

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА АЛГОРИТМ ЇХ ОЦІНКИ В СИСТЕМІ НЕВРОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

Клініко-анамнестичні предиктори післяопераційних гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку та алгоритм їх оцінки в системі неврологічного супроводу кардіохірургічних пацієнтів

Д. С. Маньковський

Державна установа «Інститут серця МОЗ України», м. Київ

Резюме. Сучасні технології кардіохірургічних втручань (КХВ) дозволяють значною мірою впливати на структуру смертності, інвалідності та якість життя пацієнтів із критичним перебігом ішемічної хвороби, клапанними пороками серця, кардіоміопатіями. Разом з тим неврологічні ускладнення здатні суттєво впливати на перебіг післяопераційного періоду та нівелювати технічно якісне виконання КХВ. Останніми роками загальна смертність після КХВ із використанням штучного кровообігу (ШК) характеризуються зменшенням на 20–25 %, тоді як частота гіпоксично-ішемічних уражень (ГІУ) головного мозку (ГМ) практично незмінна і, навіть, у старших вікових групах зростає.

Мета дослідження – розробити алгоритм оцінювання ризику гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку як компоненти неврологічного супроводу кардіохірургічних пацієнтів.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на клінічній базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» з використанням первинних матеріалів стосовно кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу; задіяно дві групи пацієнтів, що сформовані за методикою копії-пара (за ознаками: вік, стать, вид втручання): в першій (n=340 осіб) – пацієнти з ГІУ ГМ після втручань, у другій (n=340 осіб) – без ГІУ ГМ. У дослідженні використано результати рутинного неврологічного, інструментальних та лабораторних обстежень на етапах оперативного лікування із заповненням спеціальної Карти експертної оцінки неврологічного супроводу пацієнта з кардіохірургічним втручанням.

Результати. При порівняльному міжгруповому аналізі виявлено достовірні (p<0,05) КАФ, виконано їх ранжування за показником загальної інформативності та 10 найбільш інформативних включено до алгоритму прогнозування. Наявність достовірної інформації

©Д. С. Маньковський, 2021

Clinical and anamnestic predictors of postoperative hypoxic and ischemic brain lesions and algorithms for their assessment of neurological support of cardiac surgery patients

D. S. Mankovsky

Heart Institute of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

e-mail: serg_shklyar@ukr.net

Summary. Modern technologies of cardiac surgery (CS) can significantly affect the structure of mortality, disability and quality of life of patients with critical ischemic disease, valvular heart disease, cardiomyopathies. In recent years, the overall mortality after CS with the use of artificial circulation (AC) is characterized by a decrease of 20–25 %, while the frequency of hypoxic-ischemic lesions (HIL) of the brain is almost unchanged and, even in older age groups increases.

The aim of the study – to develop an algorithm for assessing the risk of hypoxic-ischemic brain lesions as components of neurological support of cardiac surgery patients.

Materials and Methods. The study was performed on the clinical basis of the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine" with the use of primary materials on cardiac surgery using artificial circulation; involved two groups of patients, formed by the method of copy-pair (by characteristics: age, sex, type of intervention): in the first (n = 340 people) – patients with brain HIL after interventions, in the second (n = 340 people) – without brain HIL. The study used the results of routine neurological, instrumental and laboratory examinations at the stages of surgical treatment with the completion of a special "Card of expert assessment of neurological support of a patient with cardiac surgery."

Results. The comparative intergroup analysis revealed reliable (p < 0.05) CAF, their ranking according to the general informativeness was performed and 10 most informative were included in the forecasting algorithm, sequence of the risk assessment procedure and compile the appropriate tabular algorithm, to which, in descending order of informativeness, the most prognostic value features and the corresponding prognostic coefficients are introduced. The forecasting technology is quite simple and to achieve one of the prognostic amounts, which allows you to perform a personalized risk assessment with the simultaneous distri-

щодо прогностичного значення клініко-анамнестичних предикторів дозволило обґрунтувати поступовість процедури оцінки ризику та скласти відповідний табличний алгоритм, до якого в порядку зменшуваної інформативності, внесені найбільш прогностично цінні ознаки та відповідні прогностичні коефіцієнти. Технологія прогнозування досить проста та (після оцінки наявності/відсутності перелічених в алгоритмі факторів) передбачає поступове додавання відповідних коефіцієнтів до досягнення однієї із прогностичних сум, що дозволяє виконувати персоналізовану оцінку ризику з одночасним розподілом (співвідношенням) обстежених осіб до однієї із трьох груп ризику.

