

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-46-56

УДК 616.831-005.4-036.8:616.8-008

EDN: LMZZMT



О.А. Ефремова*, Е.В. Бондаренко, Л.А. Камышникова,
Т.П. Голивец, И.И. Хамнагадаев

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Россия

ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЕГО ВАРИАБЕЛЬНОСТИ

О.А. Efremova*, E.V. Bondarenko, L.A. Kamyshnikova,
T.P. Golivets, I.I. Khamnagadaev

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Recovery Dynamics in Patients with Ischemic Stroke Depending on the Blood Pressure Indicators and Its Variability

Резюме

Цель — изучение неврологического и функционального восстановления у пациентов после ишемического инсульта в зависимости от показателей артериального давления (АД) и его вариабельности. **Материалы и методы:** обследовано 150 пациентов с ишемическим инсультом и артериальной гипертензией (АГ), которые находились на стационарном лечении в неврологическом отделении (76 (50,7%) мужчин и 74 (49,3%) женщин, средний возраст 67,4±7,3 лет). Всем пациентам проводили общепринятые физикальные и лабораторные исследования, измерение АД в динамике; для оценки тяжести неврологического дефицита на момент поступления в стационар, в динамике острого периода (до 21 суток) и на 21 сутки использовалась Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США — NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). **Результаты.** Установлено, что последствия острого периода инсульта зависят от уровня АД и его вариабельности в начале острого периода. Более чем 50-процентная вероятность снижения балла по NIHSS наполовину (от исходного) прогнозируется при наличии у пациента показателя стандартного отклонения (SD) систолического артериального давления (САД) на 1–3 сутки менее 12,4 мм рт. ст. Кроме этого, SD САД на 1–3 сутки и 1–6 суток, и SD диастолического артериального давления (ДАД) с 1 по 3 сутки являются наиболее значимыми при оценке связи со степенью функциональных нарушений в конце острого периода инсульта. **Заключение.** Уровень АД и его вариабельность в течение острого периода ишемического инсульта позволяют прогнозировать тяжесть неврологического дефицита и функциональные последствия инсульта в восстановительном периоде (до 21 суток).

Ключевые слова: ишемический инсульт, артериальная гипертензия, функциональный дефект, функциональное восстановление, вариабельность артериального давления

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 16.03.2022 г.

Принята к публикации 22.08.2022 г.

Для цитирования: Ефремова О.А., Бондаренко Е.В., Камышникова Л.А. и др. ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЕГО ВАРИАБЕЛЬНОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 1(3): 46–56. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-46-56. EDN: LMZZMT

*Контакты: Ольга Алексеевна Ефремова, e-mail: efremova.bgu@gmail.com

*Contacts: Olga A. Efremova, e-mail: efremova.bgu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

Abstract

The study aims to neurological and functional recovery in patients after ischemic stroke depending on blood pressure (BP) parameters and its variability. **Materials and methods:** We examined 150 patients with ischemic stroke and arterial hypertension (AH) who were hospitalized in the neurological department (76 (50,7%) men and 74 (49,3%) women, mean age 67,4±7,3 years). All patients underwent standard physical and laboratory examinations, measurement of blood pressure in dynamics; The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to assess the severity of neurological deficits at the time of admission to the hospital, in the dynamics of the acute period (up to 21 days) and on the 21st day. **Results:** It was found that the consequences of the acute period of stroke depend on the level of blood pressure and its variability at the beginning of the acute period. A more than 50 percent probability of a decrease in the NIHSS score by half (from baseline) is predicted if the patient has a standard deviation (SD) systolic blood pressure (SBP) less than 12,4 mm Hg on days 1–3. In addition, SD SBP on days 1–3 and 1–6 days, and SD diastolic blood pressure (DBP) from 1 to 3 days are the most significant in assessing the relationship with the degree of functional impairment at the end of the acute period of stroke. **Conclusion:** The level of blood pressure and its variability during the acute period of ischemic stroke makes it possible to predict the severity of the neurological deficit and the functional consequences of stroke in the recovery period (up to 21 days).

Key words: *ischemic stroke, arterial hypertension, functional defect, functional recovery, blood pressure variability*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 16.03.2022

Accepted for publication on 22.08.2022

For citation: Efremova O.A., Bondarenko E.V., Kamyshnikova L.A. et al. Recovery Dynamics in Patients with Ischemic Stroke Depending on the Blood Pressure Indicators and Its Variability. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 1(3): 46-56. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-46-56. EDN: LMZZMT

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБ — индекс Бартела, КТ — компьютерная томография, МИИ — мозговой ишемический инсульт, САД — систолическое артериальное давление, СВСЗ — средняя величина среднесуточного значения, МРТ — магнито-резонансная томография, ТКДГ — транскраниальная доплерография, ЭКГ — электрокардиография, SD — стандартное отклонение (standard deviation), NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale, ROC — receiver operating characteristic

Введение

Тяжелые социальные последствия инсульта и большие экономические затраты побуждают медицинское сообщество к совершенствованию мер профилактики и лечения острого нарушения мозгового кровообращения [1, 2], реабилитационных подходов [3-5] и прогнозирования последствий острой мозговой катастрофы [6-8]. Высокое систолическое артериальное давление (САД) является одним из основных модифицированных факторов риска инсульта, обуславливающих его тяжесть [9-11]. Проблема инсульта на фоне артериальной гипертензии (АГ) очень актуальна в России, учитывая, что по данным Минздрава России в 2020 году зарегистрировано 4303 тысячи пациентов с болезнями системы кровообращения по сравнению с 2000 годом, когда их количество составляло 2483 тысячи от всего населения (по данным Федеральной службы государственной статистики за 2020 год, <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>).

Изучению уровней артериального давления (АД) и параметров восстановления неврологических функций после мозгового ишемического инсульта (МИИ) уделяется значительное внимание [12-15]. Считается, что вариабельность АД может быть предиктором последствий МИИ [16, 17], однако, взаимосвязь её с характеристиками инсульта в течение острого периода, сроками измерения АД и исходом инсульта, остаются предметом дискуссии [18, 19].

Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска сосудистых когнитивных расстройств, в частности, инсульта [20], а инсульт является одним из определяющих факторов в прогрессировании сосудистой деменции [21-23], распространенность которой возрастает до 23% после первого МИИ [24]. При этом

динамика функциональных нарушений в постинсультном периоде в зависимости от степени АГ, показателей церебрального атеросклероза, вариабельности АД, особенно в начале заболевания, остается не изученной.

Цель — изучение неврологического и функционального восстановления пациентов после ишемического инсульта в зависимости от показателей артериального давления и его вариабельности.

Материалы и методы

Данное исследование построено на изучении показателей вариабельности АД в течение суток и оценки тяжести неврологического дефицита у 150 пациентов (76 (50,7%) мужчин и 74 (49,3%) женщин, средний возраст 67,4±7,3 лет) с ишемическим инсультом и АГ, которые находились на стационарном лечении в неврологическом отделении областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Борисовская центральная районная больница» в период с 2018 по 2021 годы. В ходе проведения исследования было детально проанализировано течение МИИ на фоне эссенциальной АГ в течение полугода с момента возникновения инсульта.

