severe limitations of activities of daily living at baseline (OR 0.97; 95% CI 0.95-0.98, on average, with a decrease in the BI score for each point, $p < 0.001$), more severe initial disability (OR 1.7; 95% CI 1.0-2.8, on average, with an increase in the score for mRS for each point, $p = 0.049$), more impaired mobility (OR 0.87 95% CI 0.76–0.99, on average, with a decrease in the RMI score for each point, $p = 0.049$), and more pronounced weakness of the right and left upper extremities (OR 1.5; 95% CI 1.1–1.9, on average, with an increase in the scores in the relevant sections of the NIHSS for each point, $p < 0.01$) in addition to the later CS phase (OR 3.5; 95% CI 1.0-12.0, $p = 0.04$ in the case of admission in the late subacute phase and OR 9.6; 95% CI 3.1-29.4, $p < 0.001$ in the case of admission in the chronic phase). Moreover, seven factors were found to be independent predictors of the lack of significant improvement in activities of daily living at discharge (the difference between the final and initial BI scores of <50 and the final BI score <85): older age of the patient (OR 1.06; 95% CI 1.03-1.09, on average, for each additional year, $p < 0.001$), history of CS (OR 2.8 95% CI 1.3-6.2 $p < 0.001$), more severe limitations of activities of daily living (OR 0.97; 95% CI 0.95-0.98, on average, with a decrease in the BI score for each point, $p < 0.001$) and mobility (OR 0.80; 95% CI 0.71-0.91, on average, with a decrease in the initial RMI score for each point, $p = 0.001$), as well as more pronounced weakness of the upper limbs (OR 1.4; 95% CI 1.1-1.7, on average, with an increase in the score in the corresponding NIHSS unit for each point, $p < 0.004$) along with the CS phase (OR 2.9; 95% CI 1.0–8.8, $p = 0.05$ in case of admission in the late subacute phase and OR 15.6; 95% CI 5.2–46.1, $p < 0.001$ in the case of admission in the chronic phase).

As concerning disability measures by the mRS, three factors turned out independent predictors of disability after the CSU treatment ($mRS \geq 2$): initial CS severity (OR 1.1; 95% CI 1.0–1.2, on average, for each additional NIHSS score on admission, $p = 0.01$), CS phase (OR 3.1-3.4 in case of admission in the early subacute phase, OR 12.1 in case of admission in the late subacute phase, and OR 9.8 in the case of admission in the chronic phase of CS, $p < 0.05$) and the initial degree of disability (OR 3.3; 95% CI 2.4–4.4, on average, for each additional point of mRS, $p < 0.001$). At the same time, four factors were independent predictors of the lack of the desired degree of improvement in activities of daily living (decrease in mRS score by ≥ 2 or reaching mRS score 0-2 at discharge): older age of the patient (OR 1.03, 95% CI 1.01-1.05, on average, for each additional year, $p = 0.002$), severity of CS (OR 1.05, 95% CI 1.01-1.08, on average, for each additional point of the initial assessment with NIHSS, $p = 0.007$), CS phase (OR 3.3-3.6 when hospitalized in the early subacute phase, OR 4.2 when admitted in the late subacute phase and OR 9.2 when admitted in the chronic phase, $p < 0.01$) and the degree of disability (OR 2.3; 95% CI 1.8–3.0, on average, for each additional point of the initial assessment with mRS, $p < 0.001$).

Analysis of data of a large group ($N = 764$) of patients of various ages who were admitted to the SC in the subacute or chronic phase of CS, which had led to moderate to severe disability (initial mRS 4-5), made it possible to identify predictors of dependence