Висновки. Вивчено діагностичну цінність та прогностичне значення клініко-анамнестичних предикторів ризику гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку, складено прогностичний їх профіль, опрацьовано алгоритм персоналізації ризику та виділено три основні прогностично несприятливі синдроми: психоневрологічний (наявність енцефалопатії, артеріальної гіпертензії, закритих черепно-мозкових травм в анамнезі), судинної дисфункції (порушення церебральної ауторегуляції, зниження фракції викиду лівого шлуночка, інсульт в анамнезі, асиметрія кровонаповнення), серцево-судинних порушень (фібриляція передсердь, «німий» стеноз сонних артерій, наявність атероматозу висхідної зони аорти).

Ключові слова: гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку; предиктори; кардіохірургічні втручання.

ВСТУП

Сучасні технології кардіохірургічних втручань (КХВ) дозволяють значною мірою впливати на структуру смертності, інвалідності та якість життя пацієнтів із критичним перебігом ішемічної хвороби, клапанними пороками серця, кардіоміопатіями [12–14]. Разом з тим неврологічні ускладнення здатні суттєво впливати на перебіг післяопераційного періоду та нівелювати технічно якісне виконання КХВ [2, 7]. Останніми роками загальна смертність після КХВ із використанням штучного кровообігу (ШК) характеризується зменшенням на 20–25 %, тоді як частота гіпоксично-ішемічних уражень (ГІУ) головного мозку (ГМ) практично незмінна і, навіть, у старших вікових групах зростає [7–10]; мозковий інсульт, післяопераційна енцефалопатія та тяжка когнітивна дисфункція у частині випадків залишаються відстроченою проблемою КХВ [15, 16], що актуалізує потребу в розробці системи трансперіопераційного неврологічного супроводу. Задля вирішення цієї проблеми почали застосовувати загрозоетричні підходи та методики персоналізації ризику, спрямовані на урахування факторів, таких, як: атеросклероз аорти [5, 6] та брахіоцефальних артерій [18], фібриляція передсердь [10], супутній цукровий діабет [12], надмірна маса тіла та ожиріння [10, 19], куріння та інші [1, 4]. Саме тому кардіохірургічні центри експертного

втручання (correlation) of the surveyed persons to one of the three risk groups.

Conclusions. The diagnostic value and prognostic value of clinical and anamnestic predictors of risk of hypoxic-ischemic brain lesions were studied, their prognostic profile was compiled, the algorithm of risk personification was developed and three main prognostic adverse syndromes were identified: psychoneurological (encephalopathy, arterial hypertension, closed craniocerebral injuries in the anamnesis), vascular dysfunction (violation of cerebral autoregulation, decreased left ventricular ejection fraction, history of stroke, asymmetry of blood supply), cardiovascular disorders (atrial fibrillation, "silent" carotid artery stenosis, the presence of atheroma of the ascending aorta).

Key words: hypoxic-ischemic brain lesions; predictors; cardiac surgery.

рівня орієнтуються на виконання доопераційного персоналізованого скринінгу при доборі тактики КХВ та подальшої реабілітації пацієнтів [3, 20].