Критерии включения пациентов в исследование: первичный ишемический инсульт (код по МКБ-10 I63.5), подписание добровольного информированного согласия, госпитализация в клинику в течение 6 ч после инсульта, эссенциальная (первичная) гипертензия в анамнезе, возможность контакта с пациентом и его родными в течение всего периода наблюдения, получение информации по медицинской документации, интервью или электронной переписке.

Критерии исключения: геморрагический инсульт, повторный ишемический инсульт, мозговой ишемический инсульт неопределенного подтипа, вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия, коматозное состояние.

Перед началом обследования пациентов было получено информированное согласие на их участие в исследовании согласно стандартам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утв. Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Предварительно было получено одобрение Комиссии по вопросам биоэтической экспертизы и этики научных исследований Медицинского института НИУ «БелГУ», протокол № 56 от 12.02.2019 г. В случае наличия выраженного неврологического дефицита (парез или парез верхних конечностей, нарушение высших корковых функций и т.п.) информированное согласие подписывали законные представители пациента — родственники или другие юридически уполномоченные лица.

Пациенты наблюдались во время поступления и пребывания в стационаре, в остром периоде инсульта на 21-е сутки и в течение полугодия с момента возникновения МИИ. Конечные точки исследования: уровень АД, тяжесть неврологического дефицита и индекс Бартела.

Диагноз ишемического инсульта устанавливали по результатам клинического и неврологического обследования и подтверждали данными нейровизуализационного обследования головного мозга согласно разработанному протоколу ведения пациентов с инсультом Национального стандарта Российской Федерации 2009 года [25] и клинических рекомендаций (протоколов) по оказанию скорой медицинской помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения [26].

Диагноз АГ устанавливался согласно отечественным клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых (2020 г.) [27]. Показатели АД регистрировали с помощью одного стандартизированного механического тонометра Gamma модель 700K. Измерение АД проводилось по стандартной методике в спокойном окружении после 5-минутного отдыха [27]. Определение АД было проведено во время госпитализации: повторные измерения проводились каждые 4 часа в течение 6 дней с момента возникновения МИИ. Вариабельность АД была оценена с помощью определения следующих показателей: среднее значение САД, ДАД, максимальные значения САД и ДАД, стандартное отклонение (SD), оцененное для САД и ДАД в каждый срок в течение 6 дней и в промежутках 1-3 сутки, 1-6 сутки, 3-6 сутки.

При выписке из стационара каждому пациенту и его родственникам были предоставлены подробные инструкции в устной и письменной форме относительно правильности измерения АД в домашних условиях, а также были проверены их умения по усвоению выполнения навыка и предложено вести дневник контроля АД согласно разработанным клиническим рекомендациям по измерению АД в домашних условиях

[27]. Пациентам рекомендовалось измерять АД два раза в сутки: утром (перед приемом препаратов) и вечером (перед употреблением пищи). В конце каждого месяца в течение полугодия после выписки из стационара в телефонном режиме производился сбор данных по измеренным самостоятельным значениям АД.

Для оценки тяжести неврологического дефицита на момент поступления в стационар и в динамике на 21-е сутки использовалась Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США — NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), валидизированная и общепринятая методика для стандартизированной оценки тяжести инсульта [28-30].

Для мониторинга функционального восстановления в остром периоде и в течение полугодия после МИИ характеристики повседневной жизненной активности пациентов был использован индекс Бартела (ИБ) [31, 32].

При нахождении в стационаре пациенты получали антигипертензивную терапию, назначенную после консультации кардиолога согласно отечественным клиническим рекомендациям [27]. После выписки из стационара продолжалась рекомендованная антигипертензивная терапия под контролем семейного врача.

Все пациенты прошли стандартное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее ЭКГ-исследование по стандартной методике в 12-ти отведениях, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головы и шеи, транскраниальную доплерографию (ТКДГ).

Почти у половины обследованных пациентов (48,0%) выявлены корково-подкорковые очаги поражения головного мозга, табл. 1.

При этом один очаг был у 22 (14,7%) пациентов, два очага — у 128 (85,3%). С одинаковой статистической частотой диагностированы малые (до 15 мм в диаметре), средние (15 мм — 30 мм) и большие (более 30 мм) очаги, табл. 2.

АГ 1 степени наблюдалась у 30 (20%) пациентов, АГ 2 степени у 72 (48,0%) пациентов, 3 степени — у 48 (32%), рис. 1.

Таблица 1. Локализация очага ишемии у пациентов с артериальной гипертензией

Table 1. Localization of the focus of ischemia in patients with hypertension

Локализация/ Localization	Абс./ Abs.	%
Корково-подкорковая/ Cortical-subcortical	72	48,0
Подкорковая/ Subcortical	23	15,3
Базальные ганглии/ Basal ganglia	29	19,3
Стволово-мозжечковые/ Stem-cerebellar	26	17,3

Таблица 2. Размер очага ишемического инсульта

Table 2. The size of the focus of ischemic stroke

Размер, мм/ Size, mm	Абс./ Abs.	%
Более 30/ More than 30	51	34,0
15-30	59	39,3
До 15/ Under 15	40	26,7

По продолжительности АГ пациенты были распределены на группы: с давностью до 5 лет, от 6 до 10 лет и более 10 лет. При этом продолжительность заболевания до 5 лет отмечали 28 (18,7%) пациентов, 6-10 лет — 67 (44,7%), более 10 лет — 55 (36,7%).

У обследованных пациентов, кроме АГ, наблюдалась другая сопутствующая патология. Так, ишемическая болезнь сердца выявлена у 137 (91,33%) пациентов, в том числе и с фибрилляцией предсердий — 22 (14,67%), сахарный диабет II типа — у 17 (11,33%), перенесенный инфаркт миокарда — у 13 (8,67%), хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта — у 97 (64,67%), легких — у 37 (24,67%), почек — у 7 (4,67%) пациентов.

При поступлении в стационар тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS находилась в пределах от 3 до 20 баллов, в среднем составляла 12,5(6,3-18,6) балла. Распределение пациентов с ишемическим инсультом по баллу NIHSS приведено на рис. 2.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программы статистического анализа IBM SPSS Statistics Base v.22. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для показателей с нормальным распределением, медиана с межквартильным размахом (Me (IQR)) для параметров с распределением, отличающимся от нормального. Параметрические методы применялись для количественных признаков с нормальным распределением, в других случаях — непараметрические методы. При оценке качественных признаков, признаков с распределением, отличным от нормального или признаков с неопределенным распределением, применялся корреляционный анализ Спирмена. Для измерения степени линейной зависимости между двумя переменными при оценке количественных признаков использовали корреляционный анализ по Пирсону. Для сравнительного анализа выборок с нормальным распределением использован дисперсионный анализ ANOVA, парный тест Стьюдента для независимых и зависимых совокупностей. Для сравнения трех независимых групп и более использован метод Краскела-Уолиса и медианный тест. Проверка на независимость проведена с использованием критерия хи-квадрат с поправками Йейтса на непрерывность и точного критерия Фишера. При анализе выборок, не соответствующих законам нормального распределения, использованы непараметрические методы: для связанных совокупностей — парный критерий Вилкоксона, для независимых — U-критерий Манна-Уитни.

