

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КУТЛУБАЕВ Мансур Амирович

**ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА:
КЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ,
МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ.**

Специальности 14.01.11 – нервные болезни

14.01.06 – психиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Ахмадеева Лейла Ринатовна

доктор медицинских наук, профессор

Менделевич Владимир Давыдович

Уфа – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение. Актуальность проблемы.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Делирий.....	16
1.1.1. Постинсультный делирий	24
1.2. Постинсультная депрессия.....	28
1.3. Постинсультная усталость.....	31
1.4. Постинсультная апатия.....	45
1.5. Тревожное расстройство после инсульта.	
Посттравматическое стрессовое расстройство после инсульта.....	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Общая характеристика материалов и методов исследования.....	57
2.2. Исследование клинико-демографических показателей пациентов	59
2.3. Оценка нейровизуализационных и лабораторных показателей.....	73
2.4. Адаптация диагностических инструментов для оценки психоневрологических расстройств после инсульта.....	75
2.5. Изучение методов реабилитации пациентов с делирием и патологической усталостью.....	78
2.7. Статистическая обработка данных.....	81
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА И КОРРЕЛЯТЫ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ.	
3.1. Частота и корреляты делирия в остром периоде церебрального инсульта.	
3.1.1. Частота делирия в остром периоде церебрального инсульта.....	85
3.1.2. Корреляты делирия в остром периоде инсульта	87

Клиническое наблюдение 1	98
3.2. Частота и корреляты патологической усталости, апатии, депрессии и посттравматического стрессового расстройства в восстановительном периоде церебрального инсульта	
3.2.1 Частота патологической усталости, апатии, депрессии и посттравматического стрессового расстройства в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта.....	102
3.3. Корреляты патологической усталости, апатии, депрессии и посттравматического стрессового расстройства в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта.	
3.3.1. Клинико-демографические и нейроанатомические корреляции.....	106
3.3.2. Нейроанатомические и клинико-лабораторные факторы, болевые синдромы, катастрофизация и базовый уровень физической активности в развитии патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта.....	127
3.3.3. Нарушения внимания при патологической усталости и депрессии после инсульта.....	160
3.3.3. Патологическая усталость и утомляемость после инсульта.....	162
3.3.4. Постинсультная депрессия у пациентов с афазией.....	168
3.3.5. Посттравматическое стрессовое расстройство после инсульта.....	173
3.3.6. Психоневрологические нарушения после субарахноидального кровоизлияния.....	182
Клиническое наблюдение 2	191

ГЛАВА 4. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА.

4.1. Диагностика делирия с помощью Метода оценки

спутанности сознания для отделений реанимации и интенсивной терапии.....	195
4.2. Диагностика делирия с помощью Четырехфакторного скринингового теста на когнитивные нарушения и делирий.....	198
4.3. Оценка патологической усталости с помощью Шкалы оценки усталости.....	201
4.4. Оценка утомляемости с помощью Голландской шкалы оценки утомляемости	203
4.5. Оценка когнитивных функций, при исследовании патологической утомляемости.....	204
4.6. Подходы к дифференциальной диагностике различных форм патологической усталости после инсульта.....	207
Клиническое наблюдение 3.....	215
Клиническое наблюдение 4.....	216
4.7. Оценка апатии с помощью Шкалы оценки апатии.....	218
4.8. Госпитальный вариант Инсультной апатической шкалы оценки депрессии – 10.....	221
 ГЛАВА 5. МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПРОФИЛАКТИКУ ДЕЛИРИЯ И КОРРЕКЦИЮ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ	
5.1. Профилактика делирия в остром периоде инсульта.....	224
5.2. Реабилитация пациентов с патологической усталости после инсульта.....	228

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	235
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	261
ВЫВОДЫ.....	264
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	266
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	269
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	271
ПРИЛОЖЕНИЕ (ШКАЛЫ И ОПРОСНИКИ).....	305

Введение

Актуальность проблемы

Церебральный инсульт является самой частой причиной инвалидизации в развитых странах и третьей по частоте причиной смерти [58,80]. В России частота инсульта колеблется в пределах 460-560 случаев на 100000 населения. У 84–87% больных после инсульта отмечаются неблагоприятные исходы - смерть или выраженная инвалидизация, и только 13–16% пациентов могут вернуться к исходному уровню функционирования [21,80].

Прогресс в лечении и реабилитации больных после инсульта позволил значительно снизить смертность, а также улучшить восстановление утраченных функций [30-31,36,54]. Однако наряду с хорошо изученной и легко диагностируемой неврологической симптоматикой (нарушение двигательных, чувствительных, высших мозговых и прочих функций) выраженное негативное влияние на социально-бытовую и трудовую реадaptацию пациентов оказывают психические расстройства [32,67,90,160,265]. Их нередко обозначают как психоневрологические¹, тем самым подчеркивая патогенетическую связь между развитием психических нарушений и органическим поражением головного мозга. [23,184]. Психоневрологические расстройства широко распространены среди пациентов, перенесших инсульт. К их числу относят различные когнитивные нарушения, расстройства сознания (делирий), а также некогнитивные расстройства, в частности аффективные (депрессию) и сходные (апатию, патологическую усталость, тревожные расстройства, эмоционально-лабильное расстройство и другие) нарушения [12-14,67,160].

В остром периоде инсульта высока частота делирия [119,275]. Делирий представляет собой состояние острого помрачнения сознания, которое сопровождается выраженными когнитивными и поведенческими нарушениями. Патогенез постинсультного делирия отличается от такового при острых соматических болезнях или абстинентном синдроме, но в настоящее время изучен

¹ - в отечественной и зарубежной литературе они также обозначаются как нервно-психические [57] и нейропсихиатрические [23,160].

недостаточно [169]. Делирий существенно ухудшает прогноз инсульта и увеличивает риск летального исхода [247]. Диагностика классической гиперактивной формы делирия не представляет значительных трудностей, в то время как раннее выявление гипоактивного делирия требует прицельного скрининга. В настоящее время в отечественной клинической практике не используются специальные диагностические шкалы, которые могли бы способствовать оперативной диагностике делирия в условиях нейрососудистой клиники. Специфических подходов к лечению и профилактике делирия после инсульта также не разработано.

Для восстановительного периода инсульта характерен целый ряд некогнитивных психоневрологических расстройств [67]. Наиболее изученным из них является постинсультная депрессия [22,32,59,89,266]. Она развивается примерно у трети пациентов и оказывает выраженное негативное влияние на восстановление утраченных функций и качество жизни пациентов после инсульта [59]. Многие вопросы патогенеза постинсультной депрессии дискуссионны. В частности, остается спорным вопрос о роли биологических (например, локализация очага инсульта, нейроиммунные механизмы) и психологических факторов в ее развитии [121,266]. Лечение постинсультной депрессии включает целый ряд медикаментозных и немедикаментозных методов. Показано, что назначение антидепрессантов после инсульта не только уменьшает выраженность депрессии, но и положительно влияет на восстановление утраченных функций [160].

Значительно меньше изучены другие постинсультные некогнитивные психоневрологические расстройства, проявляющиеся расстройствами аффективного спектра, такие как патологическая усталость, апатия, тревожные расстройства, включая посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)². Их

² - в данном случае речь идет не о классическом ПТСР, которое развивается после однократного или повторяющегося *внешнего* травмирующего воздействия (например, чрезвычайная ситуация или эпизод насилия), а об особой форме расстройства, при которой этиологическим фактором является жизнеугрожающее заболевание (инсульт, инфаркт миокарда, злокачественное новообразование). При этой форме ПТСР наблюдаются все черты, характерные для классической формы расстройства: повторное переживание травмы, избегание напоминаний о травматической ситуации, эмоциональная отстраненность, повышенная возбудимость. Однако симптомы ПТСР

частота может превышать таковую постинсультной депрессии [160]; они аналогично депрессии снижают качество жизни пациентов и ухудшают прогноз инсульта [67,304].

Патологическая усталость (астения) представляет собой хроническое состояние нервно-психической слабости, которое не связано с умственными или физическими нагрузками и не уменьшается после отдыха или сна [138]. Клинически патологическая усталость (астения) может маскировать такие феномены как апатия и депрессия. Однако, в настоящее время нет сопоставительных исследований этих трех феноменов. Недостаточно изучена феноменология постинсультной патологической усталости и апатии.

Психоневрологические расстройства после субарахноидального кровоизлияния (САК) обладают характерными особенностями. Данный тип инсультов обычно наблюдается у молодых, трудоспособных людей [305], и психоневрологические расстройства часто оказываются его основным клиническим проявлением после завершения острого периода [112,239]. В связи с этим раннее выявление и коррекция психоневрологических расстройств является исключительно важным аспектом реабилитации данной категории пациентов.

В настоящее время неясно место психоневрологических расстройств в клинической картина различных периодов инсульта. Требуется уточнения роль как самого инсульта, так и дополнительных факторов в развитии психоневрологических расстройств. В отечественной клинической практике имеется ограниченное число валидизированных психометрических инструментов для их диагностики. Недостаточно внимания уделяется исследованию психоневрологических расстройств у пациентов с выраженными речевыми нарушениями. Методы коррекции постинсультной патологической усталости и апатии, исследованные в немногочисленных рандомизированных испытаниях, не показали достаточно высокой эффективности для того, чтобы их рекомендовать к применению в повседневной клинической практике.

после инсульта и других тяжелых заболеваний имеют свои уникальные черты, в связи с чем рационально выделить особую форму расстройства, ассоциированную с *внутренними* (соматогенными) факторами [140,304].

Все вышеизложенное и определило актуальность проблемы, цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы: изучить структурно-динамические особенности и клинико-лабораторные корреляции неврологических и психопатологических расстройств в остром и восстановительном периодах инсультах с целью оптимизации подходов к их ранней диагностике, профилактике и реабилитации.

В соответствии с поставленной целью сформулированы следующие **задачи**:

1. Изучить клинические особенности неврологических и психопатологических расстройств и их корреляции в остром и раннем восстановительном периодах различных типов инсульта.
2. Изучить клинические особенности и частоту делирия в остром периоде, и патологической усталости, апатии, депрессии и ПТСР в восстановительном периоде инсульта.
3. Исследовать связь между характеристиками острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и его соматическими осложнениями/коморбидностями, лабораторно-инструментальными показателями и развитием психоневрологических расстройств в остром и восстановительном периодах инсульта.
4. Оптимизировать патогенетическую классификацию некогнитивных психоневрологических расстройств в раннем восстановительном периоде инсульта для целей ранней диагностики.
5. Адаптировать переведенные на русский язык диагностические шкалы - Метод оценки спутанности сознания для отделений реанимации и интенсивной терапии (МОСС-ОРИТ), Четырехфакторный скрининговый тест на когнитивные нарушения и делирий (4-АТ), Шкала оценки усталости (ШОУ), Шкала оценки апатии (ШОА), Голландская шкала оценки утомляемости (ГШОУ), госпитальный вариант Инсультной афатической шкалы оценки депрессии – 10 (ИАШОД-10) и изучить их психометрические свойства; провести сравнительный анализ

диагностической ценности различных шкал для оценки когнитивных нарушений, как причины патологической утомляемости после инсульта.

6. Разработать и оценить эффективность программы профилактики делирия в остром периоде инсульта и обучения в комплексной реабилитации пациентов с патологической усталостью в ранний восстановительный период инсульта.

Научная новизна.

1. Впервые в отечественной клинической практике установлена высокая частота ряда психоневрологических расстройств у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах инсульта.
2. Уточнены клинические и клинико-патогенетические корреляты делирия в остром периоде инсульта.
3. Показана ведущая роль ОНМК, как биопсихосоциального феномена, в развитии психоневрологических расстройств, и роль дополнительных факторов, определяющих развитие конкретных патологических состояний в раннем восстановительном периоде инсульта. Уточнены корреляты постинсультной депрессии у пациентов с выраженными речевыми нарушениями.
4. Продемонстрировано, что патологическая усталость является наименее специфичным постинсультным психоневрологическим расстройством. Ее развитие связано с повреждением определенных церебральных структур, психофизиологическими и соматогенными факторами. Показано, что у пациентов с неврологическим дефицитом после инсульта патологическая усталость отчасти связана с патологической утомляемостью.
5. Показана клинико-патогенетическая гетерогенность некогнитивных психоневрологических расстройств в раннем восстановительном периоде инсульта. В отличие от патологической усталости апатия связана с хроническим поражением лобно-подкорковой области головного мозга, а

депрессия - с субъективной реакцией пациента на неврологический дефицит.

6. Показан более высокий риск развития ПТСР после субарахноидального кровоизлияния, и отсутствие связи между развитием ПТСР и клинико-нейровизуализационными характеристиками инсульта.
7. Оптимизирована и обоснована классификации патологической усталости после инсульта на основе патогенетических механизмов. Установлены различия между патологической усталостью и утомляемостью. Показано, что патологическая усталость является относительно самостоятельным феноменом, в то время как патологическая утомляемость отражает влияние неврологического дефицита на повседневное функционирование пациента. Доказана предпочтительность теста Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) в диагностике когнитивного дефицита, как причины патологической утомляемости после инсульта.
8. Адаптированы шкалы для экспресс-диагностики делирия и оценки патологической усталости, утомляемости, апатии и депрессии после инсульта, изучены их психометрические свойства.
9. Показано, что разработанная программа профилактики делирия в остром периоде инсульта сокращает его длительность. Включение программы обучения в курс реабилитации после инсульта способствует снижению уровня патологической усталости и тревожности.

Теоретическая значимость и практическая ценность работы.

1. Установлено, что раннее выявление и коррекция психоневрологических расстройств является важным аспектом ведения пациентов в остром и раннем восстановительном периодах инсульта.
2. Описаны группы риска среди пациентов в остром периоде инсульта по развитию делирия и в восстановительном периоде – по развитию некогнитивных психоневрологических расстройств.

3. Разработана и обоснована классификация патологической усталости после инсульта в зависимости от механизмов её развития.
4. Предложены диагностические инструменты для выявления делирия и оценки патологической усталости, утомляемости и апатии после инсульта, а также депрессии – у пациентов с постинсультной афазией.
5. Разработана программа профилактики делирия в остром периоде инсульта для уменьшения его длительности и программа обучения в рамках реабилитации пациентов с патологической усталостью после инсульта. Доказана их эффективность.

Личное участие соискателя заключается в постановке целей и задач исследования, определении и разработке методов исследования. Автором лично составлен дизайн, проведен обзор, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Лично автором проведена обработка данных, полученных по различным диагностическим шкалам для оценки неврологических и психических расстройств, проведен статистический анализ полученных данных. Подходы к диагностике, профилактике и коррекции делириозных и некогнитивных психоневрологических расстройств, изложенные в печатных работах, разработаны автором самостоятельно. Основной объем клинических наблюдений выполнен непосредственно автором. Лично автором проведена подготовка полученного материала к публикации. Автор самостоятельно выделил основные факторы риска по развитию психоневрологических нарушений после инсульта, обосновал целесообразность классификации форм постинсультной патологической усталости. Формулировки положений, выносимых на защиту, выводов, практических рекомендаций принадлежат лично автору.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В клинической картине острого и раннего восстановительного периодов инсульта отмечается тесная взаимосвязь между типичными

неврологическими, а также психопатологическими расстройствами, которые негативно потенцируют друг друга и усугубляют течение инсульта. Тяжесть неврологического дефицита коррелирует с развитием спутанности сознания - делирия в остром периоде и аффективными нарушениями и патологической утомляемостью в раннем восстановительном периоде. Фоновые факторы (хронические структурные поражения головного мозга, сопутствующие заболевания) вносят свой вклад в развитие спутанности сознания в остром периоде и апатии и патологической усталости в раннем восстановительном периоде инсульта. Факторы, связанные с психологической реакцией на инсульт, приводят к развитию депрессии и особого варианта ПТСР.