Метою дослідження було розробити алгоритм оцінювання ризику гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку як компоненти неврологічного супроводу кардіохірургічних пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження виконано на клінічній базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» з використанням первинних матеріалів стосовно КХВ із застосуванням ШК за 201–2020 рр.; задіяно дві групи пацієнтів, що сформовані за методикою копії-пара (за ознаками: вік, стать, вид КХВ): в першій ($n_1=340$ осіб) – пацієнти з ГІУ ГМ після КХВ, в другій ($n_2=340$ осіб) – без ГІУ ГМ. У дослідженні використано результати рутинного неврологічного, інструментальних та лабораторних обстежень на етапах КХВ із заповненням спеціальної Карти експертної оцінки неврологічного супроводу пацієнта з КХВ. Післяопераційне оцінювання неврологічного статусу, включаючи діагностику можливих ГІУ ГМ, виконано згідно із клінічними протоколами. В процесі виконання дослідження здійснено аналіз КАФ, що найчастіше аналізуються у профільних публікаціях:

рівень гемоглобіну периферійної крові (КАФ₁), наявність раніше перенесених ЗЧМТ (КАФ₂), значення фракції викиду лівого шлуночка серця – ФВ_{ЛЖ} (КАФ₃), наявність «німіх» змін ГМ за даними КТ/МРТ (КАФ₄), штучна вентиляція легень в анамнезі (КАФ₅), наявність АГ (КАФ₆), стенозу сонних артерій (КАФ₇), порушеної церебральної ауторегуляції (КАФ₈), наявність енцефалопатії будь-якого генезу (КАФ₉), атероматозу висхідної дуги аорти (КАФ₁₀), вертебро-базиллярної недостатності (КАФ₁₁), куріння (КАФ₁₂), хронічної хвороби нирок (КАФ₁₃), асиметрії кровонаповнення ГМ (КАФ₁₄), надмірної маси тіла (КАФ₁₅), варикозної хвороби (КАФ₁₆), цукрового діабету (КАФ₁₇), мозкового інсульту в анамнезі (КАФ₁₈), фібриляції передсердь (КАФ₁₉), аномалій соматотипу (КАФ₂₀), попередньо перенесених КХВ (КАФ₂₁), інфекційного ендокардиту (КАФ₂₂), передопераційного рівня оксигенації ГМ (КАФ₂₃), хронічних захворювань легень (КАФ₂₄), наявність в анамнезі кардіогенного шоку (КАФ₂₅), проявів легких та середньої тяжкості когнітивних порушень у доопераційному періоді (КАФ₂₆). Застосовано відомі методи медичної статистики та клінічної інформатики, зокрема: варіаційну статистику, вірогідний розподіл клінічних та інструментально-лабораторних даних із наступним оцінюванням достовірності результатів порівняння між групами [11, 17]. У якості базових критеріїв оцінки діагностичної цінності та прогностичного значення КАФ використано показники: частоти, сили впливу

фактора (η^2 , %), його загальної інформативності (I; біт) та відповідні прогностичні коефіцієнти (ПК, пат), що розраховані за відомою стандартною методикою з використанням адаптованої до середовища EXCEL програми [17].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При порівняльному міжгруповому аналізі виявлені достовірні ($p < 0,05$) КАФ, виконано їх ранжування за показником загальної інформативності та 10 з них (найбільш інформативні; табл. 1) включено до алгоритму прогнозування. Так, з'ясовано, що наявність енцефалопатії (КАФ₉) у доопераційному періоді є значимим ($p < 0,001$) фактором ризику формування ГІУ після КХВ; так, зареєстровано достовірно більшу частоту КАФ₉ у групі хворих із ГІУ порівняно з пацієнтами без ГІУ ГМ у післяопераційному періоді (відповідно $(62,4 \pm 2,6)$ % та $(14,8 \pm 1,9)$ %). Загальна інформативність КАФ₉ становить $I = 2,324$ біт, тоді як сила впливу фактора – $\eta^2 = 24,0$ %, а прогностичні коефіцієнти: за наявності КАФ₉ – $ПК^+ = +6,2$ пат, за відсутності $ПК^- = -3,5$ пат.