Динамику восстановления неврологического дефицита (снижение балла NIHSS в %) рассчитывали по формуле [29]:

$$\frac{100 \times (\text{балл NIHSS на 1 сутки} - \text{балл NIHSS на 21 сутки})}{\text{балл NIHSS на 1 сутки}}$$

В исследовании при анализе вариабельности АД использовано стандартное отклонение — standart deviation (SD). Для оценки роли показателей SD САД на 1-3 сутки в качестве предиктора тяжести инсульта по NIHSS при выписке использован бинарный логистический регрессионный анализ с определением коэффициента детерминации (R^2).

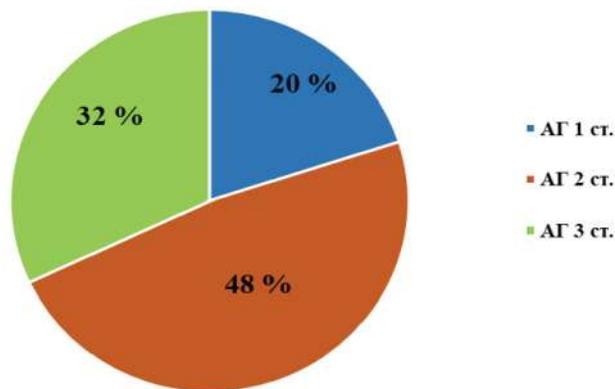


Рисунок 1. Распределение пациентов по степени артериальной гипертензии, %

Figure 1. Distribution of patients according to the degree of arterial hypertension, %

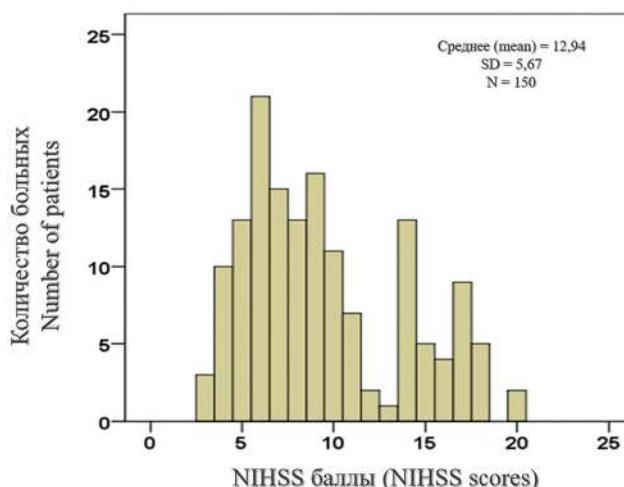


Рисунок 2. Распределение пациентов с ишемическим инсультом по баллу NIHSS

Figure 1. Distribution of patients with ischemic stroke by NIHSS score

Результаты и их обсуждение

Во время госпитализации в приемном отделении стационара среднее САД составляло $163,17 \pm 2,04$ мм рт. ст., хотя по данным документации скорой медицинской помощи аналогичный показатель к моменту первого измерения после развития инсульта был значительно выше ($p=0,001$) и составил $181,13 \pm 2,02$ мм рт. ст. Вероятно, это было результатом применения медикаментозных средств на догоспитальном этапе.

Через 8 часов среднее САД достоверно было выше, чем при поступлении: $177,8 \pm 2,4$ мм рт. ст., ($p=0,001$). В дальнейшем, в течение следующих 56 часов, наблюдалась тенденция к снижению средних значений АД и его стабилизация на уровне значений, которые были до развития инсульта. Средние значения ДАД характеризовались отсутствием достоверных колебаний в течение первых 12 часов и меньшим размахом колебаний. В то же время, обращало внимание, что в острый

период (первые два дня) сохранялся большой диапазон индивидуальных суточных колебаний значений систолического и диастолического давления: от 280 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. и от 100 мм рт. ст. до 60 мм рт. ст., соответственно (1-ые и 2-ые сутки статистически значимые различия по сравнению с другими днями, $p < 0,05$), рис. 3.

Одной из задач работы было определение показателей, характеризующих течение АГ и ассоциирующихся

с тяжестью неврологического дефицита при инсульте во время поступления.

При инсультах с неврологическим дефицитом различной тяжести средние показатели САД достоверно отличались в сроки 8, 12, 16 и 20 часов. Через 24 и 28 часов сохранялись достоверные отличия только между легким и тяжелым инсультом по средним значениям систолического давления, табл. 3.

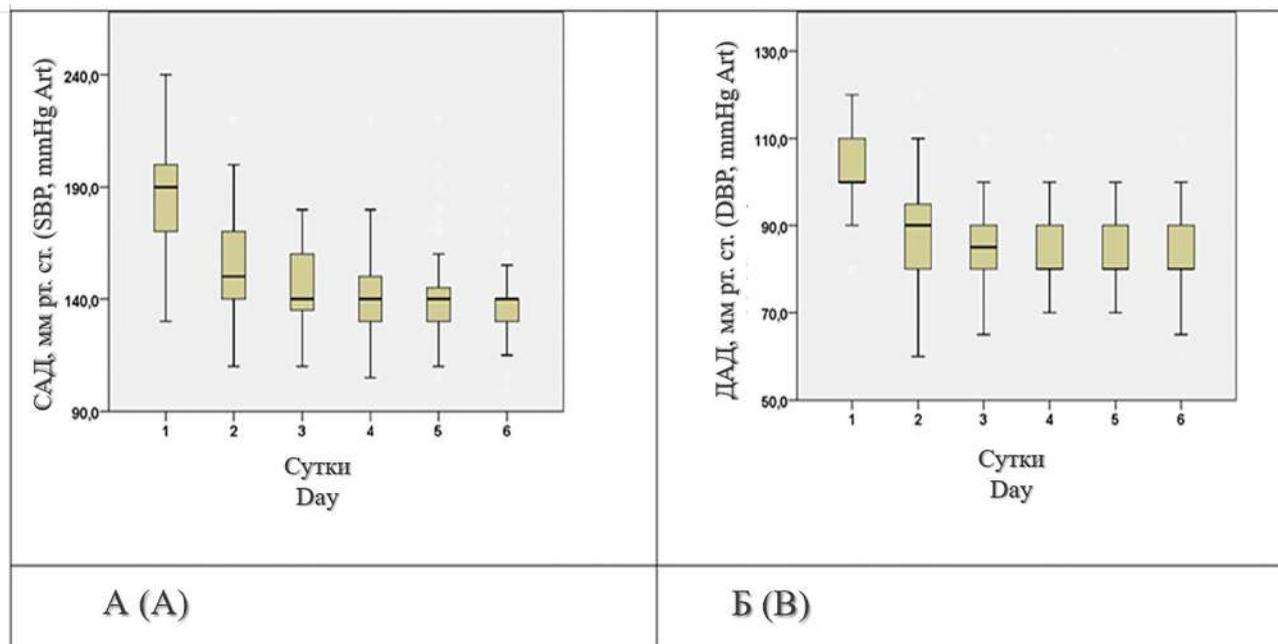


Рисунок 3. Медианы и квартили значений САД (А) и ДАД (Б) за первые шесть суток острого периода инсульта.