2. Делирий является неспецифическим проявлением декомпенсации церебральных функций в остром периоде инсульта, его развитие связано с церебральными (острыми и хроническими), соматогенными и ятрогенными факторами.
3. Инсульт является основным этиологическим фактором в развитии некогнитивных психоневрологических расстройств; дополнительные факторы обуславливают развитие конкретного патологического состояния: патологическая усталость связана с церебральными, клиничко-психологическими, соматогенными факторами; апатия – с хроническим структурным поражением головного мозга, депрессия – с психологической реакцией на ограничение функциональных возможностей, ПСТР – с реакцией на инсульт, как источник травматического стресса.
4. В классификации постинсультной патологической усталости к первичной и вторичной формам следует добавить патологическую усталость, связанную с когнитивной и/или физической утомляемостью.
5. Изученные диагностические шкалы (МОСС-ОРИТ, 4-АТ, ШОУ, ШОА, ГШОУ, ИАШОД-10) представляют собой валидные психометрические инструменты для диагностики соответствующих постинсультных психоневрологических расстройств.

6. Комплексная программа профилактики, направленная на предотвращение развития инфекционно-воспалительных осложнений, стимуляцию самообслуживания и снижение уровня стресса, достоверно снижает длительность делирия в остром периоде инсульта, а включение программы обучения об ОНМК и его последствиях в стандартный курс постинсультной реабилитации снижает выраженность патологической усталости и тревожности.

Апробация работы.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, и психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет 20 мая 2015 года (протокол №9).

Основные положения работы доложены и обсуждены на 75, 76 Республиканских научных конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2010, 2011), X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Нижний Новгород 2012), XIX Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль: междисциплинарная проблема» (Екатеринбург, 2013), III Российском Международном Конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014), Республиканской научно-практической конференции «Задачи и пути совершенствования психотерапевтической службы РБ в современных условиях» (Уфа, 2015), заседаниях Башкирского филиала Всероссийского общества неврологов (Уфа, 2011,2013), а также на международных конгрессах: XX European Stroke Conference (Hamburg, Germany, 2011), XXI European Stroke Conference (Lisbon, Portugal, 2012), XV Congress of the European Federation of Neurological Societies (Budapest, Hungary, 2011), XVI Congress of the European Federation of Neurological Societies (Stockholm, Sweden, 2012), European Stroke Organization Conference (Glasgow, UK 2015).

Внедрение результатов работы.

Методы диагностики, терапии и профилактики делирия, патологической усталости, апатии и депрессии внедрены в клиническую практику отделений неврологии, а также восстановительной медицины и ранней нейрореабилитации ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, гор. Уфа, данные полученные в ходе выполнения работы внедрены в учебный процесс кафедр неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, реабилитологии с курсами рефлексотерапии и нейрохирургии ИДПО, психологии и педагогики ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, а также кафедры медицинской и общей психологии ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ, полно отражающих содержание диссертационного исследования, в том числе 19 работ в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК Министерства образования и науки РФ, 8 работ в иностранных журналах, включенных в базы данных Scopus и Web of Science и 2 главы в коллективных монографиях («Боль в клинической практике» и «The Behavioral and Cognitive Neurology of Stroke»).

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 319 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 рисунками, 87 таблицами, приведены 4 клинических наблюдения. Работа состоит из введения, обзора, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 319 источников из них 91 отечественных и 228 зарубежных, и приложения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Делирий

Делирий представляет собой состояние транзиторного помрачения сознания, которое сопровождается глобальными когнитивными и поведенческими нарушениями [146, 243]. Критерии диагностики делирия по Руководству по диагностике и статистике психических расстройств IV пересмотра (DSM-IV) приведены в табл. 1.1 [93].

Таблица 1.1.

Критерии диагностики делирия по Руководству по диагностике и статистике психических расстройств IV пересмотра.

- Наблюдается нарушение сознания со снижением способности сосредотачивать, поддерживать или переключать внимание
- Отмечается расстройство когнитивного функционирования (памяти, речи, ориентировки) или развития расстройств восприятия, которые не могут быть более убедительно объяснены деменцией
- Расстройство развивается в течение нескольких часов или дней и имеет тенденцию к волнообразному течению на протяжении суток
- Имеются доказательства наличия органических этиологических факторов

По результатам исследований иностранных авторов частота делирия составляет 10-31% на момент госпитализации в стационар; у 3-29% пациентов он наблюдается во время пребывания в лечебном учреждении. Частота делирия среди пожилых значительно выше и может достигать 50% [146].

Делириозные состояния до недавнего времени обозначались самыми различными терминами [8,146]. В частности, использовались такие обозначения, как «соматогенный психоз», «психоорганический синдром», «острая энцефалопатия» [23]. За рубежом нередко используются такие термины, как

«brain failure» и «confusion»³ [146]. Однако, в сущности, они обозначают состояния, со схожим патогенезом и подходами к выявлению и коррекции. Использование разнообразных терминов усложняет изучение делириозных состояний и разработку методов их диагностики и лечения. В связи с этим в настоящее время предпочтительным является единый термин – делирий [243].

Патогенез любой формы делирия связан с сочетанием острого или хронического повреждения головного мозга и измененной стресс-реакцией организма, которая характеризуется гиперкортизолемией и системным асептическим воспалением [212]. Особая роль в развитии делирия принадлежит нейротрансмиттерным изменениям. В первую очередь недостаточность холинергической и чрезмерная активность допаминергической нейротрансмиттерных систем приводят к развитию ключевых признаков делирия – резкому снижению когнитивных функций, фона настроения и появлению галлюцинаций, расторможенности и прочих симптомов [212].

Экспериментальные исследования подтвердили приведенные выше данные. В частности, введение экспериментальным животным типичного М-холинолитика атропина приводило к развитию комплекса поведенческих изменений, которые соответствовали делирию [296]. В клинической практике лекарственные препараты с атропиноподобными свойствами повышают риск развития делирия. Ограничение использования средств с атропиноподобными свойствами рассматривается как профилактическая мера в отношении развития делирия [92]. Дефицитарность мелатонинергической нейротрансмиттерной системы приводит к развитию нарушений сна, вплоть до полной инверсии цикла «сон-бодрствование» [136].

Экспериментальное исследование С. Murray и соавт. показало, что введение липополисахарида – мощного провоспалительного агента, животным с признаками нейродегенерации приводит к развитию когнитивно-поведенческих нарушений, соответствующих делирию, значительно чаще, чем у обычных животных [232]. Данные результаты подтверждают клинические наблюдения,

³ - мозговая недостаточность и спутанность сознания (англ.)

указывающие на высокую частоту делирия среди пожилых людей с сопутствующей патологией [9]. В основе повышенного риска развития делирия среди пожилых вероятно лежит чрезмерная активация микроглии и, как следствие, длительное персистирование асептического воспаления в головном мозге, а также нарушение синаптической передачи в стратегических зонах головного мозга, связанных с когнитивными функциями и контролем поведения [232].

Роль нейроиммунных, нейроэндокринных и нейротрансмиттерных нарушений в развитии делирия была подтверждена в клинко-лабораторных исследованиях. У пациентов с низким уровнем инсулиноподобного росткового фактора-1 (ИРФ-1) был выше риск развития делирия, чем у тех, у кого уровень ИРФ-1 был в пределах нормы [188]. По другим данным была выявлена корреляция между уровнями С-реактивного белка, различных интерлейкинов и кортизола с одной стороны и тяжестью делирия с другой стороны [188]. Аллель АРОЕ4 является генетическим предиктором высокого риска развития делирия [188].

Делирий оказывает негативное влияние на центральную нервную систему. По данным клинко-лабораторных исследований при делирии повышается уровень маркеров дегенеративного процесса в спинномозговой жидкости - протеина S-100В и нейрон-специфичных енолаз. Это указывает на негативное влияние делирия на состояние головного мозга на молекулярном уровне [161].

Электроэнцефалографические исследования продемонстрировали снижение общей биоэлектрической активности головного мозга при делирии [176]. Хронические изменения в головном мозге (сосудистые изменения белого вещества, атрофия) были предикторами развития делирия по данным нейровизуализационных исследований [280].

Основными характеристиками делирия являются острое начало и флюктуирующее течение. Обязательным признаком делирия также является изменение сознания, которое может колебаться от легкой спутанности до близкого к сопору [216].

Характерный симптом делирия – снижение внимания. Пациенты легко отвлекаются, выполняют инструкции только после повторных предъявлений. Нарушение внимания может быть одним из первых симптомов делирия. Следствием нарушения внимания является расстройство других когнитивных функций, в частности – нарушение краткосрочной памяти и дезориентация. Сначала нарушается ориентация во времени, при усугублении состояния – нарушается ориентация в месте, ситуации и собственной личности [133]. Нарушение внимания и сознания могут приводить к речевым расстройствам, например, нарушению называния предметов [117].

При делирии часто отмечаются выраженные нарушения мышления: у пациента выявляется нарушение абстрактного мышления, пациенту сложно поддерживать беседу и выполнять многоступенчатые инструкции. Часто пациенты высказывают бредовые идеи (в частности, может наблюдаться бред преследования), резко снижается критика к собственному состоянию. У многих пациентов отмечаются иллюзии и галлюцинации. Последние могут быть простыми или сложными [117].

Важным признаком делирия является нарушение цикла «сон-бодрствование». В некоторых случаях доходит до полной инверсии цикла: пациент спит весь день и бодрствует всю ночь [189]. Нередко при делирии наблюдаются эмоционально-волевые нарушения: депрессия, тревога и прочие [117].

Делирий подразделяется на 3 основных типа: гиперактивный, гипоактивный и смешанный [216]. Гиперактивный делирий характеризуется повышенной психомоторной активностью, в то время как при гипоактивном делирии пациент вял, апатичен, мало двигается. Смешанная форма сочетает в себе признаки обеих упомянутых форм [216].

Считается, что скрининг на делирий необходимо проводить всем стационарным пациентам. Для этого привлекаются как врачи, так и средний медицинский персонал [216]. Наиболее доступным методом скрининга на делирий является оценка внимания: в частности, с помощью перечисления дней недели или месяцев года в обратном порядке, серийного вычитания из ста семи.

Данный подход может использоваться для первоначального скрининга, однако полученных таким образом данных недостаточно для установки диагноза. Для этого используются специальные психометрические инструменты [216,271]. Наиболее достоверным способом диагностики делирия является использование критериев DSM-IV [93], которые приведены в Табл. 1.1. Однако их использование требует определенной подготовки и проводится в основном врачами-психиатрами [93].

Для врачей-непсихиатров важно иметь в арсенале простые, но чувствительные и специфичные методы выявления делирия, которые не требуют специальной подготовки. К таковым относится Метод оценки спутанности сознания для отделений реанимации и интенсивной терапии (МОСС-ОРИТ). В оригинальной, англоязычной версии он отличается хорошей чувствительностью – около 80% и специфичность – 96%. Использование МОСС-ОРИТ занимает около 2 минут и не требует длительной подготовки. При его использовании оценивают наличие 4 признаков: 1) острота начала и волнообразность течения, 2) снижение внимания, 3) изменение сознания, 4) нарушение мышления [142,236]. В настоящее время русскоязычная версия данного психометрического инструмента не валидизирована для использования в условиях ангионеврологической клиники.

Для выявления причин делирия проводится диагностический поиск с целью исключения соматических заболеваний инфекционно-воспалительной или дисметаболической природы. Проводится исследование лабораторных показателей (количество лейкоцитов, субпопуляции лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, почечные и печеночные пробы и другие). Инструментальные методы исследования, такие как рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек также позволяют выявить потенциальные причины делирия в форме соматической патологии. Оценка сатурации крови кислородом позволяет выявить острую гипоксию в рамках дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности как причину делирий. Неврологический осмотр позволяет заподозрить острые заболевания нервной системы (сосудистые, воспалительные,

травматические, неопластические), которые могут проявляться делирием [216]. Указания на прием средств с атропиноподобными свойствами (например, тригексафенидина при экстрапирамидных расстройствах) может объяснить развитие делирия в некоторых случаях. Делирий может развиваться в рамках синдрома отмены при резком прекращении приема бензодиазепиновых транквилизаторов или алкоголя. В последнем случае речь идет об алкогольном делирии (*delirium tremens*) [117]. Он значительно отличается от других форм делирия, как в плане патогенеза, так и в плане подходов к диагностике и лечения, поэтому рассматривается всегда отдельно от других форм делирия. Его лечением занимаются исключительно психиатры-наркологи [117].

Дифференцируют делирий в первую очередь с хроническими когнитивно-поведенческими расстройствами, характерными для деменции. В первую очередь, деменция развивается постепенно, для нее менее характерны нарушения внимания и сознания, и более характерны расстройства памяти и исполнительных (регуляторных) функций. Галлюциноз при деменции развивается лишь на поздних стадиях заболевания [216,271]. Однако у пациентов с деменцией высок риск развития делирия, поэтому оба заболевания могут иметь место у одного пациента, соответственно, пациенты с деменцией при ухудшении состояния должны проходить особенно тщательный скрининг на предмет развития у них делирия [216,271].

Тяжелая депрессия может в чем-то напоминать гипоактивный делирий [216,271]. Однако для депрессии даже с явлениями псевдодеменции мало характерны грубые нарушения внимания и сознания. При депрессии изменения психических функций более выражены в утренние и вечерние часы, когда в наибольшей степени выражены аффективные расстройства. При депрессии в клинической картине доминируют эмоционально-волевые нарушения [272].

В некоторых случаях для дифференциальной диагностики между делирием, деменцией и депрессией в качестве дополнительного метода используется электроэнцефалография (ЭЭГ). При делирии на фоновой записи, как правило, отмечается замедление основного ритма в затылочных отведениях, а также ряд

других изменений. Специфичность ЭЭГ-изменений при делирии относительно низка [176]. Отсутствие в анамнезе жизни психотических эпизодов в большинстве случаев позволяет исключить эндогенные заболевания как причину делириозного эпизода, особенно у пожилых пациентов [132].

Профилактика делирия в настоящее время разработана недостаточно и основывается на коррекции известных факторов риска его развития [236]. В частности, следующие меры могут снизить частоту делирия среди госпитализированных пациентов:

- напоминание пациенту даты, места нахождения, ситуации, для профилактики дезориентации,
- коррекция функций органов чувств при необходимости (очки, слуховой аппарат),
- нормализация сна и бодрствования,
- назначение анальгетиков при необходимости,
- нормализация биохимических показателей, избегать обезвоживания,
- поощрение двигательной активности, самообслуживания пациента,
- назначение ограниченного числа медикаментов, во избежание полипрагмазии,
- наблюдение врача, знакомого с проблемой делирия.

Эффективность перечисленных мер умеренна, так как они не учитывают этиопатогенетические особенности делирия при различных заболеваниях [243]. Большая эффективность предполагается для мер, которые учитывают причины делирия, однако такие программы находятся на стадии разработки. Программы для профилактики делирия у пациентов в остром периоде инсульта в настоящее время не разработаны.

Преабилитация – новый подход к профилактике делирия. Пациент проходит подготовку перед ситуацией, которая может потенциально вызвать делирий [44,100]. Этот подход был опробован на группе пациентов, перед эндопротезированием тазобедренного сустава – оперативным вмешательством, которое часто сопровождается делирием в раннем послеоперационном периоде. Преабилитация включала в себя адекватную оксигенацию, нормализацию водно-

электролитного баланса, избегание полипрагмазии и прочие меры. Меры преабилитации перед эндопротезированием тазобедренного сустава позволили достоверно снизить частоту делирия с 34 до 22% в раннем послеоперационном периоде [100].