Виявлено, що наявність АГ (КАФ₆) у доопераційному періоді є значимим ($p < 0,001$) фактором ризику формування ГІУ після КХВ; зареєстровано достовірно більшу частоту АГ у групі хворих із ГІУ порівняно з пацієнтами без ГІУ ГМ (відповідно $(57,9 \pm 2,7)$ % та $(22,7 \pm 2,3)$ %). Загальна інформативність цієї клініко-анамнестичної ознаки становить

Таблиця 1. Алгоритм персоналізації доопераційного ризику гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку при виконанні кардіохірургічних втручань зі штучного кровообігу

I, біт	Клініко-анамнестичні маркери ризику	Прогностичний коефіцієнт	
		критерій	ПК, пат
2,324	КАФ ₉ : наявність енцефалопатії	так	+6,2
		ні	-3,5
1,177	КАФ ₆ : наявність артеріальної гіпертензії	так	+4,1
		ні	-2,6
1,169	КАФ ₂ : верифікована ЗЧМТ, в анамнезі	так	+5,2
		ні	-2,0
1,054	КАФ ₂₆ : нетяжкі когнітивні порушення	так	+3,3
		ні	-2,8
0,713	КАФ ₈ : порушення церебральної ауторегуляції	так	+4,9
		ні	-1,3
0,688	КАФ ₁₇ : цукровий діабет	так	+4,8
		ні	-1,3
0,618	КАФ ₃ : фракція викиду лівого шлуночка, %	< 30	+4,1
		30–40	+1,6
		>40	-1,9
0,608	КАФ ₄ : «німі» зміни ГМ: нейровізуалізація	так	+4,4
		ні	-1,2
0,524	КАФ ₁ : рівень гемоглобіну периферійній крові	норма	-1,6
		-10 %	+1,4
		<-10 %	+4,5
0,490	КАФ ₁₈ : інсульт в анамнезі	так	+6,7
		ні	-0,6

$I=1,177$ біт, тоді як сила впливу фактора – $\eta^2=13,0$ %, а ПК: за наявності АГ – $ПК^+=+4,1$ пат, за відсутності ПК – $ПК^-=-2,6$ пат. Наявність ЗЧМТ в анамнезі (КАФ₂) зареєстровано достовірно ($p<0,001$) та втричі частіше серед хворих із ГІУ, ніж серед пацієнтів без ГІУ ГМ (відповідно (46,5±2,7) % та (14,1±1,9) %); загальна інформативність КАФ₂ – $I=1,169$ біт, тоді як сила впливу фактора – $\eta^2=12,0$ %, а прогностичні коефіцієнти: за наявності ЗЧМТ – $ПК^+=5,5$ пат, за відсутності ПК – $ПК^-=2,0$ пат.

У доопераційному періоді наявність не тяжких когнітивних порушень (КАФ₂₆) діагностовано достовірно ($p<0,001$) та вдвічі частіше серед хворих із ГІУ, ніж серед пацієнтів без ГІУ (відповідно (63,1±2,6) % та (29,1±2,5) %); загальна інформативність цієї клініко-анамнестичної ознаки – $I=1,054$ біт, тоді як сила впливу фактора на розбіжність двох груп – $\eta^2=12,0$ %, а прогностичні коефіцієнти: за наявності ЗЧМТ – $ПК^+=+3,3$ пат, за відсутності – $ПК^-=2,8$ пат.

З'ясовано, що наявність порушеної церебральної ауторегуляції (КАФ₈) у доопераційному періоді є значимим ($p<0,001$) фактором ризику ГІУ після КХВ; так, зареєстровано достовірно більшу частоту АГ в групі хворих із ГІУ, порівняно з пацієнтами без ГІУ ГМ у післяопераційному періоді (відповідно (33,8±2,6) % та (10,9±1,7) %). Загальна інформативність цієї клініко-анамнестичної ознаки становить $I=0,713$ біт, тоді як сила впливу фактора на розбіжність двох груп – $\eta^2=7,0$ %, а прогностичні коефіцієнти: за наявності порушеної церебральної ауторегуляції – $ПК^+=+4,9$ пат, за їх відсутності – $ПК^-=1,3$ пат.