(mRS 3-5) at the time of discharge: the risk in males was lower compared to female patients (HR 0.32; 95% CI 0.15–0.69, $p=0.004$), it increased in proportion to the time from the onset to the SC admission (from OR 3.5 in the case of admission between Day 15 and Day 30 to OR 16.6 in the case of admission in the chronic phase) and the initial degree of disability (OR 4.9, 95% CI 2.3-10.1, on average, for each additional point on the mRS, $p=0.01$). At the same time, the probability of regaining independence increased with greater amount of rehabilitation: the risk of not achieving a favorable treatment outcome was OR 0.93 (95% CI 0.89–0.97) with each additional 100 minutes of rehabilitation sessions. The prognostic model for assessing the probability of achieving a good outcome (regaining independence, as evidenced by the mRS 0-2 at discharge), built on a selected set of variables, had good sensitivity and specificity ($\geq 75\%$) and was found adequate (chi-square=60.7 with 7 degrees of freedom, $p<0.001$). The developed model has a number of significant advantages: firstly, it is based on simple and reliable clinical variables, such as mRS, BI and NIHSS scores, secondly, it emphasizes the importance of a sufficient amount (dose) of rehabilitation, thirdly, it demonstrates inverse relationship between the delay from the CS onset to the beginning of CSU treatment and rehabilitation (CS phase).

Univariate analysis of factors associated with the lack of restoration of independent ambulation after SC treatment (final FAC score 1-4) indicated a statistically significant relationship of the risk of maintaining the need for external assistance in walking with a large group of factors, including AT and CE subtypes of ICS, age and sex of the patient, the presence of AF, more severe neurological deficits, motor and cognitive impairments, severe functional limitations, as well as with an increased level of serum inflammatory markers upon admission. However, in the multivariate analysis, only four independent predictors of the need for external assistance during walking after SC treatment were found. In particular, the risk of dependance in ambulation increased with patient age (OR 1.07; 95% CI 1.03–1.10, on average, for each additional year, $p<0.001$), more severe CS (OR 1.15; 95% CI 1.08–1.22, on average, with an increase in the total NIHSS score for each 1 point, $p<0.001$), worse ambulation at baseline (OR 0.40; 95% CI 0.31–0.52, on average, when the FAC score decreases by every 1 point, $p<0.001$) and admission in the chronic phase (OR 5.7; 95% CI 1.9-17.1, $p=0.002$). Both in univariate and multivariate analysis, the age of the patient and the initial severity of neurological deficit caused by CS (total NIHSS score) retained their prognostic value. On the other hand, multivariate analysis revealed an independent negative effect of both a low initial FAC score and a late CS phase.

In addition to the above, our study demonstrated the possibility and proposed a method of integrated assessment of the condition of patients with CS in a multidimensional space and the degree of their recovery after CSU treatment, which is based on a set of assessments of the impact of CS on neurological functions, mobility, activities of daily living and degree of disability using a set of rating scales and indices. It was shown that, based on the multidimensional assessments, it makes sense to divide patients into four groups (clusters) based on the treatment outcomes, and further increasing the number of groups has no significant advantages. Summarizing the results of the qualitative analysis of the scores, it can be noted that according to the integral assessment, patients assigned to group K4 had the best global outcomes, patients from group K1 – good global outcomes, and patients from groups K3 and K2 – poor and very poor global outcomes, respectively. Our findings

confirmed the utility of a defined set of assessment tools, including NIHSS, mRS, BI, RMI, BBS, and FAC as well as MMSE, MoCA, and HADS. Despite the clear need for integrated assessment systems for patients after CS, their development and implementation in research and clinical practice is still at an early stage. This is due to several reasons, in particular, the technical complexity of data collection, which must come from representatives of various professions (e.g., physicians, physical therapists, occupational therapists, psychologists) and the difficulties of their analysis and interpretation. These obstacles in our study were overcome by the interaction between the members of the interdisciplinary CSU team and by the use of electronic forms of medical records and a database. In addition, we found it necessary to have a limited set of scales that provide the necessary and sufficient information to assess key aspects of the patient's recovery in daily work. The combined efforts of various specialists made it possible to collect a fairly complete set of data and use it for common purposes.

CONCLUSIONS

The dissertation provides a theoretical generalization and provides a new solution to an important and topical problem of clinical neurology – improving the neurological, functional, and cognitive recovery of patients in different CS phases, based on a multidimensional assessment of the CS consequences (neurological, functional, cognitive, and affective impairments) and optimization of inpatient treatment strategy (in particular, reducing the proportion of ICS of unknown etiology, taking into account the phase of CS and individually set goals in the work of a multidisciplinary team and determining the appropriate amount of rehabilitation), which made it possible to achieve in 71.3% of patients who were admitted to CSU in the acute phase of CS favorable early functional outcome (mRS 0-3), similar to rates achieved in acute stroke units based in high-income countries, thus confirming the feasibility of setting up and operating in domestic health care system of CSU as a modern model of comprehensive inpatient care for CS patients.