Некоторые случаи делирия могут быть связаны с нерациональной фармакотерапией. Как было сказано выше, препараты с антихолинергическими свойствами могут вызывать делирий. Резкая отмена бензодиазепиновых транквилизаторов – другая потенциальная причина развития делирия в стационаре [146].

В лечении делирия используются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы [146]. Немедикаментозные методы во многом совпадают с профилактическими мерами, в частности речь идет о нормализации ориентации пациента во времени и пространстве, стимуляции когнитивных функций, нормализации уровня оксигенации, повышении уровня комфорта, поощрении самообслуживания и т.д. [220,271].

Фармакологическая коррекция заключается в воздействии на поведенческие нарушения, а также в попытке нормализовать когнитивные функции [224]. К фармакологическим методам коррекции делирия также можно отнести и лечение осложнений основного заболевания. Для коррекции поведенческих нарушений при делирии чаще всего назначаются нейролептики без выраженного седативного эффекта, наиболее частым выбором является типичный нейролептик - галоперидол. Однако, теоретически, новые, атипичные нейролептики должны быть более безопасны для коррекции поведенческих нарушений при делирии особенно у пожилых. В настоящее время данные о кардиотоксичности атипичных нейролептиков ограничивают их использование в популяции пожилых пациентов [146,216,224].

В теории препараты из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы могут нормализовать состояние холинергической нейротрансмиттерной системы головного мозга, улучшить когнитивные функции, и, как следствие, ускорить разрешение делириозной симптоматики. Однако клинические исследования дали

противоречивые результаты, и необходимы дальнейшие исследования для уточнения их эффективности [153].

Делирий может рассматриваться как источник психологической травмы и иметь длительные последствия на психологическое благополучие пациентов [249]. Более того, пациенты, перенесшие делирий, находятся в группе риска по развитию деменции впоследствии [146,216,271].

1.1.1. Постинсультный делирий.

По данным зарубежных авторов делирий является частым осложнением острого периода инсульта, с частотой от нескольких процентов до двух третей пациентов [119,246]. Большая разница в результатах исследований объясняется различными методами, которые использовались авторами. В одних работах преобладали молодые пациенты, и, как следствие отмечалась низкая частота делирия [110], в тоже время в работах, в которых авторы проводили скрининг пациентов, несколько раз отмечалась более высокая частота делирия [154]. По данным L. Saeiro et al., частота делирия в остром периоде субарахноидального кровоизлияния составляет 16% [112].

Мета-анализ зарубежных исследований показал, что делирий наблюдается в среднем у 26% (95% CI 19-33%) пациентов в остром периоде инсульта [119]. Данных по частоте делирия в остром периоде инсульта в Российской Федерации в настоящее время нет.

Механизмы развития делирия у пациентов в остром периоде инсульта в настоящее время мало изучены. Некоторые авторы связывают развитие делирия с поражением префронтальной коры, дисбалансом нейротрансмиттеров в головном мозге, системным асептическим воспалением, а также нейроэндокринными расстройствами, связанными как с непосредственным повреждением головного мозга, так и стрессом, связанным с острым развитием неврологического дефицита [19,56,172,296].

Нейротрансмиттерные нарушения, могут приводить к развитию делирия в остром периоде инсульта, например, дефицит ацетилхолина, который принимает

участие в поддержании внимания, формировании памяти, мышлении, сна [296]. Прием препаратов с атропиноподобной активностью после инсульта может вызывать развитие делирия [172], а прием антихолинэстеразных препаратов, увеличивающих концентрацию ацетилхолина в головном мозге, – уменьшать его проявления [111,172,296,]. Важная роль отводится и другим нейротрансмиттерам – дофамину, серотонину. Их дефицит или избыток приводят к развитию поведенческих нарушений, аффективных расстройств [111].

Воспалительная теория развития поведенческих нарушений основана на концепции «болезненного поведения» [187]. Для пациентов в остром периоде инсульта характерна асептическая воспалительная реакция, которая может усугублять течение делирия [174].

Нарушения секреции кортизола – другая потенциальная причина развития делирия после инсульта [248]. Нейроэндокринные нарушения выявляются у значительной части пациентов в остром периоде инсульта [235]. В частности, Y. Gustafson и соавт. продемонстрировали нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе у пациентов в остром периоде инсульта [154].

Стресс вызывает развитие делирия посредством нескольких механизмов. В частности, он приводит к дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитию симпатикотонии и снижению активности парасимпатической нервной системы, а также снижению активности холинергической нейромедиаторной системы головного мозга [212].

Для пациентов в остром периоде инсульта описаны некоторые факторы риска по развитию делирия, в частности демографические, неврологические, фармакологические, биохимические и другие. Риск развития делирия выше у пациентов с супратенториальными инсультами, особенно с кардиоэмболическими и атеротромботическими [225,277]. Результаты исследований, посвящённых нейроанатомическим коррелятам делирия, не дали однозначного ответа на вопрос о связи между стороной поражением и развитием последнего. Например, A.W. Oldenbeuving и соавт показали, что при поражении правого полушария частота достоверно выше, чем при поражении левого полушария (51,6% против 36,6%

($p=0,02$) [247]. Авторы объяснили свои находки особой ролью правого, недоминантного полушария в реализации когнитивных функций. Делирий чаще развивается при внутримозговых кровоизлияниях, нежели чем при ишемических инсультах [110,222,277].

Поражение стратегических зон головного мозга, связанных с когнитивными функциями может приводить к острому нарушению названных функций и развитию делирия в рамках очагового поражения головного мозга без каких-либо дополнительных факторов риска [116,169]. Такие варианты делирия встречаются значительно реже, чем классические варианты, связанные с факторами, перечисленными выше (системное воспаление, выраженный стресс и прочие). По наблюдениям некоторых авторов, риск развития делирия, связанного исключительно с очаговым поражением головного мозга выше при инсультах, поражающих задние отделы головного мозга [169]. Многие исследования, посвященные клинко-анатомическим корреляциям при делирии, обладали рядом недостатков, в частности диагноз делирия устанавливался только с использованием скрининговых шкал, не детализировалось расположение очага инсульта.

При инсультах в бассейне средней мозговой артерии предикторами развития делирия можно считать поражение лобно-подкорковых (в частности лобно-стриарных) связей и височной области головного мозга. В последнем случае развитие делирия может быть связано с разобщением лимбической фронто-стриато-таламо-кортикальной петли [116]. Поражение префронтальной коры приводит к развитию делирия при инсультах в бассейне передней мозговой артерии. Это связано с острым нарушением исполнительных (экзекутивных) функций [197].

Разобщение лобно-подкорковых связей, вероятно, лежит в основе развития делирия при инсультах с поражением базальных ганглиев. Особенно высок развития делирия при поражениях головки хвостатого ядра и заднего бедра внутренней капсулы [115,116,197].

Причиной делирия после инсульта в ВБС может быть поражение затылочных долей или определенных областей таламуса [116,169]. Повреждение таламуса приводит к нарушению контроля над объемом информации поступающей к коре и чрезмерному возбуждению последней с последующим развитием делириозной симптоматики [148].

Выявляемость делирия после инсульта относительно низка, если медицинский персонал не знаком с феноменом делирия. Трудности выявления делирия после инсульта связаны с тем, что у пациентов в остром периоде инсульта высока частота нарушений речи, эмоционально-волевых расстройств [246].

Шкала МОСС-ОРИТ на чешском языке показала себя валидным психометрическим инструментом для выявления делирия в первые сутки после инсульта: чувствительность шкалы - 76% (95% ДИ 55% - 91%), специфичность - 98% (95% ДИ, 93% - 100%), общая точность - 94% (95% ДИ, 88% - 97%), межэкспертная надежность была высокой ($\kappa = 0,94$; 95% ДИ, 0,83-1,0) [229]. Сравнение МОСС-ОРИТ и Шкалы оценки делирия для выявления делирия в остром периоде инсульта показало, что обе шкалы в равной степени полезны (значения κ 0,97; 0,86; 0,79 и 1 при оценке на 1, 2, 3 и 4 неделях, соответственно) для диагностики делирия в остром периоде инсульта. Низкий балл (менее 10) по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) указывал на наличие делирия у пациентов после инсульта (значения κ 1,0; 0,82; 0,83 и 1,0 на 1, 2, 3 и 4 неделях соответственно). Примечательно, что в исследовании в качестве оценщиков выступали врачи-стажеры (клинические ординаторы, аспиранты) непсихиатры [221].

Развитие делирия в остром периоде инсульта значительно ухудшает прогноз заболевания. В частности, по данным ряда исследователей у пациентов с делирием в остром периоде инсульта достоверно выше риск как внутрибольничной, так и отсроченной летальности [111,222,277]. Однако по данным других работ развитие делирия было связано с достоверным повышением только внутрибольничной летальности [220]. Результаты систематического

обзора с мета-анализом подтвердили эти данные (OR 4,71; 95% ДИ 1,85–11,96 – для внутригоспитальной летальности и OR 4,91; 95% ДИ 3,18 – 7,6 – для летальности после выписки) [275].

Развитие делирия в остром периоде инсульта увеличивает длительность пребывания пациента в стационаре [277,247] разница в среднем 9,4 дней; 95% ДИ, 6,67–12,11 [221]. Делирий после инсульта также повышает риск развития деменции в последующем [84,275].

По данным двухлетнего наблюдения M.W. van Rijsbergen и соавт (2011) у пациентов с делирием в остром периоде инсульта в анамнезе был значительно выше риск развития сосудистой деменции (OR 4.7; 95% CI 1.08 - 20.42) [301]. Делирий также является предиктором необходимости в постороннем уходе в будущем (OR 3.39; 95% CI 2.21–5.21) [168]. У пациентов с постинсультным делирием хуже функциональные исходы инсультов [168,277].

Частота делирия среди пациентов с острым инсультом в российской популяции в настоящее время неизвестна. Раньше не изучались факторы риска развития делирия в остром периоде инсульта среди пациентов в нашей стране. В арсенале отечественных специалистов нет кратких шкал для выявления делирия в остром периоде инсульта. Меры для профилактики и лечения делирия в остром периоде инсульта плохо разработаны и целенаправленно не применяются в клинической практике.

1.2. Постинсультная депрессия.

Депрессия осложняет течение многих неврологических заболеваний [10,28,33-34,55-57,73-74,91]. Постинсультная депрессия выявляется у трети пациентов после инсульта [11,15,49,66]. Частота «большой» депрессии после инсульта со временем уменьшается. По наблюдению R.G. Robinson через 6 месяцев после инсульта ее частота снижается в 2 раза, а через 12 месяцев – еще примерно в 5 раз [266]. При этом частота «малой» депрессии после инсульта через 24 месяца снижается только в 2 раза. Механизмы хронизации постинсультной депрессии мало изучены. В небольшом лонгитюдном исследовании было показано, что у

пациентов с постинсультной депрессией персистировавшей в течение 6 месяцев, по сравнению с теми, у кого депрессия разрешилась, чаще отмечались корковые очаги и была выше степень инвалидизации [284].

Механизмы развития постинсультной депрессии изучены недостаточно [7,20, 39,51,63,64,78]. Описан целый ряд клинических, биологических и психологических коррелятов депрессии [159,266]. В частности, развитие депрессии после инсульта связано с более старшим возрастом, женским полом, семейным положением (отсутствием супруга) [159].

С нейробиологической точки зрения, по данным R.G. Robinson и соавт., развитие депрессии после инсульта связано с поражением левой лобной области [264]. Той же группой было показано, что балл по шкале депрессии обратно коррелировал с расстоянием от очага до лобного полюса [264]. Однако, не все исследователи обнаружили связь между локализацией очага инсульта и развитием постинсультной депрессии [122]. Эти данные объясняются различиями в характеристиках пациентов, набравшихся в исследования. В частности, речь идет о времени, прошедшем после инсульта, местом набора пациентов (амбулаторные пациенты, пациенты из домов ухода, стационарные пациенты), демографических характеристиках [102]. Вопрос о связи между локализацией очага и развитием депрессии остается дискуссионным.

Постинсультная депрессия тесно связана с выраженностью неврологического дефицита [159,264]. Однако направленность данной связи также не ясна. С одной стороны, тяжелый неврологический дефицит и инвалидизация могут быть причиной развития депрессии, с другой стороны, убедительно показано, что наличие депрессии ухудшает прогноз восстановления после инсульта [137,254,257]. Степень когнитивного дефицита также коррелирует с выраженностью депрессии по данным ряда исследователей [159]. Было показано, что у пациентов с левополушарными инсультами отмечалась связь между ориентацией во времени, состоянием исполнительных функций и речевыми нарушениями [104,159]. У пациентов с правополушарными инсультами какой-

либо связи между депрессией и определенными когнитивными доменами не было выявлено [104].

Депрессия связана с парадепрессивными расстройствами – с патологической усталостью, апатией, тревожными расстройствами [67]. Однако природа и направленность этой связи неясна.

Связь между краткосрочной (1-2 года) и долгосрочной (5-6 лет) смертностью и постинсультной депрессией была продемонстрирована в ряде работ [171,230,311]. По данным P.L. Morris и соавт. наличие депрессии после инсульта в 3,4 раза повышало риск смертности в течение 10 лет [230]. Указанные данные позволяют предположить, что лечение постинсультной депрессии, в частности, антидепрессантами, может снизить инвалидизацию за счет лучшего восстановления неврологического дефицита, в том числе когнитивных функций, а также уменьшить смертность [311]. Предварительные данные, полученные в небольших рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), подтверждают эти предположения, однако, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Диагностика постинсультной депрессии проводится по общим принципам диагностики депрессии. Используются критерии DSM-IV, а также различные опросники, использование которых, как правило, не требует специальной подготовки, но позволяют выявлять депрессивную симптоматику и судить о ее тяжести [1,41,45,53,61]. Трудности в диагностике депрессии возникают при работе с пациентами, страдающими тяжелыми речевыми нарушениями. В таких случаях используют наблюдательные шкалы. В настоящее время на русском языке нет валидизированных наблюдательных шкал, которые бы позволили оценивать депрессию у пациентов с афазиями.

Лечение постинсультной депрессии в первую очередь включает назначение антидепрессантов [2,6,16,27,29,50,52,77,82,83,84]. Рандомизированное контролируемое испытание в котором сравнивались эффекты трициклического антидепрессанта (ТЦА) – нортриптилина и селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флуоксетина, показало высокую эффективность

нортриптилина по сравнению с флуоксетином и плацебо. С другой стороны, мета-анализ, проведенный M. Hackett и соавт. показал, что антидепрессанты, включая ТЦА и СИОЗС, в целом, не влияют на исходы инсульта, но позволяют значительно уменьшить выраженность депрессии после инсульта [157]. Однако в обзор были включены только небольшие работы, и для однозначного ответа на данный вопрос необходимы более серьезные исследования.

В лечении постинсультной депрессии потенциально могут применяться психостимуляторы (производные декстраамфетамина, метилфенидат) [151,202,217]. Однако отсутствие данных, полученных в больших РКИ, и значительное число побочных эффектов не позволяют широко использовать препараты данной группы в клинической практике [217].

Единичные исследования показали эффективность немедикаментозных методов лечения постинсультной депрессии: когнитивно-поведенческой терапии, повторной транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии [126,130,180,182,190,209,231,310]. Однако, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать данные методы для широкого применения в повседневной практике.

Учитывая высокую частоту депрессии после инсульта и выраженное влияние депрессии на исходы инсульта, актуален поиск методов профилактики депрессии. Предыдущие исследования с использованием антидепрессантов дали противоречивые результаты [95,260,317]. Предпринимались также попытки использовать терапию, направленную на решение задач, мотивационное интервью, мультидисциплинарное вмешательство, направленное на уменьшение социальных стрессоров [94]. Все эти вмешательства уменьшили выраженность депрессии, но не изменили исходов инсульта [94], что указывает на необходимость дальнейших исследований.