Встановлено, що показник фракції викиду лівого шлуночка (КАФ₃) у доопераційному періоді є

значимим ($p<0,001$) фактором ризику формування ГІУ після КХВ; так, зареєстровано достовірно більшу частоту осіб із ФВ_{лш} меншою за 30,0 % в групі хворих з ГІУ, порівняно з пацієнтами без ГІУ ГМ у післяопераційному періоді (відповідно (23,7±2,3) % та (9,1±1,6) % осіб). Окрім того, аналогічно, серед пацієнтів із ГІУ достовірно більше було осіб з ФВ_{лш} у межах (30,0±40,0) %. Разом з тим серед пацієнтів без ГІУ, порівняно з хворими з ГІУ, достовірно ($p<0,001$) переважали хворі з ФВ_{лш} понад 40,0 % (відповідно (69,1±2,5) % та (44,6±2,7) % осіб). Загальна інформативність цієї ознаки становить $I=0,618$ біт, тоді як сила впливу фактора на розбіжність двох груп була $\eta^2=7,0$ %, а прогностичні коефіцієнти: за наявності зниженої ФВ_{лш} менше 30,0 % становить $ПК^+=+4,1$ пат, за наявності ФВ_{лш} понад 40,0 % становить $ПК^-=1,9$ пат (рис.).

Наявність ЦД в анамнезі (КАФ₁₇) зареєстровано достовірно ($p<0,001$) та втричі частіше серед хворих із ГІУ, ніж серед пацієнтів без ГІУ (відповідно (34,2±2,6) % та (11,5±1,7) %); загальна інформативність цієї клініко-анамнестичної ознаки – $I=0,688$ біт, тоді як сила впливу фактора на розбіжність двох груп становить $\eta^2=7,0$ %, а прогностичні коефіцієнти: за наявності ЦД – $ПК^+=+4,8$ пат, за відсутності $ПК^-=1,3$ пат.

При інструментальному плановому обстеженні (КТ, МРТ) «німі» зміни ГМ (КАФ₄) діагностовано у доопераційному періоді значно ($p<0,001$) частіше серед осіб, у яких в післяопераційному періоді КХВ виявлено ГІУ, ніж серед пацієнтів без значимих ГІУ (відповідно (33,5±2,6) % та (12,1±1,8) % осіб). Загальна інформативність цієї ознаки становить $I=0,608$ біт, тоді як сила впливу фактора на розбіж-

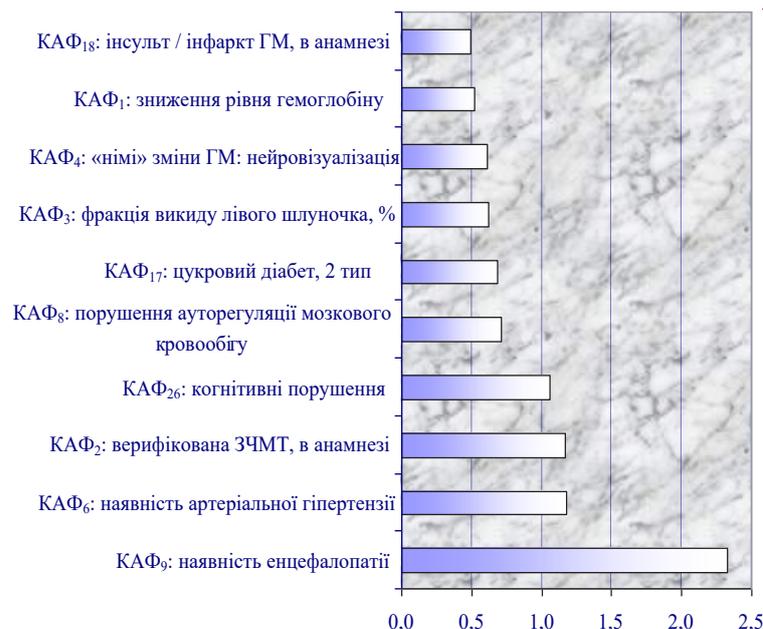


Рис. Діагностичний профіль (клінічна інформативність, біт) достовірних ($p<0,001$) та високоінформативних ($I>0,500$ біт) клініко-анамнестичних предикторів гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку.

ність двох груп складає $\eta^2=6,0\%$, а прогностичні коефіцієнти: за наявності КАФ₄ становить $ПК^+=+4,4$ пат, за відсутності – $ПК^-=-1,2$ пат.