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление (1-е и 2-е сутки САД и ДАД достоверно отличалось от показателей в последующие сутки, $p < 0,05$)

Figure 3. Medians and quartiles of SBP (A) and DBP (B) values for the first six days of the acute period of stroke

Note: SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure (Days 1 and 2, SBP and DBP significantly differed from BP values on the following days, $p < 0.05$)

Таблица 3. Средние значения САД в первые двое суток инсульта в зависимости от тяжести неврологического дефицита по NIHSS при поступлении в стационар ($M \pm SD$)

Table 3. Mean SBP values in the first two days of stroke depending on the severity of neurological deficit according to NIHSS upon admission to the hospital ($M \pm SD$)

Время после инсульта, час/ Time after stroke, hour	Тяжесть неврологического дефицита/ The severity of the neurological deficit			p- значение/ p- value		
	Легкая/ Mild n=26	Средняя/ Medium n=86	Тяжелая/ Severe n=38	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
4	160,9±17,3	166,2±26,0	157,6±25,3	0,525	0,895	0,265
8	157,1±22,9	173,0±25,0	202,6±25,3	0,003	0,001	0,001
12	150,8±21,4	163,7±23,2	184,4±26,5	0,012	0,001	0,001
16	148,1±17,3	157,2±21,3	170,1±25,9	0,035	0,001	0,007
20	142,9±14,3	152,6±19,5	162,5±25,3	0,021	0,001	0,006
24	141,4±10,7	148,4±19,5	156,7±25,9	0,095	0,006	0,097
28	139,4±13,8	145,6±18,5	155,7±24,0	0,088	0,005	0,036
32	137,7±15,8	146,5±17,4	145,6±25,3	0,035	0,065	0,996
36	141,9±20,4	144,4±16,7	146,7±25,3	0,467	0,258	0,462
40	138,6±16,8	142,7±16,3	139,2±20,9	0,181	0,792	0,178
44	137,7±13,8	139,7±13,9	137,2±19,1	0,718	0,879	0,547
48	136,7±14,3	137,9±13,0	136,3±20,9	0,682	0,923	0,584

Примечание: p- значение — достоверность различий между соответствующими группами, САД — систолическое артериальное давление
Note: p- values — significant differences between respective groups, SBP — systolic blood pressure

Средние значения ДАД (мм рт. ст.) оказались менее чувствительными в отражении различий между разной тяжестью инсульта и достоверно демонстрировали разницу между тремя степенями только через 8 (98,3±12,2 мм рт. ст. легкая степень неврологического дефицита, 101,3±25,0 мм рт. ст. — средняя степень и 112,5±28,7 мм рт. ст. — тяжелая степень неврологического дефицита, все $p < 0,05$) и частично через 12 часов (достоверная разница была только между легкой (99,8±16,3 мм рт. ст.) и тяжелой (115,2±22,2 мм рт. ст.) степенями неврологического дефицита, $p=0,001$) после острого нарушения мозгового кровообращения.

Учитывая, что в остром периоде инсульта регистрируется значительный диапазон индивидуальных колебаний АД в течение суток, вероятным информативным показателем течения инсульта (прогностическим фактором) может являться вариабельность АД, измеренное в течение суток у пациента, которая вычисляется как стандартное отклонение от средней величины АД, измеренного в течение суток.

При анализе вариабельности САД в течение суток в острейшем периоде инсульта наибольшее среднее значение SD, определенное в первые сутки составило 18,7±4,4 мм рт. ст. с колебанием индивидуальных показателей SD от 10,3 мм рт. ст. до 23,2 мм рт. ст. Достоверно выше были также средние показатели SD САД за первые трое суток (18,9±3,5 мм рт. ст.) по сравнению с показателями за 2–6 сутки (9,6 ±2,3 мм рт. ст.), $p=0,001$.

Наибольший разброс индивидуальных значений SD САД в течение суток отмечался в первые сутки (Ме 17,7, второй квартиль — 11,6, третий квартиль — 24,2), а также в период с первых по третьи сутки, о чем свидетельствуют значения медиан и межквартильный размах, рис. 4.

Достоверно выше были также средние показатели SD САД за первые трое суток (19,4 (IQR: 12,2-23,1) мм рт. ст. по сравнению с показателями за 2–6 сутки (10,35 (IQR: 5,9-14,3) мм рт. ст.), $p=0,001$.

Пациенты с МИИ разной степени тяжести достоверно отличались между собой по показателям SD САД за сутки в первые сутки ($p=0,010$). На вторые сутки

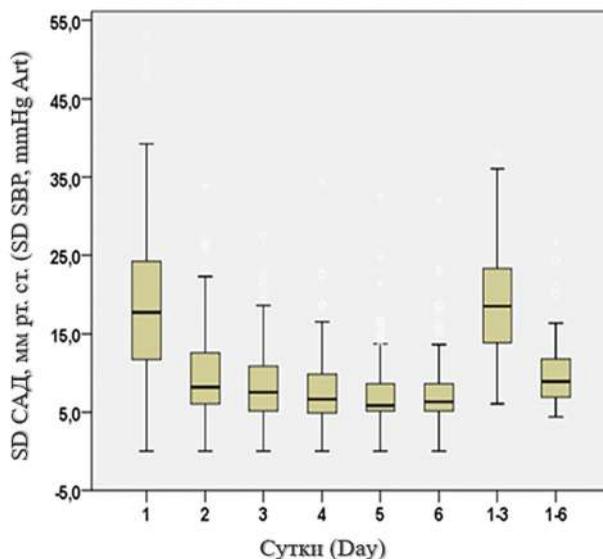


Рисунок 4. Значение медиан и квартилей SD САД в разные сроки от начала инсульта

Figure 4. Meaning of SD SBP medians and quartiles at different times from the onset of stroke

достоверно отличались по этому показателю легкий и тяжелый МИИ и средней тяжести и тяжелый МИИ, табл. 4.

Выявлено, что средние величины средних значений САД в течение суток в остром периоде коррелируют со степенью тяжести инсульта (в баллах) на момент выписки. Достоверными были корреляции на 1-е сутки ($r=0,396$, $p=0,001$), на вторые сутки ($r=0,265$, $p=0,001$), в течение 1–3 суток ($r=0,303$, $p=0,001$) и в течение 1–6 суток ($r=0,239$, $p=0,003$) (табл. 5). Коэффициенты корреляции среднеквадратичного отклонения среднесуточного значения САД с тяжестью инсульта возрастали до 0,725 ($p=0,001$) на 1–3 и до 0,695 ($p=0,001$) на 1–6 сутки у пациентов со средним и тяжелым инсультом. Максимальное значение ДАД и балл NIHSS при выписке умеренно коррелировали ($r = 0,472$, $p=0,001$) только в 1-е сутки.