1.3. Постинсультная усталость

Патологическая усталость развивается у 35-92% пациентов после инсульта, по данным зарубежных авторов [128,138], и является одним из наиболее

распространенных последствий церебрального инсульта. По данным лонгитюдных исследований, частота патологической усталости возрастает со временем в течение первого года и снижается после этого, но остается на высоком уровне в течение длительного времени [128,138].

Для диагностики патологической усталости после инсульта предложено клиническое определение постинсультной усталости для амбулаторных и стационарных пациентов [211].

Клиническое определение постинсультной усталости для амбулаторных пациентов.

За последний месяц, минимум в течение 2 недель пациент отмечал усталость, нехватку энергии, и повышенную потребность в отдыхе каждый день или почти каждый день. Эта усталость нарушает участие в повседневной активности.

Клиническое определение постинсультной усталости для стационарных пациентов.

С момента развития инсульта пациент отмечал усталость, нехватку энергии, и повышенную потребность в отдыхе каждый день или почти каждый день. Эта усталость нарушает участие в повседневной активности (для стационарных пациентов это может включать лечебную физкультуру, необходимость раннего приостановления занятий).

Описан ряд факторов, предрасполагающих к развитию патологической усталости. По некоторым данным, частота патологической усталости выше среди пожилых пациентов и женщин [130,205,278], однако, эти данные не подтвердились в других исследованиях [98,120,127,175,233]. По одним данным, у безработных и у одиноких пациентов был выше риск развития постинсультной усталости [149]. Другое исследование не показало какой-либо связи между семейным положением, трудовым статусом и развитием усталости [233].

Постинсультная усталость часто наблюдается у пациентов с депрессией и тревогой. Целый ряд исследований показал связь между выраженностью патологической усталости и депрессии, а также тревоги [120,149,205,278,233,298]. Однако природа взаимосвязи между этими феноменами окончательно не ясна. В

частности, G.E. Carlson и соавт показали, что через 1 год после инсульта только у половины пациентов, страдавших от патологической усталости, отмечались признаки депрессии [120]. S.P. van der Werf и соавт. подтвердили эти данные, они показали, что только 11% вариабельности патологической усталости могли быть объяснены симптомами депрессии [300]. Различия между патологической усталостью и депрессией подтверждаются различными коррелятами у этих двух феноменов. Депрессия после инсульта связана с тяжестью неврологического дефицита и степенью инвалидизации, в то время как для усталости большинство исследователей не нашли такой связи [149]. Антидепрессанты, эффективные в лечении постинсультной депрессии, неэффективны в лечении патологической усталости [129].

Важную роль в развитии патологической усталости (астении) отводят феномену катастрофизации. Катастрофизация представляет собой психологический процесс, который характеризуется дезадаптивной, негативной оценкой определенных симптомов и повышенным вниманием к ним [207,210]. В катастрофизации выделяют три компонента: размышление – пациент постоянно думает о каком-то симптоме; преувеличение – пациент ожидает чего-то плохого, преувеличивая тяжесть заболевания, безнадежность – пациент считает, что его состояние очень тяжелое и сложившаяся ситуация безвыходна [207,210]. Катастрофизация широко исследовалась при болевых синдромах [36, 46]. Катастрофизация боли является одним из психологических феноменов, который потенциально может обострить восприятие болевых ощущений и усугубить влияние боли на повседневную жизнь [62,87].

Катастрофизация усталости изучалась значительно меньше, в основном у пациентов с онкологическими заболеваниями, рассеянным склерозом, фибромиалгией и синдромом хронической усталости [210]. Было убедительно показано, что катастрофизация усталости тесно связана с выраженностью усталости. По данным лонгитюдных исследований, высокий уровень катастрофизации является предиктором развития патологической усталости при

перечисленных заболеваниях. В теории коррекции высокого уровня катастрофизации является потенциально эффективным методом коррекции патологической усталости при неврологических заболеваниях. Катастрофизация усталости после инсульта до настоящего времени не исследовалась. Не ясна ее роль при развитии патологической усталости и других психоневрологических осложнений у пациентов после инсульта [210].

Соматическая патология у пациентов, перенесших инсульт, может объяснить часть случаев патологической усталости. Например, в одном исследовании было показано, что пациенты после инсульта с сахарным диабетом чаще страдали патологической усталостью [223]. В другом - высокий уровень глюкозы в остром периоде инсульта был предиктором развития патологической усталости [250]. В то же время некоторые авторы не обнаружили связи между сахарным диабетом и патологической усталостью [127].

Артериальная гипертензия и гипотензия могут предрасполагать к развитию постинсультной усталости. J.A. Harbinson и соавт. показали, что дневная гипер- и гипотензия были связаны с развитием усталости [165]. При этом предшествующая гипертензия не являлась предиктором ее развития.

Связь между патологической усталостью и болевыми синдромами – неоднозначна. Два исследования показали отсутствие связи между патологической усталостью и болевыми синдромами [98,149]. Однако, более поздние работы показали, что выраженность боли и патологической усталости коррелируют между собой [234]. У молодых пациентов после инсульта патологическая усталость развивалась чаще у тех, кто страдал мигренью [233].

Постинсультная усталость может быть продолжением доинсультной усталости [127]. В одном исследовании было показано, что 36% пациентов с постинсультной усталостью страдали усталостью и до инсульта [127]. Но качественно пост- и преинсультная усталость отличаются [96].

Связь между патологической усталостью и неврологическим дефицитом неоднозначна. В некоторых исследованиях более выраженный неврологический

дефицит был связан с более выраженной патологической усталостью [127,233]. В других – такой связи найдено не было [98,278].

Риск развития патологической усталости – выше среди пациентов с нарушениями сна [98,233,255]. Однако дневную сонливость следует отличать от патологической усталости.

Патологическая усталость теоретически может быть связана с низкой физической активностью. В одной работе было показано, что у пациентов с патологической усталостью отмечается заниженная самооценка, что в свою очередь снижает участие в различных видах физической активности [273].

Указания на возможную роль дефицита витамина В₁₂ в развитии патологической усталости после лакунарного инсульта имеются в работе Huijts M. и соавт [173]. Также имеются данные, что низкий уровень гемоглобина в остром периоде инсульта является предиктором развития патологической усталости впоследствии [251].

Развитие патологической усталости может быть связано с целым рядом факторов [4,42,43]. В первую очередь развитие постинсультной патологической усталости может быть связано с очаговым поражением головного мозга. В работе С. Winward и соавт. было показано, что у пациентов с малыми инсультами, которые отличались от транзиторных ишемических атак (ТИА) только наличием очага на МРТ, частота развития патологической усталости после инсульта значительно выше, чем у пациентов с ТИА [314]. Это подтвердило, что именно поражение головного мозга, а не сосудистые факторы риска, лекарственные факторы или стресс от госпитализации приводят к развитию патологической усталости после инсульта [314]. Данные E.L. Glader и соавт. указывающие, на то, что после повторных инсультов патологическая усталость развивается чаще, чем после первых инсультов, подтверждают важную роль очагового поражения головного мозга в развитии усталости после инсульта [149].

Теоретически развитие патологической усталости может быть связано с целым рядом очаговых изменений головного мозга. В частности, повреждение базальных ганглиев может вызвать разобщение между входящей импульсацией от

лимбической системы и моторными функциями. Это в свою очередь приводит к нарушению самомотивации и способности длительно поддерживать внимание, и, как следствие, развитию чувства усталости и нежеланию предпринять какое-либо усилие [124]. По другой теории, в основе развития патологической усталости органического происхождения лежит поражение восходящей активирующей ретикулярной формации в области ствола мозга, что ведет к нарушению внимания, снижению скорости психических процессов и двигательной активности, что в целом проявляется в виде патологической усталости [287].

Однако большинство исследователей не смогли найти связи между локализацией очага и развитием патологической усталости после инсульта [98,120,127,175,130,211,278]. Это может быть связано с тем, что авторы, особенно ранних работ, часто использовали очень широкие классификации локализации очага, например, очаги делили на суб- и супратенториальные, или по так называемому критерию Bamford (Оксфордширская классификация инсульта). В большинстве работ использовалась КТ головного мозга, которая не всегда позволяет визуализировать очаги малых размеров и локализованные субтенториально.

По данным МРТ-исследования W.K. Tang и соавт. патологическая усталость чаще всего развивалась после инсультов в области базальных ганглиев [291]. Позже эта же группа исследователей показала, что среди пациентов с поражением хвостатого ядра и бледного шара выше частота постинсультной усталости, более того, наличие инфаркта в области хвостатого ядра было независимым предиктором развития постинсультной усталости по данным мультивариантного анализа [292]. Данные находки авторы связали с нарушением немоторных функций базальных ганглиев. По данным нескольких исследований поражение структур головного мозга, кровоснабжаемых из ВБС, связано с повышенным риском развития патологической усталости после инсульта. По данным H. Naess и соавт. частота патологической усталости была выше у пациентов с поражением ствола мозга, однако эта связь была связана также с тяжестью функциональных нарушений по шкале mRS [233]. L. Snaphaan и соавт. продемонстрировали, что

инфратенториальные инсульты чаще сопровождаются патологической усталостью [279]. F. Staub и соавт. показали на небольшой группе пациентов, что пациенты со стволовыми инсультами, так же, как и пациенты с поражением базальных ганглиев и таламуса, но не с корковыми инсультами, более подвержены развитию патологической усталости [287].

В одном небольшом исследовании инсультов в области островка было показано, что патологическая усталость была более выражена после инсультов в области правого островка [213]. Авторы объясняли свою находку разобщением связей между островком и поясной извилиной и префронтальной корой, что нарушает проявления сознательного двигательного поведения или нарушает оценку аффективно-эмоционального содержания восприятия.

Хронические изменения головного мозга потенциально могут приводить к разобщению связей в головном мозге и тем самым приводить к развитию усталости. В основе развития усталости может лежать снижение внимания, связанное с хроническими изменениями в головном мозге. Данные по взаимосвязи между развитием патологической усталости и поражением белого вещества (лейкоареозом) противоречивы. В исследовании L. Snaphann и соавт. [279] взаимосвязи между тяжестью усталости и выраженностью лейкоареоза или атрофии головного мозга найдено не было, в то же время C. Rossi и соавт. показали, что выраженный лейкоареоз на КТ головного мозга, выполненном при поступлении в стационар по поводу геморрагического инсульта, является предиктором развития патологической усталости через 1 год [268]. Похожие данные получили H. Naess и соавт. в смешанной группе пациентов как с ишемическими, так и геморрагическими инсультами [223].

W.K. Tang и соавт. исследовали 199 пациентов и выявили взаимосвязь между наличием церебральных микрокровоизлияний и присутствием постинсультной усталости. Результаты исследования показали, что у пациентов с глубинными церебральными микрокровоизлияниями был выше средний уровень патологической усталости, а также наличие микрокровоизлияний было

независимым предиктором развития патологической усталости после инсульта [268].

По данным F. McKechnie и соавт., у пациентов с постинсультной усталостью, после исключения из группы пациентов, которые отмечали выраженную усталость до инсульта, а также пациентов с постинсультной депрессией, наблюдалось достоверное повышение уровня С-реактивного белка по сравнению с пациентами без симптомов усталости [219].

По данным H. Ormstad и соавт., повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , и снижение уровня его антагониста ИЛ-1ra и противовоспалительного цитокина ИЛ-9 при поступлении было связано с развитием патологической усталости через 6 и 9 месяцев после инсульта [251].

В двух работах исследовалась роль гормональных нарушений в патогенезе постинсультной усталости. F. Staub и соавт. оценивали уровень кортизола, АКТГ, ТТГ и тироксина в крови и не нашли какой-либо разницы между пациентами с патологической усталостью и без нее [287]. N. Radman и соавт. оценивали уровень тех же гормонов у группы пациентов с малыми инсультами и получили схожий результат [259]. Однако если уровень тиреотропного гормона и тироксина – высокочувствительные показатели, отражающие состояние щитовидной железы, уровень АКТГ и однократное исследование уровня кортизола – недостаточно для того, чтобы однозначно утверждать, что у пациента нет изменений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе [259].

Нейротрансмиттерные нарушения играют важную роль в развитии патологической усталости при таких заболеваниях нервной системы, как, например, болезнь Паркинсона. В настоящее время нет работ, которые бы продемонстрировали роль нейротрансмиттерных нарушений в развитии постинсультной усталости. Однако результаты небольшого исследования, которое провели A. Brioshi и соавт. [106], показали, что использование препарата модафинил, обладающего психостимулирующим эффектом и действующим за счет влияния на различные нейротрансмиттерные системы, уменьшает усталость после инсульта у пациентов с очагами в области ствола и базальных ганглиев и не

эффективно у пациентов с корковыми инсультами. Эти данные с одной стороны косвенно указывают на роль нейротрансмиттерных нарушений в патогенезе патологической усталости после инсульта, с другой стороны они подтверждают гипотезу о гетерогенности феномена патологической усталости после инсульта.

В нескольких лонгитюдных исследованиях была проведена оценка влияния патологической усталости на исходы инсульта. A. Lerdal и C.L. Gay показали, что патологическая усталость связана с уровнем физического здоровья по шкале оценки качества жизни SF-36 [205].

E-L. Gladder и соавт. [149] оценивали патологическую усталость ретроспективно с помощью одного вопроса, на который предлагалось несколько ответов, отражающих частоту ощущения усталости. Было показано, что у пациентов, которые были «всегда уставшими» выше уровень смертности, чем у тех, кто был «часто уставшим» или «редко или никогда уставшими». В популяционном исследовании IST-3 менее выраженная патологическая усталость, оцененная по подшкале витальности SF-36, была предиктором более длительной выживаемости после инсульта [223]. H. Naess и соавт. подтвердили связь между постинсультной усталостью и летальностью [149]. Однако, авторы сделали вывод, что эта связь обусловлена соматической патологией (инфаркт миокарда и сахарный диабет). По данным G. Andersen, пациенты с патологической усталостью имели более низкие шансы возвращения к работе после инсульта [95]. Влияние патологической усталости на долгосрочный прогноз пациентов после инсульта остается неясным.

В настоящее время существует ограниченное число медикаментозных и немедикаментозных методов лечения астенического синдрома в целом [4,40] и постинсультной усталости в частности. Техника снижения стресса на основе осознанности связана с постулатами восточной философии и представляет собой групповую программу самопомощи для людей, страдающих хроническими заболеваниями. Цель данной техники – уменьшение физического и психологического стресса. Использование техники снижения стресса на основе осознанности позволяет улучшить способность пациента справляться с

симптомами болезни, улучшить общее самочувствие, качество жизни и исходы заболевания. Точные механизмы действия данной методики неизвестны, однако считается, что осознанность улучшает функционирование пациента в повседневной жизни за счет уменьшения постоянных размышлений, эмоционального избегания и улучшения поведенческой саморегуляции. Техника снижения стресса на основе осознанности снижает выраженность тревоги и депрессии при различных соматических состояниях [179].