При цьому анамнестична вказівка (КАФ₁₈) на перенесений раніше інсульт (інфаркт ГМ) також виявилася інформативною: значно ($p<0,001$) частіше серед осіб, у яких в післяопераційному періоді КХВ виявлено ГІУ, ніж серед пацієнтів без значимих ГІУ (відповідно $(16,8\pm 2,0)\%$ та $(3,5\pm 1,0)\%$ осіб). Загальна інформативність цієї ознаки становить $I=0,490$ біт, тоді як сила впливу фактора на розбіжність двох груп становить $\eta^2=5,0\%$, а прогностичні коефіцієнти: за наявності КАФ₁₈ становить $ПК^+=+6,7$ пат, за відсутності – $ПК^-=-0,6$ пат.

Досить цікавим виявилась закономірність зростання ризику ГІУ ГМ залежно від рівня гемоглобіну периферійної крові в доопераційному періоді. Так, у разі його відповідності референтним значенням (в групі з ГІУ – у $(47,4\pm 2,7)\%$, у групі без ГІУ – серед $(69,4\pm 2,5)\%$ осіб, $p<0,001$) маємо $ПК^-=-1,6$ пат. Тоді як ризик формування ГІУ зростає при зниженні рівнів гемоглобіну. Загальна інформативність цієї ознаки становить $I=0,548$ біт, тоді як сила впливу фактора на розбіжність двох груп становить $\eta^2=6,0\%$.

Таким чином, наявність достовірної інформації щодо прогностичного значення КАФ дозволило обґрунтувати послідовність процедури персоналізованої оцінки ризику ГІУ ГМ та скласти відповідний алгоритм (табл. 1). До таблиці в порядку зменшуваної інформативності внесені найбільш прогностично цінні ознаки та відповідні прогностичні коефіцієнти (ПК). Технологія прогнозування досить проста та (після оцінки наявності/відсутності перелічених в алгоритмі КАФ) передбачає послідовне додавання відповідних коефіцієнтів до досягнення однієї із прогностичних сум (ПС). Це дозволяє виконувати персоналізовану оцінку ризику з одночасним розпо-

ділом (співвідношенням) обстежених осіб до однієї із трьох груп ризику (табл. 2).

Необхідно також зазначити, що добір ПС передбачає попереднє визначення помилок першого (альфа) та другого (бета) роду за спеціальною таблицею [11], що гарантує відповідний рівень точності при застосуванні алгоритму.

Зазначимо, що у конкретного пацієнта поєднання тих чи інших КАФ та, відповідно, оцінювання ризику ГІУ ГМ необхідно виконувати з використанням опрацьованого алгоритму. Це дозволяє відмовитись від громіздких та затратних методів обстеження, «скоротити» процес прогнозування та, одночасно, враховувати найбільш прогностично цінні ознаки.

Приклад застосування алгоритму. Пацієнт П., 57 років, на етапі планування КХВ із використання ШК, при аналізі історії хвороби та за результатами клініко-анамнестичного обстеження виявлено, що у нього відсутні прояви енцефалопатії ($ПК^-=-3,5$), має місце наявність артеріальної гіпертензії ($ПК^+=+4,1$; прогностична сума (ПС) становить $ПС=-3,5+4,1=+0,6$ пат), в анамнезі у пацієнта ЗЧМТ ($ПК^+=+5,2$; $ПС=0,6+5,2=5,8$ пат), виявлені легкі когнітивні порушення ($ПК^+=+3,3$; $ПС=5,8+3,3=9,1$ пат) та порушення церебральної ауторегуляції ($ПК^+=+4,9$; $ПС=9,1+4,9=14$ пат), враховано наявність у пацієнта цукрового діабету ($ПК^+=+4,8$; $ПС=14,0+4,8=18,8$ пат). Процес прогнозування призупинено, оскільки досягнуто прогностично значимої суми ($ПС>+17,0$), що дозволяє з вірогідністю не менше 97,0% прогнозувати прояви ГІУ ГМ у разі виконання КХВ із використанням ШК.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні прогностичного потенціалу КАФ стосовно оцінювання персоналізованого ризику окремих нозологічно окреслених проявів ГІУ в післяопераційному періоді КХВ зі ШК: інсульту, енцефалопатії, тяжкої когнітивної дисфункції.