1. Patients (N=852, median age 66.7 years, 42.7% women) with CS (19.1% CS and 80.9% CS) who were admitted to SC during the hyperacute phase (19.7%), acute (19.4%), early subacute (33.8%), late subacute (10.1%) or chronic (17.2%) phases of CS are characterized by a high frequency of VRF (AH in 84.6%, DM in 29.1%, AF was detected in 36.%, obesity in 31.4%, alcohol abuse in 16.3%, active smoking in 14.3%, CS in history in 24.2%), and in 57, 2% of patients documented two or three VRFs at the same time, and a significant severity of neurological deficit: 71.0% of CS participants had moderate severity (NIHSS=6-13 whites) or severe (NIHSS=14-20 whites) CS, while the proportion of light CS (NIHSS=0-5) is much smaller (17%). In the majority (68.1%) of patients on admission, severe limitations in daily life activities are observed (mRS score 4-5). As a result of the treatment, the median final scores for both NIHSS and mRS decreased statistically significantly ($p < 0.05$) in all phases of CS, which indicates the effectiveness of the tactics of treatment measures in CSU. An inverse relationship was established between the time from the onset of the disease to hospitalization in the CSU and the degree of neurological,

functional and cognitive recovery at the end of treatment, however, despite the worse average indicators of the degree of recovery, 61.1% of patients who were hospitalized in the subacute and chronic phases, medical measures in CSU conditions made it possible to achieve independence from third-party care (mRS score 0-2) in 45.1% of patients compared to 20.1% on admission.

2. The frequency of etiological subtypes of ICS, according to the proposed algorithm, in the sample is 40.9% for AT, 42.7% for CE, 7.5% for LA, and 8.9% for AN, and AN is the subtype of ICS in our study was established much less often than cryptogenic ICS in other studies with similar causal classifications (from 10 to 40%). The VRF profile indicates statistically significant ($p < 0.001$) associations of AT with a higher frequency of AH, active smoking, and male sex, CE with older patient age, female sex, and the presence of AF, and LA with hyperlipidemia (TC > 5.2 mmol/l and/or LDL-C > 2.6 mmol/l). At the same time, the AN compared to the other ICS subtypes is associated with a lower ($p < 0.05$) frequency of AH, AF, and hyperlipidemia, which indicates the need to search for other modifiable risk factors in these patients. The analysis of the degree of VRF control shows that it is insufficient, i.e. less than a third (31.4%) of patients are constantly taking antihypertensive drugs and more than half (60.3%) of the participants have not achieved AH control, more than half (60.4%) of the patients with the CE do not take prophylactic treatment with oral anticoagulants, almost a quarter (24.7%) continue to smoke, only a small proportion (16.1%) of patients with CS who were hospitalized in the subacute and chronic phases of CS have a target level of LDL-C < 1.8 mmol/l.

3. Determining the level of glycohemoglobin (HbA1c) in any phase of CS is a simple and reliable way of estimating the average level of glycemia, which allows establishing the general frequency of glucose metabolism disorders (almost 40% of the studied patients were diagnosed with DM and almost 35% with prediabetes), diagnose DM for the first time (diagnosed in 4% of the sample), identify insufficient glycemic control in the subacute and chronic phases of CS (about 30% of patients had an HbA1c level exceeding 8.0%), and also take measures to improve the functional recovery of patients, since a higher initial level of HbA1c has a statistically significant ($p < 0.001$) direct relationship with the severity of disability (mRS score at discharge). More than half (55%) of patients with CS, regardless of the phase, on admission have CKD (decrease in eGFR according to the CKD-EPI equation), and almost a quarter (23%) have moderate or severe renal dysfunction (eGFR < 60 ml/min./1.73 m²), which is associated with worse functional recovery, in particular with a higher risk of insufficient improvement in ADL (according to BI at discharge). In the case of hospitalization in the CSU in the hyperacute, acute and early subacute phase, the levels of TC, LDL-C and non-HDL are statistically significantly ($p < 0.01$) higher than when admitted in a later phase, and in the subacute and chronic phase. In ICS, a very high frequency (83.9%) of previously undiagnosed and uncorrected hyperlipidemia is observed, which significantly correlates with disability (mRS score ≥ 2) at discharge.