В. Johansson и соавт. в своей работе набирали пациентов 30-65 лет, через год и более после церебрального инсульта со значимой психической усталостью, но без выраженного неврологического дефицита. Курс лечения длился 8 недель и состоял из 8 еженедельных 2,5-часовых групповых занятий, одного дня уединения между занятием 6 и 7, и 45-минутных самостоятельных занятий в домашних условиях 6 дней в неделю. Авторы разделили пациентов на 2 группы, в первой группе (7 человек) пациенты получали лечение с помощью данного метода, во второй группе (9 человек) пациенты не получали какого-нибудь лечения по поводу усталости, однако после завершения курса лечения в первой группе, им было предложено пройти такой же курс лечения. Выраженность психической усталости оценивалась по специальной шкале самооценки. Авторы показали положительное влияние данной техники на выраженность психической усталости после инсульта. При сравнении выраженности усталости во второй группе до и после курса лечения, различия достигли статистической значимости [179]. Дополнительно авторы оценивали влияние техники снижения стресса с помощью осознанности на когнитивные функции и выявили улучшение исполнительных функций после проведенного лечения [179].

А. Zeidlits и соавт. [318] исследовали эффективность комбинации когнитивно-поведенческой терапии и ступенчатой физической тренировки (исследование COGART) в коррекции усталости после инсульта. В основе данного подхода лежит суждение о том, что в основе развития усталости после инсульта лежит очаговое поражение головного мозга и, как следствие, легкий когнитивный дефицит. В результате человеку необходимо прикладывать дополнительные

компенсаторные усилия для того, чтобы успешно функционировать в повседневной жизни. Эти данные подтверждены в исследованиях с использованием функциональной МРТ, которые показали, что у пациентов с патологической усталостью при выполнении заданий, требующих усиленного внимания, происходит более выраженная активация головного мозга, чем у тех, кто не страдал усталостью.

В исследовании COGART 83 пациента, перенесшие инсульт более 4 месяцев назад, были разделены на 2 группы. Первая группа получала комбинированное лечение в течение 12 недель, вторая - только когнитивно-поведенческую терапию через 3 месяца квалификационного периода [318]. В основе программы COGART лежало сочетание когнитивно-поведенческой терапии, лечебной физкультуры и обучения техникам сохранения энергии, которое показало эффективность в лечении астенических состояний в прошлом [315]. Участников программы обучали эффективному использованию имеющихся когнитивных ресурсов. Пациентам представляли информацию об усталости после инсульта, они вели дневник различных видов деятельности и связанной с ними усталости, а также обучались 3 основным компенсаторным стратегиям: изменение утомляющих и расслабляющих видов деятельности, улучшение планирования и регулярная релаксация. Основной целью когнитивно-поведенческой терапии было изменение поведенческих паттернов для уменьшения тревоги, связанной с активностью, а также помочь принять и уметь регулировать симптомы усталости. Психотерапевт выявлял нерациональные эмоциональные реакции и поведенческие паттерны, и пытался их изменить. Ступенчатая физическая тренировка проводилась с целью улучшения общего физического состояния, состояния сердечно-сосудистой системы. Она проводилась по общим принципам, сформулированным в руководствах American Heart Association.

Программа COGART состояла из 12 еженедельных двухчасовых сеансов когнитивно-поведенческой терапии и 24 сеансов ступенчатой физической тренировки, которая включала ходьбу на тредмиле, силовые упражнения и домашние задания. Сеансы проводились в группах численностью максимум 4

человека. По завершению 12-недельного периода в обеих группах отмечалось значимое уменьшение выраженности усталости, в обеих группах. Однако в группе комбинированного лечения выраженность усталости уменьшилась в большей степени, чем в контрольной группе, а также увеличилась физическая выносливость [315].

А. Clarke и соавт. [131] провели небольшое рандомизированное исследование (19 пациентов) эффективности обучающих программ в коррекции ПИУ. Все пациенты были разделены на 2 группы: общего обучения об инсульте и обучения об инсульте и ПИУ. Обследование пациентов через 3 месяца после обучения показало, что во второй группе выраженность ПИУ оказалась ниже, чем в первой, однако данные различия не достигли статистической значимости. Y. Zhou с соавт. провели наблюдательное открытое исследование эффективности электроакупунктуры в сочетании с лечебными банками на область поясницы для коррекции ПИУ и получили положительный результат [319].

Т.В. Байдина и соавт. провели открытое исследование эффективности санаторно-курортного лечения в коррекции ПИУ. Сорок два пациента в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в каротидной системе прошли лечение в санатории «Усть-Качка» (Пермский край). После курса лечения снизился показатель общей астении, повысилась общая активность по опроснику MFI. Психическая астения и сниженная мотивация труднее поддавались коррекции [3].

Некоторые авторы, учитывая схожесть патологической усталости и депрессии, пытались проводить лечение первого с помощью антидепрессантов. В частности, S. Choi-Kwon и соавт. в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании оценивали влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флуоксетина на выраженность усталости после инсульта и не нашли различий с плацебо, в то время как выраженность депрессии значимо снизилась на фоне лечения [129].

D. Karaïskos и соавт. сравнивали эффект селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) – дулоксетина, а также СИОЗС

– циталопрама и сертралина, на выраженность усталости, депрессии и тревоги после инсульта. Прием названных антидепрессантов значительно снижал уровень депрессии и тревоги (особенно дулоксетин), но не усталости [186].

Более оптимистичные результаты получены в исследовании эффективности психостимуляторов в лечении постинсультной усталости. А. Brioschi и соавт. [106] провели открытое исследование эффективности модафинила при кортикальных (9 человек) и стволовых/диэнцефальных (10 человек) инсультах и рассеянном склерозе (12 человек). Пациенты принимали модафинил в течение 3 месяцев. Выраженность усталости оценивалась перед лечением, в конце курса и через месяц после его завершения. Лечение модафинилом нормально перенесли 21 из 24 пациентов после инсультов. Результаты исследования показали, что прием модафинила снижает выраженность усталости у пациентов после стволовых/диэнцефальных инсультов, но не кортикальных. Эти данные с одной стороны подтверждают потенциальную эффективность психостимуляторов при патологической усталости после инсульта, с другой стороны указывают на то, что в зависимости от локализации очага патогенез патологической усталости может отличаться и соответственно требовать различных терапевтических подходов. Согласно гипотезе авторов исследования, усталость после стволовых/диэнцефальных инсультов может быть связана с поражением активирующей ретикулярной формации, в то время как усталость после кортикальных инсультов больше связана с когнитивным дефицитом и представляет собой патологическую утомляемость.

С.В. Гурак и В.А. Парфенов [18] провели открытое рандомизированное исследование эффективности препарата Энерион в группе 30 пациентов после ишемического инсульта. Месячный курс лечения препаратом позволил уменьшить выраженность общей и физической астении, повысить мотивацию, общую активность, а у 5 пациентов явления патологической усталости нивелировались полностью.

П.П. Калинин и соавт. [35] показали в открытом испытании эффективность месячного курса приема фенотропила для коррекции патологической усталости

после инсульта. А.Н. Бойко и соавт. [5] исследовали эффективность идебенона в дозе 90 мг/сут в течение 6 месяцев в группе из 35 пациентов от 1 года до 8 лет (в среднем $2,63 \pm 1,51$ года) после инсульта. Результаты исследования показали, что лечение идебеноном позволяет уменьшить выраженность астении и эмоциональных расстройств и существенно улучшить качество жизни у пациентов после инсульта.

М. Huijts и соавт. продемонстрировали, что у пациентов после лакунарных инсультов с пониженным уровнем цианокобаламина чаще отмечались симптомы патологической усталости и депрессии, чем у пациентов с нормальным уровнем цианокобаламина. При этом дефицит цианокобаламина, как предиктор усталости и депрессии, не зависел от таких факторов, как возраст и наличие лейкоареоза. Эти данные нельзя интерпретировать как прямое показание для лечения постинсультной усталости цианокобаламином, в то же время они указывают на необходимость обращать особое внимание на наличие косвенных признаков дефицита цианокобаламина (макроцитоз, гиперхромная анемия) у пациентов с патологической усталостью после лакунарных инсультов и при необходимости проводить коррекцию. По другим данным, низкий уровень гемоглобина и высокий уровень провоспалительных цитокинов в остром периоде инсульта является предиктором развития патологической усталости в последствии [173].

По данным некоторых авторов, симптомы астении могут развиваться в рамках побочных эффектов лекарственных средств. Поэтому пациентам, перенесшим инсульт, нежелательно назначать β -адреноблокаторы, особенно неселективные, которые сами могут усугублять патологическую усталость. К препаратам, которые потенциально могут индуцировать патологическую усталость относят также миорелаксанты, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты и др.

Выраженность патологической усталости связана с артериальной гипо- и гипертензией в дневные часы [165]. У пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом и нарушениями глотания потенциальной причиной патологической усталости может быть алиментарная недостаточность. Нарушения сна, в том числе связанные с синдромом апноэ, как правило, приводят к развитию дневной

сонливости, которая может проявляться также быстрой утомляемостью. Исходя из этих данных коррекция анемий, воспалительных процессов, болевых синдромов, контроль артериального давления, адекватная нутритивная поддержка, нормализация сна могут рассматриваться как потенциально эффективные методы коррекции патологической усталости. При этом желательно избегать назначения препаратов, которые сами могут усугублять патологическую усталость. Однако, методы коррекции патологической усталости как таковой, не связанной с соматической патологией или лекарственными препаратами, остаются плохо разработанными [79]. Учитывая высокую частоту постинсультной усталости актуален поиск малозатратных методов ее коррекции, которые могут широко использоваться среди пациентов, перенесших инсульт, и не требуют вовлечения большого числа смежных специалистов.

1.4. Постинсультная апатия.

Апатия во много напоминает патологическую усталость, но выделяется в отдельный синдром [13]. R.S. Marin предложил определение апатии, согласно которому она представляет собой самостоятельный синдром, для которого характерен дефицит целенаправленного поведения, проявляющийся одновременным ослаблением эмоциональных и когнитивных его компонентов [286]. Для выявления апатии предложены диагностические критерии (табл 1.2).

По другому определению, предложенному Levy и Dubois (2006), апатия – это синдром, который характеризуется количественным снижением спонтанного сознательного и целенаправленного поведения. Этот синдром должен развиваться в отсутствии тяжелого соматического неблагополучия и должен быть обратим при внешней стимуляции [208]. Характерной чертой апатии является снижение мотивации [26].

Апатия развивается у 19-55% пациентов, перенесших церебральный инсульт [114,181,214,299]. Значимые различия в результатах исследований обусловлены различиями в их дизайнах, например, в некоторых работах набирали пациентов

определенного возраста, с определенными локализация и в определенные периоды инсультов, использовались различные опросники для выявления апатии.

Одновременное исследование апатии и депрессии после инсульта показало, что апатия – широко распространённый феномен и встречается примерно в 2 раза чаще, чем депрессия, за исключением случаев, когда в исследование набирались пациенты с определенными инсультами, в частности с подкорковыми [218].

Таблица 1.2.

Диагностические критерии апатии (по R.S. Marin в модификации S. Starkstein 2010)

A. Отсутствие мотивации по сравнению с предыдущим уровнем функционирования или относительно его/ее возрастных и культурных норм, оцененное на основании субъективных данных или наблюдения других.

B. Вместе с отсутствием мотивации, наличие, по крайней мере, одного симптома, в каждом из 3 доменов:

1. Ослабление целенаправленного поведения:

- Неспособность произвести усилие.
- Зависимость от других в организации различных видов деятельности.

2. Ослабление целенаправленной умственной деятельности:

- Отсутствие интереса к изучению нового или получению нового жизненного опыта
- Отсутствие интереса к собственным проблемам

3. Ослабление компонентов, сопутствующих целенаправленному поведению:

- Неменяющийся аффект
- Отсутствие эмоциональной реакции на положительные или отрицательные события

C. Симптомы приводят к значимому страданию или нарушению функционирования в социальной, профессиональной или другой важной сфере.

D. Симптомы не обусловлены нарушением сознания или прямым эффектом химических веществ (например, наркотических средств, медикаментов).

В систематическом обзоре L. Саеги и соавт. мета-анализ зарубежных исследований показал, что средняя частота апатии после инсульта составляет 36,3% (95% CI 30,3–42,8). В остром периоде она составила 39,5% (95% CI 28,9–51,1) а в восстановительном периоде – 34,3% (95% CI 27,8–41,4), иными словами показатели частоты в различные периоды инсульта были сопоставимы [114]. Примечательно, что депрессия в тех же популяциях пациентов наблюдалась в 3 раза реже, чем апатия (12,1% (95% CI 8,2–17,3)). Схожие результаты получил J.W. van Dalen и соавт.; по их данным, частота апатии после инсульта составила в среднем 34,6% (95% ДИ 29,5–40,2) [299].

В некоторых работах изучалась динамика апатии после инсульта в течение длительного времени [218,310]. В исследовании, в котором принимали участие люди, ухаживающие за пациентами после инсульта, была проведена оценка апатии после инсульта через 1, 3, 6 и 12 месяцев инсульта [218]. По впечатлению ухаживающих, у 50% пациентов уровень апатии оценивался как низкий, у трети – апатия легкой степени, а тяжелая апатия наблюдалась у 3% пациентов. Выраженность апатии мало изменилась за 1 год наблюдения, лишь у 7% пациентов ее выраженность увеличилась, а еще у 7% - уменьшилась.

В другом исследовании депрессия и апатия развивались независимо друг от друга через 3-6 месяцев после инсульта, а через 15 месяцев эти два феномена в определенной степени накладывались друг на друга [310]. L. Саеги и соавт. (2010) показали, что у 42% пациентов в первые недели после САК отмечались симптомы апатии [112].

Апатия – одно из основных проявлений церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL). Она отмечается примерно у 40% пациентов и развивается независимо от депрессии [262].

Нарушение межнейронных связей в дорсолатеральном и медиальном отделах префронтальной коры – одна из частых причин апатии. По данным J. Bogousslavsky, инсульты в бассейне передней мозговой артерии часто проявляются апатией [103].

Результаты исследования пациентов с инсультами в бассейне передней мозговой артерии показали, что поражение в области префронтальной коры, поясной извилины и средней лобной чаще сопровождаются развитием апатии; при этом риск развития апатии выше при поражении либо обоих полушарий, либо левого полушария [185]. Развитие апатии при CADASIL также связано с поражением префронтальной коры лобных долей [183].

Апатия также может развиваться при поражении таламуса и базальных ганглиев, за счет повреждения корково-подкорковых связей [285]. Апатия часто развивается после инсультов, вовлекающих внутреннюю капсулу, вследствие разобщения связей между бледным шаром, черным веществом и таламусом [285]. Исследование, в которое набирались пациенты с инсультами в области базальных ядер, продемонстрировало, что очаги с вовлечением хвостатого ядра, но не скорлупы приводят к развитию апатии [101]. Это указывало на отсутствие связи между моторной функцией базальных ганглиев и развитием апатии. В другом исследовании, в котором сравнивали апатическую депрессию (по сути – апатию, оцененную с помощью Шкалы оценки апатии) и аффективную депрессию, было показано, что первая была связана с поражением базальных ганглиев, в то время как вторая – с поражением левой лобной доли [162]. Апатия после инсульта может быть связана с поражением определённых областей таламуса, кровоснабжаемых *a. paramedialis* (*dorsomedian* и *intralaminar thalamic nuclei*) [118], а также *a. tuberothalamicus* (передний таламус) [237].

У пациентов с апатией после инсульта отмечается снижение регионарного кровотока в обоих полушариях, а именно в дорсолатеральной области правой лобной доли и левой лобно-височной области. Авторы выявили достоверную обратную корреляционную связь между тяжестью апатии и выраженностью нарушений регионарного церебрального кровотока [244]. Апатия после левополушарных инсультов, по результатам протонной магнитно-резонансной спектроскопии, была связана со значимым снижением отношения NAA/Cr в правой лобной области. Однако некоторые авторы не обнаружили связи между развитием апатии и локализацией очага инсульта [97,107]. Кровоизлияние в

желудочки является фактором риска по развитию апатии в популяции пациентов, перенесших субарахноидальное кровоизлияние [117].