Таблица 4. Сравнительная оценка SD САД за сутки (Me(IQR)) в зависимости от тяжести неврологического дефицита

Table 4. Comparative assessment of SD SBP per day (Me(IQR)) depending on the severity of neurological deficit

Время после инсульта, сутки/ Time after stroke, day	Тяжесть неврологического дефицита/ The severity of the neurological deficit			p-значение/ p-value		
	Легкая/ Mild n=26	Средняя/ Medium n=86	Тяжелая/ Severe n=38	1vs 2	1 vs 3	2 vs 3
	SD	SD	SD	1/2	1/3	2/3
1	12,1(9,2-15,1)	18,6(15,8-21,4)	24,0(22,1-25,9)	0,010	0,001	0,001
2	7,3(6,4-8,2)	9,1(6,8-11,5)	12,1(8,9-15,1)	0,241	0,015	0,014
3	6,5(4,8-8,3)	7,3(6,2-8,5)	9,7(7,9-11,5)	0,338	0,040	0,059
4	5,5(3,6-7,4)	7,1(5,9-8,3)	8,0(5,9-10,2)	0,031	0,060	0,613
5	6,1(4,8-7,5)	7,0(5,4-8,6)	7,4(6,5-8,3)	0,145	0,902	0,108
6	7,5(4,7-10,3)	6,5(5,1-7,9)	8,3(6,9-9,8)	0,772	0,523	0,497
1-3	14,3(12,4-16,3)	18,2(16,5-19,9)	26,2(24,5-28,0)	0,001	0,001	0,001

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; SD — среднеквадратичное отклонение; p — достоверность различий между соответствующими группами
Note: SBP — systolic blood pressure; SD — standard deviation; p- values — significant differences between respective groups

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между баллом NIHSS при выписке и показателями АД
 Table 5. Correlation Coefficients Between NIHSS Score at Discharge and BP Indicators

Показатель/ Parameter	r	P	Показатель/ Parameter	r	P
СВСЗ САД, 1 сутки/ AVADV SBP, 1 day	0,396	0,001	SD САД, 1 сутки/ SD SBP, 1 day	0,487	0,001
СВСЗ САД, 1– 3 сутки/ AVADV SBP, 1– 3 days	0,303	0,001	SD САД, 2 сутки/ SD SBP, 2 day	0,244	0,003
СВСЗ САД, 1– 6 сутки/ AVADV SBP, 1– 6 days	0,239	0,003	SD САД, 3 сутки/ SD SBP, 3 day	0,194	0,018
САД max, 1 сутки/ SBP max, 1 day	0,383	0,001	SD САД, 1– 3 сутки/ SD SBP, 1– 3 days	0,725	0,001
САД max, 2 сутки/ SBP max, 2 day	0,265	0,001	SD САД, 1– 6 сутки/ SD SBP, 1– 6 days	0,695	0,001
СВСЗ ДАД, 1 сутки/ AVADV DBP, 1 day	0,337	0,001	SD ДАД 1 сутки/ SD DBP, 1 day	0,330	0,001
СВСЗ ДАД, 6 сутки/ AVADV DBP, 6 day	0,182	0,026	SD ДАД, 4 сутки/ SD DBP, 4 day	0,172	0,035
СВСЗ ДАД, 1 — 3 сутки/ AVADV DBP, 1 — 3 days	0,162	0,048	SD ДАД, 1 — 3 сутки/ SD DBP, 1 — 3 days	0,550	0,001
ДАД max, 1 сутки/ DBP max, 1 day	0,472	0,001	SD ДАД, 1 — 6 сутки/ SD DBP, 1 — 6 days	0,474	0,001
ДАД max, 6 сутки/ DBP max, 6 day	0,180	0,027	Длительность АГ/ Duration of hypertension	0,538	0,001
Степень АГ/ Degree of hypertension	0,481	0,001			

Примечание: СВСЗ — средняя величина среднесуточного значения; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; SD — среднеквадратичное отклонение; r — коэффициент корреляции Спирмена; p — достоверность различий между соответствующими группами
Note: AVADV — the average value of the average daily value; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; AH — arterial hypertension; SD — standard deviation; p-values — significant differences between respective groups

SD ДАД и балл NIHSS при выписке также умеренно коррелировали ($r = 0,550$, $p = 0,001$) по данным за 1 — 3 сутки наблюдения (табл. 5). Из таблицы видно, что более информативными показателями по отображению связи между показателями течения АГ в остром периоде и регрессом неврологического дефицита оказались SD САД и SD ДАД.

Однофакторный регрессионный анализ выявил значительную зависимость тяжести инсульта по NIHSS при выписке от SD САД на 1–3 сут, $R^2 = 0,526$, рис. 5.

Согласно регрессионному логистическому анализу, существует зависимость между снижением балла NIHSS при выписке от SD САД на 1–3 сутки включительно. Полученная модель обладает чувствительностью 93,9%, специфичностью 86,5% и диагностической точностью 90,1%, площадью под кривой ROC 0,957 (95% ДИ: 0,94–0,99), $p = 0,003$, рис. 6.

Установлено, что более чем 50-процентная вероятность снижения балла по NIHSS наполовину (от исходного) прогнозируется при наличии у пациента показателя SD САД на 1–3 сутки менее 12,4 мм рт. ст., рис. 7.

Таким образом, вариабельность АД в течение острого периода позволила не только выявить различия между средними показателями в случае различных по тяжести мозговых ишемических инсультов в динамике, но и проследить индивидуальные колебания систолического и диастолического давления с точки зрения максимальной выраженности церебральных расстройств, а также показать влияние суточной вариабельности, в частности SD САД, на последствия инсульта, определив наиболее информативные для этого срока.

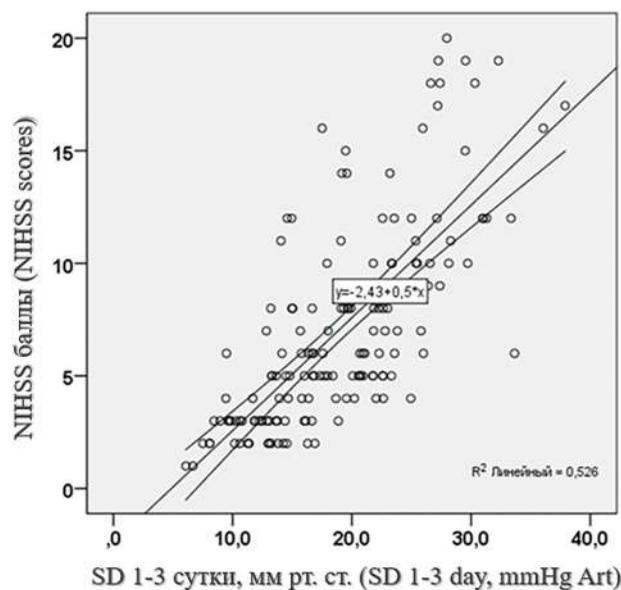


Рисунок 5. Диаграмма рассеивания (с линией аппроксимации) показателей SD САД на 1–3 сутки в зависимости от тяжести инсульта по NIHSS на 21-е сутки.

Примечание: NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; SD САД — стандартное отклонение систолического артериального давления в течение суток

Figure 5. Scatter diagram (with a line of approximation) of SD SBP on days 1– 3 depending on the severity of stroke according to NIHSS on day 21.

Note: NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; SD SBP — standard deviation of systolic blood pressure during the day

В конце острого периода на 21-е сутки средний балл по Бартелу составлял 68,3(53,2-83,4) балла (от 0 балла до 95 баллов). Проанализирована связь степени функционального восстановления в остром периоде и показателей АД (табл. 6), а именно: средних величин среднесуточных значений САД и ДАД, максимальных значений САД и ДАД, вариабельности АД.