4. Patients with CS have a high rate of complications: medical or neurological complications were found in the majority (56.3%) of study participants, in particular, medical complications were observed in more than a third (35.6%) of the sample and were

diagnosed more often ($p < 0.05$) than neurological complications, and more than one complication was documented in every tenth patient. The frequency of new neurological and medical complications during the CSU stay is significantly ($p < 0.001$) lower than those diagnosed upon admission (20.6% compared to 9.3% and 35.6% compared to 19.1%, respectively), which points to the advantages of the implemented strategy to prevent complications. A higher risk of medical complications during inpatient treatment is associated with the CE subtype of ICS (OR 2.08; 95% CI 1.11-3.92, $p=0.02$), the presence of medical complications before CSU admission (OR 2.58; 95% CI 1.51-4.42, $p=0.001$), greater CS severity (OR 1.11; 95% CI 1.06-1.16, on average, for each additional point of the NIHSS total score, $p < 0.001$) and more severe disability (OR 1.62; 95% CI 1.07-2.48, on average, for each additional point of the initial mRS score, $p=0.02$).

5. In patients with CS on admission, a high frequency of PSCI is observed (60.2% according to MMSE and 89.2% according to MoCA), which is statistically significantly ($p < 0.01$) reduced at discharge (up to 48.2% and 81.2%, respectively). Independent predictors of PSCI at the time of discharge, according to the MMSE score, are late hospitalization (in the late subacute phase, OR 6.5; 95% CI 1.5 – 28.6, $p=0.012$, and in the chronic phase of CS – OR 7.0; 95% CI 2.1 – 22.7, $p=0.001$) and more pronounced PSCI on admission (OR 0.78; 95% CI 0.75 – 0.82, on average, with an increase in the initial assessment by MMSE by 1 point); when MoCA was used for the final assessment, the independent predictors are AT subtype of ICS (OR 33.0; 95% CI 2.5 – 424.1, $p=0.008$), older age of the patient (OR 1.05; 95% CI 1.01 – 1.08, on average, for each additional year, $p = 0.008$) and more severe initial PSCI (OR 0.79; 95% CI 0.74 - 0.84, on average, with an increase in the initial total MoCA score by 1 point, $p < 0.001$).

6. Patients with CS have a high frequency of clinically significant affective disorders at discharge: moderate or severe PSD is present in 9.5% and 22.5% of patients (according to the HADS-D and PHQ-9 total scores, respectively), and severe poststroke anxiety disorders occurs in 8.0% of patients (according to the HADS-A total score). Independent predictors of PSD at discharge, according to HADS-D > 10 , are more pronounced PSCI on admission (OR 0.93; 95% CI 0.88-0.98, on average, for each additional MMSE score, $p= 0.006$), and according to PHQ-9, older age of the patient (OR 1.04; 95% CI 1.00-1.08, on average, for each additional year, $p=0.028$) and more pronounced PSCI on admission (OR 0.94, 95% CI 0.91–0.98, on average, as MoCA total score increased for each point, $p=0.005$), and these findings indicate a higher propensity for patients with significant PSCI to develop post-stroke affective disorders.

7. Three factors are independent predictors of disability after treatment in CSU (mRS ≥ 2 at discharge): CS initial severity (OR 1.1; 95% CI 1.0–1.2, on average, for each additional point NIHSS on admission, $p=0.01$), CS phase (OR 3.1-3.4 at hospitalization within the early subacute phase, OR=12.1 at the start of treatment in CSU during the late subacute phase and OR 9.8 in in case of admission of the patient during the chronic phase of CS, $p < 0.05$) and the initial degree of limitations of daily life activities (OR 3.3; 95% CI 2.4–4.4, on average, for each additional point of mRS score, < 0.001), while four factors are independent predictors of the absence of the desired improvement in daily life activities

(decrease of mRS score by ≥ 2 or mRS score 0-2 at discharge) are four factors: older age of the patient (OR=1.03, 95% CI 1.01 – 1.05, on average, for each additional year, $p=0.002$), severity of CS (VS=1.05 (95% CI 1.01 – 1.08, on average, for each additional point of the initial assessment according to NIHSS, $p=0.007$), CS phase (OR 3.3-3.6 when hospitalized in the early subacute phase, OR=4.2 when admitted in the late subacute phase and OR=9.2 when admitted in the chronic phase, $p<0.01$) and the degree of disability (OR 2.3; 95% CI 1.8–3.0, on average, for each additional point of the initial assessment by mRS, $P<0.001$).