Важная роль в развитии апатии после инсульта отводится хроническим сосудистым изменениям в головном мозге. Развитие апатии после инсульта связано с более выраженным сосудистым поражением белого вещества правой лобной доли, вероятно, связанное с разобщением корково-стриато-таламо-корковой петли [107]. Хроническое поражение сосудов сердца, конечностей и других органов является предиктором развития апатии после инсульта [299]. Это подтверждается результатами исследования N. Segawara и соавт., которое выявило связь между развитием апатии и лодыжечно-плечевым индексом у пожилых людей [288]. По одной из гипотез апатия в остром периоде инсульта связана с очаговым поражением головного мозга, в то время как в восстановительный период апатия больше связана с хроническими сосудистыми изменениями в головном мозге.

Таким образом, апатия после инсульта чаще наблюдается при поражении дорсолатеральной лобной коры, передней поясной извилины, лобного полюса, вентрального отдела хвостатого ядра, переднего и вентрального отделов бледного шара, дорсомедиальных и интраламинарных ядер таламуса и/или связей между ними, в том числе за счет хронических поражений белого вещества. Значимость стороны поражения головного мозга в развитии апатии после инсульта в настоящее время не ясно. Результаты мета-анализа, проведенного L. Caeiro и соавт., продемонстрировали отсутствие связи между латерализацией очага, типом инсульта и апатией [114].

Для диагностики апатии предложены диагностические критерии (табл. 1.2). Для выявления апатии и оценки ее выраженности используют специальные шкалы: в частности, такие как, шкала оценки апатии, шкала апатии, индекс эмоционального поведения, индекс апатии, нейропсихиатрический опросник и т.д. При диагностике апатии важно детально собрать анамнез с привлечением к этому процессу родственников [114,214]. В настоящее время существует лишь

несколько шкал для оценки апатии, которые были переведены на русский язык. Ни одна из них не прошла валидизации в группе пациентов, перенесших инсульт.

Описан ряд факторов риска развития апатии после инсульта. Важным фактором является возраст [107,285], результаты мета-анализа, проведенного L. Saeigo и соавт. показали, что разница в возрасте между пациентами с апатией и без нее была в среднем - 2,74 года [114]. Также факторами риска по развитию апатии является когнитивный дефицит (OR 2.90; 95% ДИ 1,09–7,72) [107,113,270,285], депрессия (OR 2.29; 95% ДИ 1,41–3,72) [113,285], снижение активности в повседневной жизни [162,285], а также низкий балл по шкале исходов, например, Рэнкина [60,162]. Апатия чаще развивается в позднем восстановительном периоде инсульта, чем в раннем восстановительном периоде [97].

Пациенты даже с незначительной ПИА хуже поддаются реабилитационному лечению [218]. Наличие апатии ухудшает физические возможности и функциональную независимость пациентов в исходе реабилитации [270]. Отмечено, что апатия может оказывать более выраженное влияние на процесс восстановления после инсульта, чем депрессия [162].

В настоящее время предложено ограниченное число методов лечения ПИА. Robinson и соавт. провели 12-недельное двойное слепое рандомизированное исследование эффективности нефирацетама для лечения апатии у больных с постинсультной депрессией [265]. Результаты исследования показали, что нефирацетам в дозе 900 мг в сутки значительно снижал уровень апатии по сравнению с нефирацетамом в дозе 600 мг или плацебо. Уровень депрессии при применении нефирацетама не изменился. Whyte и соавт. исследовали эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы – донепезила и галантамина в восстановительном лечении больных с инсультом [316]. По результатам исследования донепезил уменьшил уровень апатии по шкале функциональной независимости (FIM) на 14 пунктов.

В литературе описаны единичные случаи применения психостимулятора – метилфенидата и агониста D₂-рецепторов – ропинирол для коррекции ПИА

связанной с ишемическим поражением базальных ганглиев [193,283,307]. Оба препарата значительно уменьшили выраженность апатии. Эффект препаратов сопровождался улучшением кровотока в префронтальной коре и базальных ганглиях по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [283].

В настоящее время получены данные об относительной эффективности музыкотерапии, когнитивной реабилитации и некоторых психостимуляторов в лечении апатии при приобретенных заболеваниях головного мозга [199]. Лечение постинсультной апатии остается по сути неразработанным.

Апатия является частым последствием ОНМК. Она развивается при поражении префронтальной коры, базальных ганглиев и таламуса. ПИА оказывает выраженное влияние на результаты восстановительного лечения. В отечественной практике ПИА уделяется недостаточное внимание, что связано с отсутствием валидизированных шкал для ее оценки. Все основные данные, приведенные выше – получены в зарубежных исследованиях, за небольшим исключением.

1.5. Тревожные расстройства после инсульта. Посттравматическое стрессовое расстройство после инсульта.

Симптомы повышенной тревожности широко распространены среди пациентов после инсульта [109]. По данным систематического обзора С.А. Campbell Burton и соавт. (проанализированы данные от 39 когорт, общее число пациентов - 4706), частота генерализованного тревожного расстройства (ГТР) после инсульта составляет около 24% и сохраняется на уровне 18% в течение 5 лет. Выраженность ГТР после инсульта коррелирует с тяжестью депрессии. Его развитие снижает качество жизни пациентов [196].

Генерализованное тревожное расстройство после инсульта исследовалось и в РФ [68-69]. По данным В.И. Скворцовой и соавт., у 71,2% из 198 пациентов после первого инсульта отмечались аффективные расстройства - депрессия, ГТР, фобии [70]. Развитие ГТР после инсульта было связано с молодым возрастом, а фобий –

с принадлежностью к женскому полу и наследственной предрасположенностью [68-70]. Анализ коррелятов ГТР после инсульта продемонстрировал самостоятельность названного синдрома от других аффективных расстройств. В отличие от постинсультной депрессии ГТР чаще развивается у пациентов с нетяжелыми инсультами [68-70].

Лечение ГТР после инсульта проводится по общим принципам и подразумевает назначение антидепрессантов, анксиолитиков и проведение когнитивно-поведенческой терапии [68]. Однако эффективность данных методов в коррекции ГТР именно после инсульта не исследовалась.

Посттравматическое стрессовое расстройство в отличие от ГТР получило значительно меньше внимания исследователей. В настоящее время существует ограниченное число работ по данной проблеме. Все они выполнены зарубежом.

Посттравматическое стрессовое расстройство – это тяжёлое психическое состояние, которое возникает в результате единичной или повторяющихся психотравмирующих ситуаций, как, например, участие в военных действиях, тяжёлая физическая травма, болезнь, сексуальное насилие, либо угроза смерти [44]. Наиболее часто ПТСР наблюдается у людей, подвергшихся экстремальным воздействиям [81]. Важными свойствами стрессора, приводящего к развитию ПТСР, является неожиданность, быстрота, а также длительность, такой стресс сопровождается чувством страха, ужаса и беспомощностью. Такие характеристики могут быть присущи некоторым заболеваниям [68]. В частности, ОНМК начинаются неожиданно, развиваются стремительно, приводя к развитию неврологического дефицита, они вызывают чувство страха и беспомощности, таким образом, в некоторых случаях приводя к развитию ПТСР [141]. Эти черты особенно присущи для развития субарахноидального кровоизлияния (САК).

Посттравматическое стрессовое расстройство наблюдается у 3-37 % пациентов, перенесших инсульт, по данным зарубежных авторов [247]. Такой разброс в результатах связан с дизайном исследований. В тех работах, в которых для оценки ПТСР использовались критерии DSM-IV, выявляли истинное число пациентов с этим заболеванием, в то время как использование специальных

опросников приводило к гипердиагностике. Набор пациентов через длительное время после инсульта или исключение из исследования пациентов после САК приводило к занижению частоты ПТСП после инсульта.

После САК ПТСП развивается значительно чаще, чем после других типов инсультов – в 18-37% случаев. Для САК характерно резкое начало с громкоподобной головной боли, нарушения сознания, с точки зрения демографии – этот тип инсульта развивается у молодых людей. Все это предрасполагает к развитию ПТСП. Частота ПТСП после диссекции магистральных артерий головы с/без развития острого нарушения мозгового кровообращения достигает 45 %, что связано с теми же факторами, что и развитие ПТСП после САК [247].

По данным мета-анализа D. Edmondson и соавт. (проанализированы результаты 9 работ), средневзвешенная частота ПТСП после острых нарушений мозгового кровообращения составила около 13% (95% ДИ, 11%–16%); в течение первого года - 23% (95% ДИ, 16%–33%), а затем – 11% (95% ДИ, 8%–14%) [140]. Таким образом, ПТСП после инсульта развивается значительно чаще, чем в целом в популяции (средняя частота 1%) [140], однако его частота близка к таковой после острого инфаркта миокарда [140].

Результаты лонгитюдных исследований указывают на то, что со временем частота ПТСП снижается примерно вдвое [276,306], что согласуется с данными приведенного выше мета-анализа. Частота ПТСП снижается со временем, с максимальными значениями в остром и раннем восстановительном периодах инсульта [226]. В то же время высокая частота ПТСП после САК сохраняется в течение длительного времени [239].

Факторами риска по развитию ПТСП являются женский пол [108,144], молодой возраст [145,269,274], повторные инсульты [226], заболевания психической сферы в прошлом [167]. Данные по связи между неврологическим дефицитом и развитием ПТСП – неоднозначны [108,306].

Результаты нескольких исследований показали отсутствие связи между локализацией очага и развитием ПТСП [108,226]. Другими словами, вероятно, развитие ПТСП после инсульта связано с психологическим стрессом, которым

сопровождается развитие последнего, а не очаговым поражением головного мозга как таковым. Однако в то же время этиология и тип инсульта могут играть определенную роль в развитии ПТСР. Как было показано выше, частота данного заболевания выше среди пациентов после САК и инсультов, связанных с диссекцией магистральных артерий головы [282].

Что касается психологических механизмов развития ПТСР, они связаны со страхом повторения инсульта у пациента и избранием нерациональной стратегии преодоления стресса [240]. Особенно чётко эти связи были показаны на примере пациентов после САК [240]. В частности, по результатам одной работы пассивная стратегия преодоления стресса является предиктором развития ПТСР через 3 года после перенесенного САК [305]. Более того, до четверти родственников пациентов, перенесших САК, страдают от ПТСР, что в свою очередь связано с неправильно выбранной стратегией преодоления стресса [238]. Было показано, что при развитии ПТСР после САК важное значение имеют события, произошедшие с пациентом непосредственно после иктуса: осознания глобальных изменений в жизни, связанных с произошедшим САК, предчувствие долгосрочных последствий, осознания того, что мог случиться летальный исход, амнезия событий, случившихся во время развития САК, и впечатления, полученные во время возвращения ясного сознания (после утери) [99].

Посттравматическое стрессовое расстройство тесно связано с другими пограничными состояниями, часто развивающимися после инсульта. Речь идет о депрессии, повышенном уровне тревоги [203,205,207,216], сниженном психологическом благополучии [216], отрицательной когнитивной оценке перенесенного инсульта [108,226,240,274], негативном аффекте [226], повышенной эмоциональности [145] и алекситимии [306].

Эти результаты легко объясняются в свете психологической природы ПТСР. Связь ПТСР и повышенной тревоги объясняется тем, что одним из ведущих проявлений ПТСР является тревога и ее повышенный уровень является одним из диагностических критериев последнего. Связь между ПТСР и депрессией также легко объясняется психологическими механизмами развития

этих заболеваний [136]. В частности, они оба развиваются в рамках реакции на стресс, связанный с развитием инсульта, оба феномена тесно связаны с тревогой. Повышение риска развития ПТСР при отрицательной когнитивной оценке инсульта подтверждает реактивную природу ПТСР после инсульта.

Важно отметить, что ПТСР отрицательно влияет на исходы инсульта. В частности, оно ухудшает дальнейшее качество жизни и [239,269] и функциональные исходы [239]. Для пациентов с ПТСР после САК характерны астенические расстройства (59%), диссомнии (45%) и когнитивный дефицит (33%) [239].

Уровень комплаентности к приёму препаратов для вторичной профилактики инсульта был значительно ниже у пациентов, перенесших инсульт и страдавших ПТСР, по сравнению с теми, у кого не было признаков ПТСР (67% vs. 35%, $p=0,001$). Наличие ПТСР в 3 раза снижало комплаентность у пациентов после инсульта [196]. Более детальный анализ причин снижения комплаентности показал, что в ее основе лежат сомнения пациентов в необходимости данных препаратов и их заявленной эффективности [196]. Исследования пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) показали, что наличие ПТСР повышает риск повторного ОКС примерно в 2 раза [139]. Влияние ПТСР на риск повторного ОНМК пока неясно.

Для диагностики ПТСР используются специальные опросники, а также непосредственно критерии DSM-IV [47,48]. Использование последних врачом-психиатром (психотерапевтом) является золотым стандартом диагностики ПТСР.

Наибольшую популярность имеют следующие опросники – Шкала оценки влияния травматического события (ШОВТС), Пенсильванский опросник для ПТСР; Контрольный список симптомов ПТСР - PCL [164,170,308]. Использование опросников не требует квалификации врача-психиатра, однако результаты, полученные при их использовании, отличаются низкой специфичностью и высокой долей ложноположительных результатов.

Коррекция ПТСР после инсульта включает в себя фармакотерапию и психотерапию. Из лекарственных средств используются антидепрессанты, в

частности из группы СИОЗС, а также анксиолитики, в наиболее тяжелых случаях - нейрорептики. Из психотерапевтических методов наиболее часто используются методы когнитивно-поведенческой терапии [178]. В коррекции ПТСР важную роль играет оценка выбранной пациентом копинг-стратегии. Поддержка со стороны близких и родственников помогает в лечении ПТСР [150].

Комплексное психотерапевтическое вмешательство в сочетании с когнитивной реабилитацией продемонстрировали значимый положительный эффект в отношении психологического благополучия (включая симптомы посттравматического стресса) пациентов, перенесших САК, по данным наблюдения, проведенного в Госпитале Сэлфорда в Великобритании [177,295].

Таким образом, ПТСР – распространенное осложнение среди пациентов, перенесших церебральный инсульт. Однако имеющие в настоящее время данные по факторам, предрасполагающим к развитию ПТСР после инсульта – противоречивы. Также мало изучена взаимосвязь между ПТСР и другими парадепрессивными синдромами после инсульта.

В целом, для успешного лечения и реабилитации пациентов после инсульта необходимо своевременное выявление психоневрологических расстройств и их коррекция. Достижение данной цели возможно только при знании клинко-патогенетических отношений при этих расстройствах и выделении групп риска по их развитию.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Общая характеристика материалов и методов исследования.

Основные этапы исследования представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1.

Основные этапы исследования.

Этап	Цель	Методы
I этап	Исследование частоты и коррелятов делирия в остром периоде инсульта.	<ul style="list-style-type: none"> - Диагностика делирия по DSM-IV и шкалам - Сбор анамнестических данных, - Оценка неврологической симптоматики (NIHSS, mRs, рефлексы орального автоматизма), - Оценка лабораторных маркеров воспаления и нарушений метаболизма, - Оценка острых (шкала ASPECTS) и хронических структурных изменений головного мозга по данным КТ.
II этап	Исследование частоты и коррелятов депрессии, патологической усталости, апатии, ПТСР в раннем восстановительном периоде инсульта ⁴ .	<ul style="list-style-type: none"> - Клиническая (DSM-IV) и психометрическая диагностика названных состояний, - Оценка неврологической симптоматики (NIHSS, mRs, боли по ВАШ), - Оценка физической активности до инсульта по PASE, - Оценки копинг-стратегий по тесту Э. Хайма, оценка катастрофизации по одноименной шкале, - Исследование когнитивных функций по MoCA, - Оценка лабораторных маркеров воспаления и метаболических нарушений, - Оценка острых и хронических структурных изменений головного мозга по данным КТ.
III этап	Перевод, адаптация и оценка диагностических инструментов.	<ul style="list-style-type: none"> - Шкалы МОСС-ОРИТ, 4-АТ, ШОУ, ШОА, ГШОУ, ИАШОД-10. - Сравнительный анализ MoCA, MMSE, теста рисования часов при утомляемости.
IV этап	Исследование методов профилактики делирия и реабилитации при патологической усталости.	<ul style="list-style-type: none"> - Программа профилактики делирия в остром периоде инсульта - Обучение в рамках комплексной реабилитации пациентов с патологической усталостью

⁴ - отдельно исследовалась депрессия у пациентов с афазией и психоневрологические расстройства после САК.