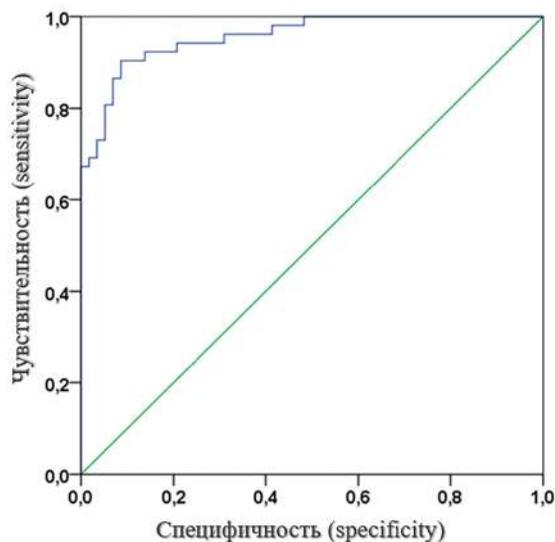


Рисунок 6. ROC-кривая прогностической модели восстановления индекса Бартела через месяц после мозгового ишемического инсульта

Figure 6. ROC-curve of the prognostic model of Barthel index recovery one month after cerebral ischemic stroke

Корреляционные коэффициенты между SD САД и индексом Бартела на 1-е сутки, 1-3 сутки и 1-6 сутки составляли $r = -0,427$ ($p=0,001$), $r = -0,551$ ($p=0,001$), и $r = -0,515$ ($p=0,001$) соответственно; SD ДАД значимо коррелировало только в промежуток с первых по третьи сутки ($r = -0,550$, $p=0,001$).

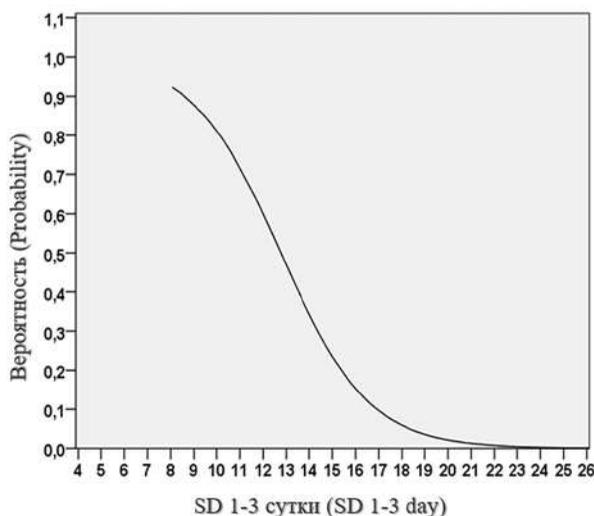


Рисунок 7. Вероятность снижения балла NIHSS на 50% (от исходного) в зависимости от значения SD САД на 1-3 сутки

Примечание: SD — стандартное отклонение систолического артериального давления в течение суток

Figure 7. Probability of NIHSS score decrease by 50% (from baseline) depending on SBP SD value for 1-3 days

Note: SD — standard deviation of systolic blood pressure during the day

Таблица 6. Коэффициенты корреляции индекса Бартела на 21-й день с показателями артериального давления
Table 6. Correlation coefficients of the Bartel index for 21 days with blood pressure indicators

Показатель/ Parameter	r	p	Показатель/ Parameter	r	p
СВСЗ САД, 1 сутки/ AVADV SBP, 1 day	-0,232	0,004	SD САД 1 сутки/ SD SBP, 1 day	-0,427**	0,001
СВСЗ САД, 2 сутки/ AVADV SBP, 2 day	-0,072	0,379	SD САД, 2 сутки/ SD SBP, 2 day	-0,199	0,015
СВСЗ САД, 1- 3 сутки/ AVADV SBP, 1- 3 days	-0,147	0,072	SD САД, 3 сутки/ SD SBP, 3 day	-0,144	0,078
СВСЗ САД, 1- 6 сутки/ AVADV SBP, 1- 6 days	-0,109	0,186	SD САД, 1- 3 сутки/ SD SBP, 1- 3 days	-0,551**	0,001
САД max, 1 сутки/ SBP max, 1 day	-0,289	0,001	SD САД, 1- 6 сутки/ SD SBP, 1- 6 days	-0,515**	0,001
САД max, 2 сутки/ SBP max, 2 day	-0,132	0,107	SD ДАД, 1 сутки/ SD DBP, 1 day	-0,233**	0,004
СВСЗ ДАД, 1 сутки/ AVADV DBP, 1 day	-0,223	0,06	SD ДАД, 2 сутки/ SD DBP, 2 day	-0,108	0,190
СВСЗ ДАД, 2 сутки/ AVADV DBP, 2 day	-0,31	0,703	SD ДАД, 1- 3 сутки/ SD DBP, 1- 3 days	-0,550	0,001
ДАД max, 1 сутки/ DBP max, 1 day	-0,349	0,001	SD ДАД, 1- 6 сутки/ SD DBP, 1- 6 days	-0,317	0,001
ДАД max, 2 сутки/ DBP max, 2 day	-0,018	0,825			

Примечание: СВСЗ — средняя величина среднесуточного значения; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; SD — среднеквадратичное отклонение; r — коэффициент корреляции Спирмена; p — достоверность различий между соответствующими группами
Note: AVADV — the average value of the average daily value; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; SD — standard deviation; p-values — significant differences between respective groups

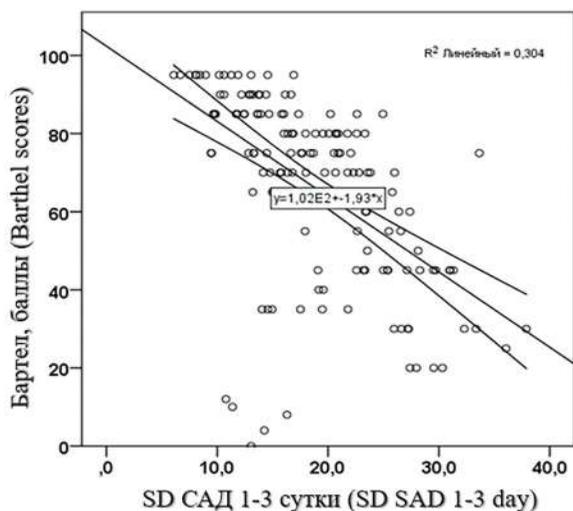


Рисунок 8. Зависимость степени функциональных нарушений у пациентов в остром периоде инсульта от SD САД на 1–3 суток

Примечание: SD САД — стандартное отклонение систолического артериального давления в течение суток.

Figure 8. Dependence of the degree of functional disorders in patients in the acute period of stroke on SD SBP on days 1–3

Note: SD SBP — standard deviation of systolic blood pressure during the day

С помощью однофакторного регрессионного анализа был проведен поиск зависимости степени функционального дефекта пациентов в остром периоде инсульта на 21-й день от вариабельности САД на 1–3 день, рис. 8.

Было обнаружено, что степень функционального дефекта у пациентов в остром периоде инсульта на 21-е сутки зависит от вариабельности систолического АД на 1–3 сут, $R^2=0,304$, рис. 8.

Обсуждение

Полученные результаты исследования показывают, что вариабельность АД в течение острого периода инсульта позволяет не только выявить различия между средними показателями систолического и диастолического давления при инсульте различной тяжести в динамике, но и показать существенную роль вариабельности АД в функциональных последствиях инсульта, определив наиболее информативные для этого срока.

Хотя давно известно, что основным среди сосудистых факторов риска церебральных поражений сосудов и его клинических последствий, инсульта и деменции, является артериальная гипертензия [13, 14, 16], рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и когортные исследования дают неоднозначные результаты относительно того, снижает ли повышенное артериальное давление (АД) и его лечение антигипертензивными препаратами риск неврологического дефицита и функциональную недостаточность у лиц, перенесших инсульт. Непоследовательность в результатах повышает вероятность того, что факторы, выходящие за рамки абсолютного уровня АД или целевого АД, могут быть важны для решения этих вопросов.