8. Eight factors are independent predictors of the risk of incomplete recovery of ADL after treatment in CSU (total BI score <85 at discharge) are the older age of the patient (OR 1.06 95% CI 1.03-1.10, on average, for each additional year, $p<0.001$), CS in history (OR 2.8 95% CI 1.3-6.2 $p=0.01$), initial severe ADL limitations (OR 0.97; 95% CI 0.95-0.98, on average, with a decrease in the BI score for each point, $p<0.001$), severe disability (OR 1.7; 95% CI 1.0-2.8, on average, with an increase mRS scores for each point, $p=0.049$) and mobility impairment (OR 0.87 95% CI 0.76–0.99, on average, with a decrease in the RMI score for each point, $p=0.049$), as well as more pronounced paresis of the right and left upper limbs (OR 1.5; 95% CI 1.1–1.9, on average, with an increase in scores in the relevant sections of the NIHSS for each point, $p<0.01$) and the phase of CS (OR 3.5; 95% CI 1.0–12.0, $p=0.04$ in the case of hospitalization in the late subacute phase and OR 9.6; 95% CI 3.1–29.4, $p<0.001$ in the case of admission in chronic phase), while seven factors were found to be independent predictors of the lack of significant improvement in basic daily activity at the time of discharge from the SC (the difference between the final and initial BI scores <50 and the final BI score <85): older age of the patient (OR 1.06; 95% CI 1.03-1.09, on average, for each additional year, $p<0.001$), history of CS (OR 2.8 95% CI 1.3-6.2 $p<0.001$), more severe disorders basic daily activity (OR 0.97; 95% CI 0.95-0.98, on average, with a decrease in the BI score for each point, $p<0.001$) and mobility (OR 0.80; 95% CI 0.71) – 0.91, on average, with a decrease in the initial RCS score for each point, $p=0.001$), as well as more pronounced paresis of the upper limbs (OR 1.4; 95% CI 1.1-1.7, on average, with an increase in the score in the corresponding NIHSS unit for each point, $p<0.004$) and CS phase (OR 2.9; 95% CI 1.0–8.8, $p=0.05$ during hospitalization during the late subacute and OR 15.6; 95% CI 5.2–46.1, $p<0.001$ in the case of starting treatment in CSU in the chronic phase).

9. Four factors have the greatest influence on the risk of maintaining the need for external assistance when walking after treatment in the CSU (FAC score 1-4 at discharge from the CSU): older age of the patient (OR 1.07; 95% CI 1.03-1.10, on average, for each additional year, $p<0.001$), more severe initial neurological deficit (OR 1.15; 95% CI 1.08-1.22, on average, with an increase in the total NIHSS score for each point, $p<0.001$), more pronounced initial disturbances of walking function (OR 0.40; 95% CI 0.31–0.52, on average, with a decrease in the initial FAC score for every 1 point, $p<0.001$) and hospitalization in the chronic phase of CS (OR 5.7; 95% CI 1.9–17.1, $p=0.002$).

10. In patients with severe limitations of life (initial assessment according to mRS 4-5), who were hospitalized in CSU in the subacute and isolated phases of CS, independent predictors of the need for external assistance (estimation according to mRS 3-5) at the

moment discharge, there are four factors: male gender (OR 0.32; 95% CI 0.15–0.69, $p=0.004$), phase of CS (in comparison with the reference acute phase of CS in the case of hospitalization in the early subacute phase OR 3.5 ; 95% CI 1.2–10.3, $p=0.023$, in the case of hospitalization in the chronic phase OR 16.6; 95% CI 4.3–64.3, $p<0.001$), severe initial limitations of life activities (ED 4 .9; 95% CI 2.3–10.1, on average, for each additional point of the initial assessment by mRS, $p<0.001$) and the amount of rehabilitation assistance (OR 0.93; 95% CI 0.89–0.97 , for every additional 100 minutes of rehabilitation sessions).