Исследование проводилось с 2009 по 2015 годы на базе Центров неврологии и восстановительной медицины и ранней нейрореабилитации ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова (г. Уфа). В целом работа основана на данных, полученных в ходе обследования 642 пациента (304 женщин и 338 мужчин), в возрасте от 18 до 89 лет, в различных периодах церебрального инсульта.

Критерии включения отличались для различных этапов работы. На этапе I в исследование включались пациенты с церебральным инсультом, поступившие в стационар в течение первых 72 часов после начала заболевания. На этапе II в работу включались пациенты через 4 недели (+/- 1 неделя) после инсульта, а при исследовании ПТСР – через 1-6 месяцев после инсульта. При исследовании постинсультной депрессии у пациентов с афазией, в работу включались пациенты в течение первых 6 месяцев после инсульта с тяжелыми и среднетяжелыми нарушениями речи, которые препятствовали продуктивному контакту.

На IV этапе, при исследовании эффективности реабилитации при патологической усталости после инсульта в работу включались пациенты с показателями по Шкале оценки усталости (ШОУ) 22 балла и более через 4 недели (+/- 1 неделя) после инсульта. При исследовании эффективности методов профилактики делирия после инсульта включались пациенты с инсультом, поступившие в стационар в течение 72 часов, и находившиеся на лечении в палате интенсивной терапии.

Критерии исключения были следующие:

- диагноз транзиторной ишемической атаки,
- тяжелые нарушения сознания (кома и сопор) для первого этапа исследования, и любое нарушение сознания для второго этапа исследования,
- тяжелые нарушения речи, препятствующие речевому контакту с больным, за исключением фрагмента работы, посвященного депрессии у пациентов с постинсультной афазией,

- выраженные хронические психические расстройства (в первую очередь эндогенные заболевания, тяжелые неврозы, деменция, развившаяся до инсульта) в анамнезе.

В основную группу не включались пациенты с субарахноидальными/субдуральными кровоизлияниями без образования внутримозговой гематомы, но на II этапе работы пациенты с субарахноидальными кровоизлияниями включались в отдельную подгруппу.

Все пациенты, находившиеся в ясном сознании, были осведомлены о сути исследования и дали информированное согласие на участие в нем. В случаях, когда тяжесть состояния не позволяла вступить в контакт с пациентом, информированное согласие получали от ближайших родственников. Диагноз церебрального инсульта устанавливался в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения и подтверждался результатами нативного КТ головного мозга.

Для уточнения подтипа инсульта все пациенты проходили электрокардиографическое исследование, эхокардиографическое исследование, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи, при наличии показаний – ангиографическое исследование экстра- и интракраниальных сосудов с помощью КТ, МРТ или субтракционной цифровой церебральной ангиографии, а также полный спектр клинико-лабораторных исследований. При наличии показаний пациенты были консультированы смежными специалистами, проходили стандартное нейропсихологическое исследование. Работа была одобрена этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 25 от 19.10.2009 года).

2.2. Исследование клинико-демографических показателей пациентов.

I этап.

Основные характеристики пациентов, набранных на I этапе работы, посвященном изучению делирия, представлены в таблице 2.2. В целом было обследовано 169 человек в остром периоде инсульта. Сначала было набрано 96

человек без возрастных ограничений (основная группа) и проанализированы их данные, затем дополнительно обследовано еще 73 пациента в возрасте 65 лет и старше. Разница в возрасте между пациентами двух групп была относительно небольшой, и составила около 4 лет. Однако, учитывая, что пациенты в эти группы набирались по разным критериям включения, полученные данные анализировались отдельно.

Таблица 2.2.

Основные характеристики пациентов, набранных на I этапе работы.

Параметры	Основная группа	Пожилые пациенты
Пол (м/ж) (%)	50/46 (52/48)	21/52 (29/71)
Возраст, лет	70 (65-72)	74 (69-78)
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	8 (5-12,75)	10 (6-13,75)
Функциональные возможности по mRS, баллы	3 (2-4)	4 (3-5)
Сосудистая система (правая/левая каротидная/вертебробазиллярная), пациенты (%)	34/40/22 (35/42/23)	42/18/13 (58/24/18)
Повторные инсульты, пациенты (%)	20 (21)	20 (27,5)
Тип инсульта (ишемический/геморрагический), пациенты (%)	87/9 (90/10)	69/4 (94,5/5,5)

На данном этапе работы пациенты исследовались на предмет наличия у них признаков делирия в течение часа после поступления, если они поступали в течение рабочего дня, или утром следующего дня, если они поступали после завершения рабочего дня. Осмотр проводился дважды, с перерывом около 10-12 часов, или раньше - при ухудшении состояния. Диагноз делирия устанавливался в соответствии с критериями DSM-IV [93]. Параллельно с диагностическими критериями DSM – IV наличие делирия оценивалось с помощью переведенных и адаптированных психометрических инструментов (см. ниже, этап III).

У пациентов регистрировались тип (ишемический или геморрагический по результатам КТ головного мозга), сосудистая система (правая, левая каротидная, вертебробазиллярная - по клиническим данным, при необходимости подтвержденным КТ головного мозга) и повторность (первые/повторные по данным анамнеза) инсультов. Тяжесть инсульта оценивалась по шкале

Национальных институтов здоровья США (NIHSS), степень функциональных нарушений – по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Выраженность неврологических симптомов оценивалась по данным шкалы NIHSS (уровень сознания, ответы на вопросы, выполнение команд, глазодвигательные реакции, зрение, парез лицевой мускулатуры, движения в конечностях, атаксия в конечностях, чувствительность, речевая функция, дизартария, игнорирование). Патологический подтип ишемических инсультов оценивался по патогенетической классификации ишемических инсультов TOAST. Выделяли 5 подтипов: вследствие атеросклероза крупных артерий (атеротромбоэмболический), кардиоэмболический, вследствие окклюзии мелкого сосуда (лакунарный), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии.

Регистрировалось наличие у пациента аксиальных рефлексов (хоботковый, назолабиальный, ладонно-подбородочный, хватательный), потребность в уретральном катетере, развитие лихорадки (температура тела более 37° С), а также анамнестические данные (наличие гипертонической болезни, ишемической болезни сердца с/без инфаркта миокарда в анамнезе, сахарного диабета, значимых нарушений зрения или слуха, требующих коррекции, злоупотребления алкоголем). Пациент считался злоупотребляющим алкоголем, если по сведениям, полученным от самого пациента или его родственников, он(она) каждый день употреблял(а) более 3 стандартных доз алкоголя, эквивалентных 10 г чистого этилового спирта.

II этап.

На II этапе работы исследовались патологическая усталость, апатия, депрессия и ПТСР в течение раннего восстановительного периода церебрального инсульта. В основной группе (n=227) исследовалась связь между демографическими данными, клинико-патогенетическими характеристиками инсультов, выраженностью хронических изменений головного мозга по КТ и патологической усталостью, апатией, депрессией. В меньшей подгруппе пациентов (n=120) более детально исследовалась связь между патологической

усталостью, апатией и депрессией с одной стороны и хроническими изменениями в определенных долях головного мозга, биохимическими, иммунологическими, гормональными показателями, болевыми синдромами, уровнем катастрофизации, базовым уровнем физической активности до инсульта, соматическими заболеваниями в фазе декомпенсации и приемом миорелаксантов с другой.

Таблица 2.3.

Основные характеристики пациентов, набранных на II этапе работы.

Параметры	Основная группа n=227	Вторая подгруппа n=120	Группа ПТСР n=93
Пол (м/ж)	140/87 (62/38%)	74/46 (61,7/38,3%)	41/52 (45/55%)
Возраст, лет	65 (55-73)	71 (63-79)	58 (52-61)
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	2 (0-3)	2 (1-3,75)	2 (2-4)
Функциональные возможности по mRS, баллы	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1-2)
Сосудистая система (правая/левая каротидная/вертебробазилярная), пациенты, %	83/80/64 (36,5/35,5/28%)	51/43/26 (35,8/42,8/21,7)	46/34/13 (49,5/36,5/14%)
Повторные инсульты (анамнестически), пациенты, (%)	34 (15%)	23 (19%)	27 (28%)
Тип инсульта (ишемический/геморрагический), пациенты, (%)	194/33 (85,5/14,5%)	108/13 (90/10%)	67/26 (72/28%)
Когнитивный статус по MoCA, баллы	23 (20-25)	27,5 (25-29)	23 (20,5-24)
Депрессия по HADS-D, баллы	4 (2-8)	5 (2,25-9)	7 (4-10)
Тревога по HADS-A, баллы	6 (3-9)	6 (3-9)	5 (2-8)
Патологическая усталость по ШОУ, баллы	24 (17-32)	23 (18-29)	24 (15-32,5)
Усталость до инсульта по ВАШ, баллы	3 (2-5)	3 (2,25-5)	-

Посттравматическое стрессовое расстройство исследовалось в отдельной группе пациентов (n=93). Основные характеристики пациентов, набранных на втором этапе исследования представлены в таблице 2.3.

Для выявления патологической усталости использовалось клиническое определение патологической усталости после инсульта, для чего проводилось структурированное интервью, примерно следующего содержания [211]:

Вопросы:

1. В течение последнего месяца было ли у Вас ощущение усталости, нехватки энергии, и повышенной потребности в отдыхе каждый день или почти каждый день?
 - 1.1. Вы сможете своими словами описать Вашу усталость?
 - 1.2. Она больше напоминает сонливость или нехватку энергии?
 - 1.3. За последний месяц сколько по времени вы испытывали усталость?
 - 1.4. Как долго по времени в течение дня Вы испытываете усталость?
2. По Вашим ощущениям усталость представляет проблему для Вас?
3. Есть ли еще что-то в Вашей усталости, что, по Вашему мнению, важно?

Для того, чтобы пациент отвечал критериям клинического определения было необходимо, чтоб ответ на вопрос 1 был «Да». Далее необходимо, чтобы пациент описал усталость как нехватку энергии или повышенную потребность в отдыхе, нежели чем как скуку, сонливость или отсутствие мотивации. Усталость должна присутствовать не менее 2 недель за прошедший месяц. Усталость должна иметь место не менее 50% времени в течение дня. Усталость должна восприниматься как проблема и влиять на повседневную активность (в том числе отдых – чтение, просмотр телевизионных программ, также может влиять или нет на занятия лечебной физической культурой). Ответ на последний вопрос не оценивается, но дает возможность точнее оценить проявления усталости, а также другие детали.

Тяжесть патологической усталости оценивалась по ШОУ [228]. Данный опросник состоит из 10 вопросов; из них 5 вопросов по психической и 5 по физической усталости. Однако этот опросник является одомерным, т.е. оценивает усталость в целом. На каждый вопрос предлагается 5 вариантов ответов по шкале

Likert (от 1(5) - никогда до 5(1) - всегда). Результаты опросника подсчитываются суммированием баллов, при этом в пп. 4 и 10 баллы начисляются в обратном порядке - от 5 до 1. Значения по опроснику могут колебаться от 10 до 0 баллов. Чем выше балл, тем выше степень усталости. При показателе 22 балла и выше можно говорить о наличии у пациента синдрома патологической усталости. При оценке патологической усталости после инсульта англоязычный вариант ШОУ показал хорошие психометрические свойства, которые превосходили таковые схожих опросников [211].

Для оценки апатии использовались диагностические критерии, предложенные R.S. Marin в редакции S. Starkstein, приведенные выше (табл. 1.2). Для оценки тяжести апатии использовалась Шкала оценки апатии. Она состояла из 14 вопросов, каждый из которых оценивался по 4-балльной шкале (от 0 до 3). Максимальное значение - 42 балла и пограничное значение - 14 баллов. Данная шкала создана S. Starkstein, в соответствии с диагностическими критериями апатии и является наиболее широко используемой именно для диагностики апатии после инсульта [113, 285].

Депрессия диагностировалась у пациентов с помощью критериев DSM-IV врачом-психиатром, выраженность симптомов депрессии оценивалась по подшкале депрессии Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (HADS) с максимальным баллом 21 и пограничным баллом – 7, соответственно.

Дополнительно оценивались тревога по соответствующей подшкале HADS и дневная сонливость по Шкале дневной сонливости Erworth. Степень когнитивных нарушений оценивалась по результатам Монреальской шкалы когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) - по общему баллу (максимум 30 баллов, в норме не менее 25 баллов), и по отдельным категориям. В частности, оценивались «Исполнительные и зрительно-конструктивные навыки» (максимум - 5 баллов), «Называние» (3 балла), «Память» (6 баллов), «Внимание» (6 баллов), «Речь» (2 балла), «Абстракция» (2 балла), «Ориентация» (6 баллов) [256]. Шкала MoCA была выбрана как альтернатива ранее широко используемой Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE, Mini-Mental State Examination), так

как она позволяет выявить не только выраженные, но и умеренные когнитивные нарушения. Ее использование занимает не более 10 минут, что незначительно дольше, чем при использовании MMSE [256]. Валидность MoCA, MMSE и теста рисования часов для оценки когнитивного дефицита у пациентов с патологической утомляемостью исследовалась на втором этапе работы.

Регистрировалось наличие болей в течение последней недели и их средняя выраженность за этот период, которая оценивалась по 10-балльной ВАШ. По локализации боли подразделялись на боли в нижних конечностях, верхних конечностях, боли в позвоночнике – в шейном, грудном, пояснично-крестцовом отделах, в нескольких отделах, головные боли – головные боли напряжения, мигрень (по классификации International Headache Society II пересмотра), другие головные боли и прочие болевые синдромы.

Катастрофизация оценивалась с помощью модифицированного опросника катастрофизации боли – основного психометрического инструмента для оценки данного феномена, в котором была произведена замена термина боль на усталость [289]. Такая практика широко применялась при изучении катастрофизации усталости при других неврологических (например, рассеянный склероз) и соматических (например, фибромиалгия) заболеваниях, и полностью себя оправдала [210]. Текст опросника приведен в приложении.

Для исследования уровня физической активности до инсульта была использована русскоязычная версия опросника «Шкала физической активности для пожилых» (Physical Activity Scale for the Elderly, PASE) [134]. Она состояла из вопросов, оценивающих различные виды физической активности (сидячие виды деятельности, легкие виды спорта и активный отдых, спорт связанный с умеренными и выраженными физическими нагрузками, работа по дому, работа на улице, уход за другими, профессиональная деятельность) в течение 4 недель до инсульта.

Характеристики инсультов, тяжесть неврологического дефицита и ограничение функциональных возможностей оценивались также, как и на I этапе работы, с использованием шкал NIHSS, mRs. Степень восстановления

неврологического дефицита оценивалась по разнице значений, полученных по шкалам NIHSS и mRs при поступлении (острейший период) и момент оценки психоневрологических расстройств. Единичные случаи усугубления неврологического дефицита во время пребывания в стационаре (повторный инсульта, геморрагическая трансформация, инсульт в ходу) – были исключены из анализа.