Множество эмпирических исследований показывает, что колебания АД между последовательными измерениями имеют дополнительное прогностическое значение для субклинического поражения органов-мишеней, в том числе головного мозга, наряду со средним уровнем АД [17, 18]. Так, Bennett А.Е. с соавторами (2018) показали, что повышенная вариабельность артериального давления, измеренная с помощью стандартного отклонения (SD), коэффициента вариации (CV) и последовательной вариации (SV), предсказывает худшие неврологические исходы, измеренные с помощью модифицированной шкалы Рэнкина, у пациентов с ишемическим инсультом. SV является самым сильным и наиболее последовательным предиктором худших результатов во всех временных интервалах [33].

Когда-то считающееся фоновым «шумом» или ошибкой измерения, внутрииндивидуальная вариация АД, известная как вариабельность АД, имеет значение для прогнозирования инцидента и повторного инсульта [34]. Более высокая вариабельность АД оказывает косвенное влияние на мозг, включая нарушение церебральной ауторегуляции и временную гипоперфузию [35].

Накопленные данные показывают, что вариабельность артериального давления может способствовать повреждению органов-мишеней, вызывая ишемическую болезнь сердца, инсульт и повреждение почек независимо от уровня артериального давления (АД). Кроме инсульта, вариабельность артериального давления связана с более высоким риском снижения когнитивных функций и возникновения деменции [36].

Некоторые метаанализы по вариабельности АД сообщали об ассоциации с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА), головной болью, фибрилляцией предсердий, индексом массы левого желудочка, смертностью, сердечно-сосудистыми исходами, и несколькими конечными точками, включая инсульт, смертность и сердечно-сосудистые исходы. Другие систематические обзоры и руководства были сосредоточены на статистических методах и технических аспектах количественной оценки вариабельности АД [37].

В нашей работе показано, что последствия острого периода инсульта зависят от уровня АД и его вариабельности в начале острого периода инсульта. В первые сутки инсульта отмечались достоверно большие средние значения САД и SD САД при увеличении степени неврологического дефицита (через 8, 12, 16 и 20 часов). Согласно нашему исследованию, вариабельность АД в течение острого периода инсульта наиболее тесно связана с величиной балла по NIHSS в конце острого периода инсульта, о чем свидетельствовали следующие показатели: SD САД за период 1–3 суток включительно ($r=0,725$, $p=0,001$) и SD ДАД ($r=0,550$, $p=0,001$), длительность АГ ($r=0,538$, $p=0,001$), SD САД за 1-й день ($r=0,487$, $p=0,001$). Установлено, что более чем 50-процентная вероятность снижения балла по NIHSS наполовину (от исходного) прогнозируется при наличии у пациента показателя SD САД на 1–3 сутки менее 12,4 мм рт. ст.

Корреляционные коэффициенты между индексом Бартела и SD САД на 1–3 сутки и 1–6 сутки составляли $r= - 0,551$ ($p=0,001$) и $r= - 0,515$ ($p=0,001$)

соответственно; SD ДАД значимо коррелировало с индексом Бартела только в промежутке с 1 по 3 сутки ($r = -0,550, p = 0,001$).

Заключение

Уровень АД и его вариабельность в течение острого периода ишемического инсульта позволяет прогнозировать тяжесть неврологического дефицита и функциональные последствия инсульта в восстановительном периоде.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ефремова О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>): разработка дизайна, ответственна за все аспекты работы, окончательное утверждение

Бондаренко Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-7178>): разработка концепции исследования, основной сбор, анализ, интерпретация данных, написание рукописи, ответственна за все аспекты работы

Камышникова Л.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>): обзор литературы, анализ и интерпретация данных, участие в разработке дизайна

Голивец Т.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-8072>): создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы

Хамнагадаев И.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8541-0364>): математическая обработка и анализ результатов, готовность принять ответственность за все аспекты работы

Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Efremova O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>): design development, responsible for all aspects of the work, final approval

Bondarenko E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-7178>): development of the research concept, main collection, analysis, interpretation of data, writing the manuscript, responsible for all aspects of the work

Kamyshnikova L.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>): literature review, data analysis and interpretation, participation in design development

Golivets T.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-8072>): creation of critical intellectual content, willingness to take responsibility for all aspects of work

Khamnagadaev I.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8541-0364>): mathematical processing and analysis of results, willingness to take responsibility for all aspects of the work

Список литературы / References:

- Lorenz L.S., Doonan M. Value and Cost Savings from Access to Multi-disciplinary Rehabilitation Services After Severe Acquired Brain Injury. *Front Public Health.* 2021; 9(1): 753447. <https://doi:10.3389/fpubh.2021.753447>
- Ingwersen T., Wolf S., Birke G. et al. Long-term recovery of upper limb motor function and self-reported health: results from a multicenter observational study 1 year after discharge from rehabilitation. *Neurol Res Pract.* 2021; (1): 66. <https://doi:10.1186/s42466-021-00164-7>

- Pogurelskaya E.P., Dudchenko O.V., Efremova O.A. et al. Приверженность лекарственной терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших мозговую инсульт. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2019; 42(1): 65-72. <https://doi:10.18413/2075-4728-2019-42-1-65-72>
- Pogurelska E.P., Dudchenko O.V., Efremova O.A. et al. Study of the adherence of medicinal therapy patients with cardiovascular diseases and cerebral brain stroke. *Nauchny'e vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya.* 2019; 42(1): 65-72. <https://doi:10.18413/2075-4728-2019-42-1-65-72> [in Russian]
- Mikhailova A.A., Koneva E.S., Ivanova I.I. Применение современных немедикаментозных технологий для улучшения качества жизни пациентов гемипарезом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2021; 98(6-2): 25-30. <https://doi:10.17116/kurort20219806225>
- Mikhailova A.A., Koneva E.S., Ivanova I.I. Application of modern non-drug technologies to improve the quality of life of patients with hemiparesis. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2021; 98(6-2):25-30. <https://doi:10.17116/kurort20219806225> [in Russian]
- Coleman E.R., Moudgal R., Lang K. et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Nov 7; 19(12): 59. <https://doi:10.1007/s11883-017-0686-6>
- Watson P.A., Gignac G.E., Weinborn M. et al. A Meta-Analysis of Neuropsychological Predictors of Outcome Following Stroke and Other Non-Traumatic Acquired Brain Injuries in Adults. *Neuropsychol Rev.* 2020; 30(2): 194-223. <https://doi:10.1007/s11065-020-09433-9>
- Visvanathan A., Graham C., Dennis M. et al. Predicting specific abilities after disabling stroke: Development and validation of prognostic models. *Int J Stroke.* 2021; 16(8): 935-943. <https://doi:10.1177/1747493020982873>
- Kunz W.G., Hunink M.G., Almekhlafi M.A. et al. Public health and cost consequences of time delays to thrombectomy for acute ischemic stroke. *Neurology.* 2020; 95(18): e2465-e2475. <https://doi:10.1212/WNL.0000000000010867>
- Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M. et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2016; 15(9): 913-24. [https://doi:10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](https://doi:10.1016/S1474-4422(16)30073-4)
- Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Zhernakova N.I. et al. The Role of the Stress Factor in Mediating the Genetic Predisposition to Stroke of the Background of Hypertensive Disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2020; 50(2): 143-148. <https://doi:10.1007/s11055-019-00880-3>
- Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., et al. Роль стрессового фактора в реализации генетической предрасположенности к развитию инсульта на фоне гипертонической болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019; 119(3-2): 11-17. <https://doi:10.17116/jnevro201911903211>. EDN ASMGUW
- Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V. et al. The role of stress factors and genetic predisposition in the development of stroke in patients with essential hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019; 119(3-2): 11-17. <https://doi:10.17116/jnevro201911903211>. EDN ASMGUW [in Russian]
- Вишневский В.И., Семенова Е.А. Использование дистанционного медицинского интернет-консультирования в амбулаторном ведении больных с артериальной гипертонией. *Актуальные проблемы медицины.* 2021; 44(1): 49-56. <https://doi:10.52575/2687-0940-2021-44-1-49-56>