11. The proposed method of integral assessment in a multidimensional space of the degree of recovery of patients with CS, taking into account the severity of neurological, functional, cognitive and affective disorders, which is assessed using nine main scales and indices (NIHSS, mRS, BI, BBS, FAC, MMSE, MoCA, HADS-D and HADS-A), allows you to divide patients according to treatment results into four groups (clusters), from the best degree of recovery to the worst, which creates prerequisites for further optimization of treatment.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. In healthcare facilities providing stroke care, the number of CSUs should be increased and greater proportion of patients with CS should be admitted in CSUs, particularly in the acute and early subacute phase.

2. Full primary workup should be carried out during primary hospitalization and the subtype of ICS should be determined using the proposed clinical algorithm, probable ICS etiology should be taken into account when choosing a secondary prevention strategy.

3. Comprehensive assessment of post-stroke neurological, cognitive and affective impairments, as well as the functional state of the patient should be carried out on admission and at discharge using the set of 9 scales with confirmed validity (NIHSS, BI, mRS, RMI, FAC, MMSE, MoCA, HADS, and PHQ-9).

4. HbA1c, eGFR, and lipid profile should be assessed in all CS patients admitted at various phases, efforts should be focused on achieving and keeping target HbA1c ($<7.0\%$), LDL-C (<1.8 mmol/L), and non-HDL (<2.5 mmol/L) levels in all ICS patients long-term starting in the early subacute phase.

5. eGFR should be calculated, and the severity of renal dysfunction should be taken into account when choosing medications for patients with CS in all phases, in particular in patients with eGFR below 60 ml/min/1.73m² drugs with hepatic excretion should be preferred, if not contraindicated.

6. Independent predictors of ADL limitations and disability, as well as assistance with ambulation should be used to update patients and families on the prognosis, determine optimal duration of inpatient rehabilitation, and to get better prepared for discharge from the hospital.

7. Use a large volume of interdisciplinary rehabilitation care provided according to individually defined goals in stable patients with CS who are in hospital treatment during any phase of CS and have limitations in ADL.

Key words: cerebral stroke, comprehensive stroke unit, phases of stroke, neurological deficit, functional, cognitive and affective impairment, activities of daily living, disability, poststroke recovery, independence, unassisted ambulation, interdisciplinary rehabilitation, rating scales, stroke outcome, amount of rehabilitation, prognostic model, integral assessment.

LIST OF ABBREVIATIONS AND TERM DEFINITIONS

ADL	– Activities of daily living
AH	– Arterial hypertension
AT	– Atherosclerotic subtype of ischemic cerebral stroke
AF	– Atrial fibrillation
AN	– Another subtype of ischemic stroke
BBS	– Berg Balance Scale
BI	– Barthel Index
BP	– Blood pressure
CE	– Cardioembolic subtype of ischemic cerebral stroke
CI	– Confidence interval
CRP	– C-reactive protein
CS	– Cerebral stroke
CSU	– Comprehensive stroke unit
DALYs	– Disability-adjusted life years lost
DM	– Diabetes mellitus
eGFR	– Estimated glomerular filtration rate
FAC	– Functional ambulation classification
HADS	– Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	– Hospital Anxiety and Depression Scale, anxiety subscale
HADS-D	– Hospital Anxiety and Depression Scale, depression subscale
HbA1c	– Glycated hemoglobin
HDL-C	– High-density lipoprotein cholesterol
ICA	– Internal carotid artery
ICH	– Intracerebral hemorrhage
ICS	– Ischemic cerebral stroke
IQR	– Interquartile range (between the 1 st and 3 rd quartiles)
LA	– Lacunar subtype of ischemic cerebral stroke
LDL-C	– Low-density lipoprotein cholesterol
MMSE	– Mini-Mental State Examination
MoCA	– Montreal Cognitive Assessment
MRA	– Magnetic resonance angiography
MRI	– Magnetic resonance imaging
mRS	– Modified Rankine scale
MSCT	– Multispiral computed tomography
MSCTA	– Multispiral computer tomographic angiography
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale

non-HDL	– Non-high-density lipoprotein cholesterol
OR	– Odds Ratio
PHQ-9	– Patient Health Questionnaire-9
PSCI	– Post-stroke cognitive impairment
PSD	– Post-stroke depression
RMI	– Rivermead Mobility Index
SC	– Stroke center
TC	– Total cholesterol
VRF	– Vascular risk factors