Таблиця 2. Візуально-аналогова шкала оцінки персоналізованого результату прогнозування гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку

Шкала оцінки персоналізованого результату прогнозування		
$ПС_{\min} \leq -11,0$ низький ризик ГІУ ГМ	$-11,0 > ПС < +17,0$ невизначений ризик	$ПС_{\max} \geq +17,0$ високий ризик ГІУ ГМ

ВИСНОВКИ

Вивчено діагностичну цінність та прогностичне значення КАФ у формуванні ризику ГІУ ГМ серед пацієнтів із КХВ зі ШК, фактори проранжовані, опрацьовано алгоритм персоналізації ризику та виділено три основні прогностично несприятливі синдроми: психоневрологічний (наявність енце-

фалопатії, АГ, ЗЧМТ в анамнезі), судинної дисфункції (порушення церебральної ауторегуляції, зниження $ФВ_{лш}$, інсульт/інфаркт ГМ в анамнезі, асиметрія кровонаповнення ГМ), серцево-судинних порушень (фібриляція передсердь, «німий» стеноз сонних артерій, наявність атероматозу висхідної зони аорти).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. How to recognize and treat metabolic encephalopathy in neurology intensive care unit / I. I. Berisavac, D. R. Jovanovic, V. V. Padjen [et al.] // *Neurol. India*. – 2017. – No. 65 (1). – P. 123–128.
2. Дьогтяр В. В. Профілактика неврологічних ускладнень при хірургії торако-абдомінального відділу аорти / В. В. Дьогтяр, Н. О. Чангли // *Вісник серцево-судинної хірургії*. – 2018. – № 3. – С. 68–70.
3. Demikhov O. Actual aspects of public health policy formation on the example of Ukraine / O. Demikhov, I. Dehtyarova, N. Demikhova // *Bangladesh Journal of Medical Science*. – 2020. – No. 19 (3). – P. 358–364.
4. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem / O. Demikhov, I. Dehtyarova, O. Rud [et al.] // *Bangladesh Journal of Medical Science*. – 2020. – Vol. 19 (4). – P. 722–729.
5. Dynamic of endothelial dysfunction factors during treatment in renal hypertensive patients / O. Demikhov, N. Demikhova, M. Zakharchenko [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – P. 287.
6. Demikhov O. Awareness study of patients with arterial hypertension / O. Demikhov, S. Nei, N. Demikhova // *European Journal of Heart Failure*. Oxford: edition European Society of Cardiology. – 2019. – No. 21 (1). – P. 570.
7. Feigin V. L. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future / V. L. Feigin // *International Journal of Stroke*. – 2019. – No. 14 (3). – P. 223–237.
8. Feigin V. L. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2013 / V. L. Feigin, G. A. Roth, M. Naghavi // *Lancet Neurol*. – 2016. – No. 15. – P. 913–924.
9. Preterm hypoxic–ischemic encephalopathy / K. R. Gopagondanahalli, J. Li, M. C. Fahey [et al.] // *Front Pediatr*. – 2016. – No. 4. – P. 114.
10. Hahne K. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges / K. Hahne, G. Monning, A. Samol // *Vascular Health Risk Management*. – 2016. – Vol. 12. – P. 65–74.
11. Гублер Е. В. Клиническая патоинформатика в медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Медицина, 1992. – С. 211.
12. Risk factors for delirium after cardiac surgery: an historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass / J. B. O’Neal, F. T. Billings, X. Liu [et al.] // *Can. J. Anaesth*. – 2017. – No. 64 (11). – P. 1129–1137.
13. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / E. C. Jauch, J. L. Saver, H. P. Adams [et al.] // *Stroke*. – 2013. – No. 44 (3). – P. 870–947.
14. Stroke: a global response is needed / W. Johnson, O. Onuma, M. Owolabi [et al.] // *World Health Organ*. – 2016. – No. 94. – P. 634–634a.
15. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: Time for a new model / H. Kamel, P. M. Okin, M. S. Elkind [et al.] // *Stroke*. – 2016. – No. 47. – P. 895–900.
16. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery / M. A. Costa, M. F. Gauer, R. Z. Gomes [et al.] // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc*. – 2015. – No. 30 (3). – P. 365–372.
17. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва // *MedyaSfera*. – 2002. – 312 p.
18. Труфанов Е. А. Цереброваскулярные заболевания: заболеваемость, смертность, факторы риска, диагностика и лечение / Е. А. Труфанов, Н. К. Свиридова, Т. Р. Парнякова // *Східно-європейський неврологічний журнал*. – 2016. – № 4 (10). – С. 17–20.
19. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke / C. Zerna, G. Thomalla, B. C. Campbell [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – No. 392 (10154). – P. 1247–1256.
20. Зозуля І. С. Деякі напрямки поліпшення надання медичної допомоги при мозковому інсульті / І. С. Зозуля, А. І. Зозуля, А. О. Волосовець // *Український вісник психоневрології*. – 2017. – Т. 25, вип. 1. – С. 84–85.