- Vishnevsky V.I., Semenova E.A. The use of tele-health internet counseling in the outpatient management of patients with arterial hypertension. *Aktual'nye problemy mediciny*. 2021; 44(1): 49-56. <https://doi:10.52575/2687-0940-2021-44-1-49-56>. [in Russian]
13. Wang X., Tanna G.L.D., Moullaali T.J. et al. Online ahead of print. J-shape relation of blood pressure reduction and outcome in acute intracerebral hemorrhage: A pooled analysis of INTERACT2 and ATACH-II individual participant data. *Int J Stroke*. 2022; 5: 17474930211064076. <https://doi:10.1177/17474930211064076>
 14. de Havenon A., Bennett A., Stoddard G.J. et al. Determinants of the impact of blood pressure variability on neurological outcome after acute ischaemic stroke. *Stroke Vasc. Neurol*. 2017; 2(1): 1-6. <https://doi:10.1136/svn-2016-000057>
 15. Bath P.M., Appleton J.P., Krishnan K. et al. Blood Pressure in Acute Stroke. *Stroke*. 2018;49(7):1784-90. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.117.017228>
 16. He M., Wang H., Tang Y. et al. Blood pressure undulation of peripheral thrombolysis period in acute ischemic stroke is associated with prognosis. *J Hypertens*. 2022; Jan 3. Online ahead of print. <https://doi:10.1097/HJH.0000000000003070>
 17. de Havenon A., Bennett A., Stoddard G.J. et al. Increased Blood Pressure Variability Is Associated with Worse Neurologic Outcome in Acute Anterior Circulation Ischemic Stroke. *Stroke Res Treat*. 2016; 8: 7670161. <https://doi:10.1155/2016/7670161>
 18. Webb A., Mazzucco S., Li L., Rothwell P.M. Prognostic Significance of Blood Pressure Variability on Beat-to-Beat Monitoring After Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke*. 2017; 49(1): 62-7. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.117.019107>
 19. Tan Z., Meng H., Dong D. et al. Blood pressure variability estimated by ARV is a predictor of poor short-term outcomes in a prospective cohort of minor ischemic stroke. *PloS one*. 2018; 13(8): e0202317. <https://doi:10.1371/journal.pone.0202317>
 20. Мирютова Н.Ф., Самойлова И.М., Минченко Н.Н. и др. Терапевтические эффекты зеркальной терапии у больных после инсульта. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021; 98(5): 14-23. <https://doi:10.17116/kurort20219805114>
Miryutova N.F., Samoylova I.M., Minchenko N.N. et al. Therapeutic effects of mirror therapy in patients after stroke. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2021; 98(5): 14-23. <https://doi:10.17116/kurort20219805114> [in Russian]
 21. Sibolt G., Curtze S., Jokinen H. et al. Post-stroke dementia and permanent institutionalization. *J Neurol Sci*. 2021; 421: 117307. <https://doi:10.1016/j.jns.2020.117307>
 22. Romain G., Romo L.M., Hol E.M. et al. From Stroke to Dementia: a Comprehensive Review Exposing Tight Interactions Between Stroke and Amyloid- β Formation. *Transl Stroke Res*. 2020; 11(4): 601-614. <https://doi:10.1007/s12975-019-00755-2>
 23. Filipka K., Wiśniewski A., Biercewicz M. et al. Are Depression and Dementia a Common Problem for Stroke Older Adults? A Review of Chosen Epidemiological Studies. *Psychiatr Q*. 2020; 91(3): 807-817. <https://doi:10.1007/s11126-020-09734-5>
 24. Guo X., Östling S., Kern S. et al. Increased risk for dementia both before and after stroke: A population-based study in women followed over 44 years. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(10): 1253-1260. <https://doi:10.1016/j.jalz.2018.05.009>
 25. Национальный стандарт Российской Федерации. Протокол ведения пациентов. Инсульт. Пункт 3.5-3.7 [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200074382> (Дата обращения: 09.03.2022).
 - National standard of the Russian Federation. Patient management protocol. *Stroke*. P. 3.5-3.7 [Electronic resource]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200074382> (Date of the application: 09.03.2022) [in Russian]
 26. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2022: 26-27. [Электронный ресурс]. URL: https://evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/13/kr-po-ii-i-tia_2022_finalnii-v_ru_1650370148.pdf (Дата обращения: 15.02.2022)
Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. 2022: 26-27. [Electronic resource]. URL: https://evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/13/kr-po-ii-i-tia_2022_finalnii-v_ru_1650370148.pdf (Date of the application: 15.02.2022) [in Russian]
 27. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020: 19-20. [Электронный ресурс]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (Дата обращения: 29.01.2022)
Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2020: 19-20. [Electronic resource]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (Date of the application: 29.01.2022) [in Russian]
 28. Brott T., Adams H.P.J., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20: 864-70. <https://doi:10.1161/01.STR.20.7.864>
 29. 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.
Flomin YuV. Clinical Scales in Neurology: Using the National Institutes of Health Stroke Scale for Stroke Severity and Treatment. *Neuron revue*. 2013; 1: 15-24. [in Russian]
 30. Schlegel D., Kolb S.J., Luciano J.M. et al. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke*. 2003; 34(1): 134-7. <https://doi:10.1161/01.STR.0000048217.44714.02>
 31. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: The Barthel index. *Md. State. Med. J*. 1965; 14: 61-5.
 32. Kasner S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006; 5(7): 603-12. [https://doi:10.1016/S1474-4422\(06\)70495-1](https://doi:10.1016/S1474-4422(06)70495-1)
 33. Bennett AE, Wilder MJ, McNally JS, et al. Increased blood pressure variability after endovascular thrombectomy for acute stroke is associated with worse clinical outcome- *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2018; 10: 823-827. <https://doi:10.1136/neurintsurg-2017-013473>
 34. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; 375: 895-905.
 35. Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia: closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131: 2451-2468.
 36. Ma Y, Tully PJ, Hofman A, et al. Blood Pressure Variability and Dementia: A State-of-the-Art Review. *American Journal of Hypertension*. 2020; 33(12): 1059-1066. <https://doi:10.1093/ajh/hpaa119>
 37. Tully PJ, Yano Y, Launer LJ, et al. Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis and the Variability in Blood Pressure and Brain Health Consortium. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:e013841 <https://doi:10.1161/JAHA.119.013841>