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science:

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

Публікації у фахових виданнях України:

4. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Фломин Ю.В. Патогенетическая классификация острого ишемического инсульта. Український неврологічний журнал. 2008; №1(6):5-11 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
5. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Фломин Ю.В. Как в клинической практике отличить атеросклеротический и кардиоэмболический инсульт? Международный медицинский журнал. 2008; 14(1):39-48 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
6. Самосюк И.З., Фломин Ю.В., Самосюк Н.И., Гаврылив И.Р., Александренко В.А. Постинсультная когнитивная дисфункция: спектр нарушений и современные подходы к их выявлению и лечению. Міжнародний неврологічний журнал. 2012; №8(54):102-111 (*Особистий внесок здобувача: пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
7. Фломин Ю.В. Нарушения ходьбы после инсульта и при других неврологических заболеваниях: современный междисциплинарный подход к диагностике, лечению и реабилитации. Міжнародний неврологічний журнал. 2013; №5(59):121-132.
8. Фломин Ю.В., Гуляева М.В., Самосюк Н.И., и соавт. Лечение инсульта в стационаре: ключевые факторы, определяющие исходы болезни. Міжнародний неврологічний журнал. 2014; №7(69):46-57 (*Особистий внесок здобувача: планування*

огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

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

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

11. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Чинники ризику неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту, які перебували на лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. Український неврологічний журнал. 2019; №1:31-39. DOI: 10.30978/UNJ2019-1-31 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

12. Фломін Ю.В. Ризик неповного функціонального відновлення та стійких обмежень життєдіяльності у пацієнтів, котрі перебували на лікуванні в Інтегрованому інсультному блоці. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019; № 1(27):21-31. DOI: 10.26683/2304-9359-2019-1(27)-21-31.

13. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Кушнеренко О.Л., Гаврилів І.Р., Гуляева М.В., Піонтківська Н.І., Соколова Л.І. Предиктори потреби у сторонній допомозі у повсякденному житті серед пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. Міжнародний неврологічний журнал. 2019; №5 (107):95-104. DOI: 10.22141/2224-0713.5.107.2019.176707 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

14. Фломін Ю.В. Прогностичні чинники відсутності значного поліпшення функціонального стану і збереження значної потреби у сторонній допомозі серед пацієнтів з церебральним інсультом, які перебували на лікуванні в Інтегрованому інсультному блоці. Український вісник психоневрології. 2019; 27(3):34-41. DOI: 10.36927/2079-0325-V27-is3-2019-5.

15. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Система інтегральної міждисциплінарної оцінки наслідків церебрального інсульту після лікування в інтегрованому інсультному блоці. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019; № 2(28):50-58. DOI: 10.26683/2304-9359-2019-2(28)-50-58 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

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

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

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

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

20. Фломін Ю.В., Червонописька О.М., Романов В.Ю., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Дослідження ліпопротеїнового профілю у пацієнтів з мозковим інсультом у різні періоди захворювання. Український медичний часопис. 2020; 6 (140), Т.2, XI/XII:40-44. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.140.196272 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

21. Фломін Ю.В. Неврологічні та соматичні ускладнення у пацієнтів з мозковим інсультом до госпіталізації і протягом стаціонарного лікування в Інсультному центрі клініки «Оберіг». Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія 2021; №1(35):14-25. DOI: 10.26683/2786-4855-2021-1(35)-14-25.

22. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Постінсультні когнітивні порушення: результати скринінгу з використанням MMSE і MoCA та предиктори їх збереження після лікування в Інсультному центрі. Український неврологічний журнал 2021; №3-4:31-41. DOI: 10.30978/UNJ2021-3-43 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

23. Фломін Ю.В., Маляров С.О., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Оцінка та прогноз афективних розладів у пацієнтів після мозкового інсульту з використанням сучасних шкал. Український неврологічний журнал 2022; №1-2:24-33. DOI: 10.30978/UNJ2022-1-24 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

24. Фломін Ю.В. Визначення підтипу ішемічного мозкового інсульту: уніфікований алгоритм та його використання в інтегрованому інсультному блоці. Українська Інтервенційна Нейрорадіологія та Хірургія 2022; № 3(41):29-37. DOI: 10.26683/2786-4855-2022-3(41)-29-37.

25. Фломін Ю.В. Частота когнітивних порушень у пацієнтів інтегрованого інсультного блоку у різних періодах інсульту. Міжнародний неврологічний журнал 2022; 18(8):8-14. DOI: 10.22141/2224-0713.18.8.2022.982.

26. Фломін Ю.В., Гетьман Т.В., Гуляєва М.В., Гаврилів І.Р., Цуркаленко О.С. Визначення етіології мозкового інсульту: від найчастіших до рідкісних причин. Українська Інтервенційна Нейрорадіологія та Хірургія 2022; 2(40):11-40. DOI: 10.26683/2786-4855-2022-2(40)-14-40 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

27. Фломін Ю.В. Неврологічне та функціональне відновлення після інсульту при лікуванні в інтегрованому інсультному блоці в Україні. Міжнародний неврологічний журнал 2023; 19(1):40-47. DOI: 10.22141/2224-0713.19.1.2023.994.

28. Flomin Y., Honchar A. Stroke-associated pneumonia risk estimation in patients admitted to a comprehensive stroke unit at different phases after stroke. Ukrainian scientific medical youth journal 2023; №1(136):84-93. DOI: 10.32345/USMYJ.1(136).2023.84-93 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

29. Фломін Ю.В. Роль інсультних шкал: інсультная шкала национальных институтов здоровья США (NIHSS). Матеріали Другої науково-практичної конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 25-28 червня 2008 р.): 15-16.

30. Фломін Ю.В. Проблеми лежачих хворих. Матеріали першого науково-освітнього форуму «Академія інсульту» (Київ, 5-6 листопада 2009 р.): 37.

31. Фломін Ю.В. Профилактика инсульта – больше, чем таблетки. Матеріали 2-го Національного конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (Київ, 3-5 листопада 2010 р.): 74-75.

32. Фломін Ю.В. Антитромботичні засоби для профілактики судинних подій після ішемічного інсульту. Матеріали 2-го Національного конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (Київ, 3-5 листопада 2010 р.): 72-74.

33. Фломін Ю.В. Нарушения ходьбы при неврологических заболеваниях: диагностика и современные лечебные подходы. Матеріали Другого міжнародного конгресу «Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи» (Дніпропетровськ, 27-28 березня 2014 року): 37.

34. Flomin Y., Gulyaeva M., Gavryliv I., Piontkivska N., Sorochinska T. Comprehensive stroke unit experience in a developing country. Int J Stroke 2014 Oct; 9 (Suppl. 3): 294 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез*).

35. Maryna G., Flomin Y., Romanyshyn M., Piontkivska N., Piontkivskiy M. The results of early multidisciplinary rehabilitation of stroke patients in the specialized stroke center in Ukraine. Eur Stroke J 2017; 2(1S): 170 (Abstracts of the 3rd European Stroke Organisation Conference 2017, Abstract AS03-027). (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез*).

36. Flomin Y. Predictors of independent ambulation in stroke patients. 8th European Stroke Organisation Conference (ESOC), 4-6 May 2022, Lyon, France, E-Poster P0242/554.

Наукові праці в інших журналах:

37. Фломин Ю.В. Клинические шкалы в неврологии: использование инсультной шкалы Национальных институтов здоровья США для оценки тяжести инсульта и выбора лечебной тактики. Нейрон ревью. 2013; №1: 15-24.

38. Гуляева М.В., Фломін Ю.В., Гуляев Д.В. Інсультний центр клініки "Оберіг": 5 років ефективної боротьби з інсультом. Судинні захворювання головного мозку. 2015; №3-4: 54-56 (*Особистий внесок здобувача: підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).