REFERENCES

1. Berisavac II, Jovanović DR, Padjen VV, Ercegovac MD, Stanarčević PD, Budimkić-Stefanović MS, Radović MM, et al. How to recognize and treat metabolic encephalopathy in neurology intensive care unit. *Neurol India*. 2017;65(1): 123-8.
2. Dyogtyar VV, Changli NO. [Prevention of neurological complications in surgery of the thoraco-abdominal aorta]. *Visnyk sersevo-sudynnoi khirurgii*. 2018;3: 68-70. Ukrainian.
3. Demikhov O, Dehtyarova I, Demikhova N. Actual aspects of public health policy formation on the example of Ukraine. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020;19(3): 358-64.
4. Demikhov O, Dehtyarova I, Rud O, Khotyeev Y, Kuts L, Cherkashyna L, Demikhova N, et al. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020;19(4): 722-9.
5. Demikhov O, Demikhova N, Zakharchenko M, Bumeister L. Dynamic of endothelial dysfunction factors during treatment in renal hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 2019; 287.
6. Demikhov O, Nei S, Demikhova N. Awareness study of patients with arterial hypertension. *European Journal of Heart Failure*. Oxford: edition European Society of Cardiology. 2019; 21(1): 570.
7. Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. *International Journal of Stroke*. 2019;14(3): 223-37.
8. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M. 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 Neurol*. 2016;15: 913-24.
9. Gopagondanahalli KR, Li J, Fahey MC, Hunt RW, Jenkin G, Miller SL, Malhotra A. Preterm hypoxic–ischemic encephalopathy. *Front Pediatr*. 2016;4: 114.
10. Hahne K, Monning G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vascular Health Risk Management*. 2016;12: 65-74.
11. Gubler EV. [Clinical pathoinformatics in medicine and pediatrics]. *Meditsina*. 1992. Russian.

12. O'Neal JB, Billings FT, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, Ehrenfeld JM, et al. Risk factors for delirium after cardiac surgery: an historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth*. 2017;64(11): 1129-37.
13. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke*. 2013;44(3): 870-947.
14. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: A global response is needed. *World Health Organ*. 2016;94: 634-4a.
15. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: Time for a new model. *Stroke*. 2016;47: 895-900.
16. Costa MA, Gauer MF, Gomes RZ, Schafranski MD. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(3): 365-72.
17. Rebrova OY. [Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica software package]. *MedyaSfera*. 2002; 312. Russian.
18. Trufanov EA, Sviridova NK, Parnyakova TR. [Cerebrovascular diseases: morbidity, mortality, risk factors, diagnosis and treatment]. *Skhidno-yevropeyskyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2016;4(10): 17-20. Russian.
19. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic. *The Lancet*. 2018;392(10154): 1247-56.
20. Zozulya IS, Zozulya AL, Volosovets AO. [Some directions of improving the provision of medical care for stroke]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. 2017;25(1): 84-5. Ukrainian.

Отримано 02.08.21