Ретроспективно оценивалось наличие жалоб на значимую усталость в течение примерно 4 недель до инсульта по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), 0 – нет усталости, 10 – максимально возможная.

О наличии некомпенсированной соматической патологии судили по клинико-anamnestическим данным, полученным от пациента во время беседы, а также после анализа результатов лабораторных (клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, анализ на С-реактивный белок) и инструментальных (электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки и других методов, выполненных при наличии показаний) методов обследования и ознакомления с заключениями профильных специалистов-консультантов.

Оценка внимания проводилась на подгруппе пациентов из 30 человек без выраженного неврологического дефицита (способных передвигаться самостоятельно и свободно использовать правую руку), у 28 из которых был ишемический инсульт, 2 – геморрагический; 18 мужчин и 12 женщин, медиана возраста 53 (48,5-57,5) лет, с инсультами в левой каротидной системе – 8 человек, в правой каротидной системе 12, в ВБС – 10, медиана тяжести инсульта по NIHSS – 1 (0-2) балл, выраженности инвалидизации по mRs – 1 (1-1,5) балла. Для оценки внимания у пациентов после инсульта использовался тест нейрональных сетей внимания (Attentional Network Test – ANT) [258]. С помощью этой методики оценивались три формы внимания: бдительность, ориентировка, исполнительный контроль. Для проведения теста использовался персональный компьютер с величиной экрана 16 дюймов.

Во время проведения теста на экране персонального компьютера появлялось 5 горизонтальных стрелок, которые могли быть направлены в определенную сторону. Пациент должен нажать на кнопку, указывающую на направление, которое соответствует направлению средней стрелки. Боковые стрелки, располагающиеся по две стороны от центральной, играли роль отвлекающих моментов. Они могли быть направлены в ту же сторону, что и центральная (совпадающий вариант), в другую сторону (несовпадающий вариант), или могли не иметь стрелок на концах – (нейтральный вариант) (рис 2.1). В случаях, когда направление центральной и боковых стрелок не совпадало считалось что для выполнения задания необходима сохранность исполнительных функций [258,263].

Бдительность и ориентировка оценивались с помощью принципа ключевого сигнала. Пациент должен был смотреть на маленький крест в центре экрана и также нажимать кнопку, соответствующую направлению стрелки, которая появлялась либо выше, либо ниже крестика. Предполагается, что пациент должен переориентировать свое внимание каждый раз, чтобы правильно выполнить задание. Ключевой сигнал в виде звездочки мог появиться (условие с ключевым сигналом) и не появиться (условие без ключевого сигнала) перед появлением стрелок. Появление ключевого сигнала перед появлением стрелок повышало *бдительность* пациента в отношении появления стрелок в этом месте. Ключевые сигналы могли появиться в центральном положении (совпадая с расположением крестика – центральный ключевой сигнал), над или под крестиком (пространственный ключевой сигнал), или одновременно над и под крестиком (двойной ключевой сигнал). Появление пространственного ключа, но не центрального или двойного, точно предсказывало место появления стрелок (рис. 2.1) [143,258,263].



Рис. 2.1. Возможные условия в тесте ANT.

Значения по таким формам внимания, как бдительность, ориентировка и исполнительный контроль вычислялись автоматически, по формулам, перечисленным ниже. Время реакции (ВР) и процент правильных ответов (обозначенная как точность) также рассчитывались автоматически [228].

Бдительность = ВР (без ключевого сигнал) – ВР (с двойным ключевым сигналом), нормативный показатель 47 ± 18 мс.

Ориентировка = ВР (центральный ключевой сигнал) - ВР (пространственный ключевой сигнал), нормативный показатель 51 ± 21 мс.

Исполнительный контроль = ВР (инконгруэнтное условие) – ВР (конгруэнтное условие), нормативный показатель 84 ± 25 мс.

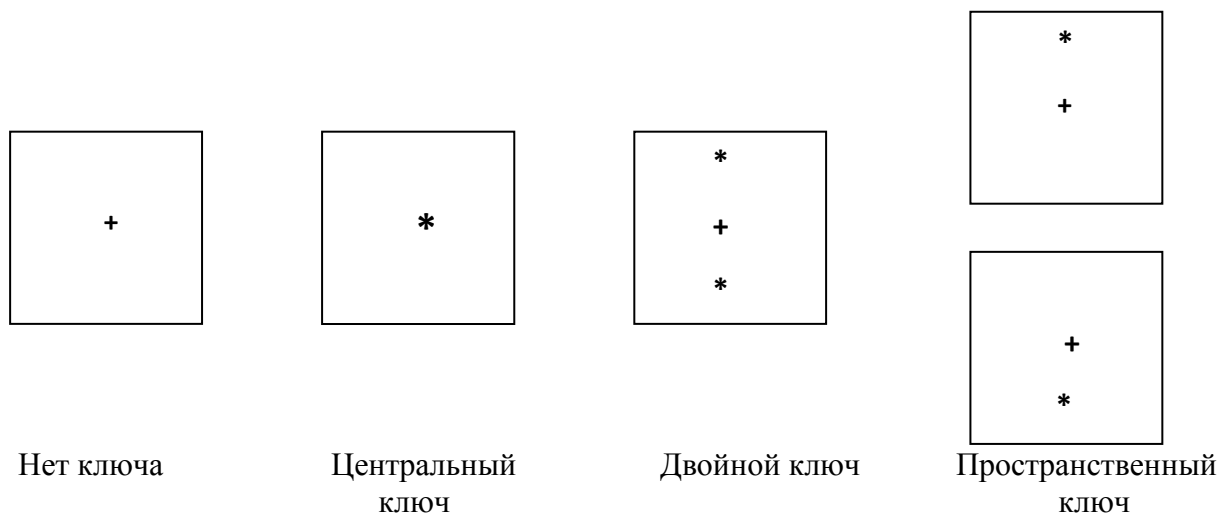


рис. 2.2. **Четыре варианта ключа в тесте ANT.**

Во время проведения теста пациент и исследователь находились наедине в хорошо освещенной комнате. Пациенту сначала разъяснялись правила выполнения теста и давалась возможность выполнить пробный тест без регистрации результатов. В случае, если пробный тест выполнялся пациентом успешно, ему предлагалось выполнить тест, который состоял из 3 сеансов с перерывами. Длительность каждого сеанса составляла по 5 мин каждый. Пациент имел возможность отдохнуть между сеансами теста или отказаться от дальнейшего выполнения теста. В анализ включались только данные тех пациентов, кто завершил все испытание.

Отдельно оценивали выраженность симптомов патологической усталости, апатии, тревоги, депрессии и ПТСР в группе пациентов после САК. Было набрано 48 пациентов в течение 1 месяца +/- 1 неделя после САК. В выборке незначительно преобладали женщины, средний возраст пациентов составил около 30 лет, выраженность неврологического дефицита была незначительной. Тяжесть САК по шкале Hunt&Hess на момент поступления (по медицинской документации) чаще всего была около 2 (умеренная - тяжелая головная боль, ригидность затылочных мышц, отсутствие неврологического дефицита, за исключением признаков поражения краниальных нервов). Всем пациентам была проведена КТ головного мозга для верификации диагноза и церебральная субтракционная цифровая ангиография для выявления причин САК. Аневризмы были выявлены у 36 (75%) пациентов. Четыре пациента были опрошены после проведения им эндоваскулярной эмболизации аневризм. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 2.4.

Таблица 2.4.

Основные характеристики пациентов после САК, набранных на II этапе работы.

Характеристика	Показатель
Пол (м/ж), пациенты (%)	21/27 (44/56)
Возраст, лет	29,5 (25,25-35,75)
Тяжесть САК по шкале Hunt&Hess, баллы	2 (1-2)
Неврологический дефицит по NIHSS, баллы	2 (0-3)
Инвалидизация по mRs, баллы	0 (0-1)

В данной группе также оценивались стратегии преодоления стресса, которые избирали пациенты по тесту Э. Хайма. Пациенты подразделялись на 2 группы: тех, кто использовал продуктивные и относительно продуктивные стратегии и тех, кто использовал непродуктивные стратегии.

Патологическая утомляемость исследовалась в подгруппе пациентов из 66 человек: 26 женщин и 40 мужчин, медиана возраста 69 (62-79) лет, 61 – ишемические инсульты и 5 – геморрагические, у 29 пациентов – в правой

каротидной системе, у 21 – в левой каротидной, 16 – в вертебробазилярной. Патологическая утомляемость оценивалась с помощью опросника «Голландская шкала оценки утомляемости» (ГШОУ, Dutch scale for exertional fatigue). Вместе с тем объективно когнитивная утомляемость оценивалась по результатам стандартной пробы Шульте, а физическая утомляемость – по пробе с ходьбой на 10 м. Выраженность патологической утомляемости оценивалась по времени, затраченному на пробу с ходьбой на 10 м и количество ошибок в пробе Шульте. Когнитивные функции также оценивались с использованием МоСА, MMSE и теста рисования часов.

Оценивались суточные колебания выраженности патологической усталости и утомляемости. Пациенту выдавались бланки, где они делали отметку о выраженности чувства усталости по 10-ти балльной ВАШ утром перед завтраком и вечером перед сном.

Особенности ПТСР после инсульта исследовались в отдельной группе из 93 пациентов (табл. 2.3). Данная подгруппа была представлена пациентами с нетяжелыми, преимущественно ишемическими инсультами, чаще в каротидной системе.

Выраженность симптомов ПТСР оценивалась с помощью Шкалы оценки влияния травматического события (ШОВТС), которая состояла из 3 подшкал: «Вторжение», «Избегание» и «Физиологическая возбудимость». Симптомы посттравматического стресса считались значимыми, если пациент набирал 30 баллов и более по ШОВТС в целом. Пациенты со значимыми симптомами посттравматического стресса по ШОВТС также проходили структурированное клиническое интервью у психотерапевта для диагностики ПТСР по критериям DSM-IV [93].

Особенности ночного сна в данной подгруппе оценивались по Питтсбургскому опроснику для определения индекса качества сна (PSQI), вычислялся интегральный показатель, а также показатели «Субъективное качество сна», «Латентный период засыпания», «Продолжительность сна», «Эффективность сна», «Нарушение сна», «Использование снотворных средств»,

«Дисфункция в дневное время». В данной подгруппе пациентов также оценивались все основные клинико-демографические параметры, что и в основной группе.

Качество жизни после САК оценивалось по русскоязычной версии общего опросника для оценки качества жизни EuroQoL-5D. Эта краткая шкала, которая состоит из 2 частей. Первая часть состоит из 5 разделов: подвижность, самообслуживание, повседневная активность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия. Каждый раздел оценивался пациентом по 3 уровням в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 – нет нарушений, 2 – умеренно выраженные нарушения, 3 – выраженные нарушения. Вторая часть состояла из 20-сантиметровой градуированной линейки («термометру здоровья»), на которой 0 обозначал самое хорошее, а 100 – самое плохое состояние. Пациенту предлагалось отметить точку, наиболее соответствующую его ощущениям на момент исследования.

Отдельный фрагмент работы был посвящен оценке симптомов депрессии у пациентов с тяжелыми постинсультными речевыми нарушениями. Набирались пациенты с выраженными и умеренно выраженными афазиями, которые препятствовали продуктивному контакту с окружающими в повседневной жизни. Пациенты набирались на основании заключения логопеда и после беседы с родственниками. Дополнительными критериями включения было наличие родственников/близких, помогающих в уходе за больным во время нахождения в стационаре, а также отсутствие выраженных психических расстройств в анамнезе. Родственникам, ухаживающим за пациентами, выдавался бланк опросника ИАШОД-10 и инструкция по его заполнению [209]. Параллельно врач-психотерапевт беседовал с родственниками, наблюдал за пациентом и выносил свое суждение о наличии или отсутствии у пациента вероятной (учитывая отсутствие речевого контакта установка достоверного диагноза была затруднительна) депрессии по косвенным признакам. В случаях, когда врач-психотерапевт затруднялся с установкой вероятного диагноза депрессии, конкретный случай обсуждался коллегиально, с участием логопеда, лечащего

врача. Диагноз выставлялся по достижении консенсуса. Клиническое впечатление о наличии депрессии и было взято за золотой стандарт.

Все пациенты осматривались квалифицированным логопедом-афазиологом, который проводил стандартное исследование речи и давала заключение. Выделялись комплексная моторная афазия, афферентная или эфферентная моторная афазия и сенсорная афазия. Дополнительно к стандартным исследованиям у пациентов измерялась сила в руке и ноге (в расчет принимался самый слабый отдел конечности) по пятибалльной шкале (0 – отсутствие движений в конечности, плегия, 5 – нормальная сила в соответствии с половыми и возрастными особенностями пациента).

Было набрано 48 пациентов с постинсультной афазией, 35 (73%) мужчин и 13 (23%) женщин, медиана возраста составила 57,5 (44-64,75). У 22 (46%) пациентов инсульт был повторный, у 44 (97%) – ишемического типа. Все пациенты были с левополушарным поражением. У 10 пациентов была комплексная моторная афазия, у 16 – сенсорная афазия, у 22 – моторная афазия. Тяжесть речевого дефицита оценивалась по трехбалльной шкале от 1 до 3, где 1 балл соответствовал умеренно тяжелой афазии, 2 балла – тяжелой афазии, 3 балла – грубой (тотальной) афазии. В исследуемой группе медиана тяжести речевого дефицита составила 2 (2-3) балла. Тип и тяжесть речевых нарушений оценивал логопед-афазиолог.

При оценке рефлексов орального автоматизма у 14 (29%) выявлялся хоботковый рефлекс, у 6 (12,5%) – назолабиальный рефлекс, у 4 (8%) – ладонно-подбородочный рефлекс. Хватательный рефлекс не вызывался ни у кого из пациентов. Тяжесть неврологического дефицита по NIHSS составила 6 (3-7) баллов, то есть если вычесть баллы за нарушения речи, то моторный неврологический дефицит был умеренной тяжести. Степень инвалидизации по mRS составила в среднем 3 (1,25-4) балла. Мышечная слабость в руке по стандартной 5-ти балльной шкале – медиана 3 балла (1,25-4), в ноге – 3 балла (1-4).

2.3. Оценка нейровизуализационных и лабораторных параметров.

На первом этапе работы по сканам компьютерной томографии (КТ) головного мозга оценивались такие показатели, как величина очага острого инсульта, наличие хронических гиподенсивных очагов, а также выраженность лейкоареоза – хронического поражения белого вещества головного мозга и церебральной атрофии. Объем ишемического очага оценивался с помощью 10-балльной шкалы ранних КТ-признаков инфаркта мозга — Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). Значения колебались от 1 до 10 баллов. Территория кровоснабжения средней мозговой артерии (СМА) на двух аксиальных срезах (один на уровне таламуса и базальных ганглиев, другой - ростральнее сразу над базальными ганглиями) делится на 10 участков. При отсутствии изменений значение шкалы составляет 10 баллов. За каждый участок, имеющий признаки ранних ишемических изменений, вычитается один балл. Значение 0 баллов означает диффузное поражение всей территории кровоснабжения СМА. Данный подход использовался только в случаях ишемических инсультов в системе СМА. Он не использовался при отсутствии на КТ ишемических изменений, последнее, как правило, было связано либо с проведением исследования в первые часы инсульта, либо с субтенториальной локализацией очага.

Выраженность лейкоареоза оценивалась в передних и задних отделах больших полушарий по 4-балльной шкале:

- 0 – отсутствие лейкоареоза,
- 1 балл - поражение легкой степени, очаги низкой плотности выявляются только непосредственно у передних и задних рогов боковых желудочков,
- 2 балла – поражение умеренной степени, очаги низкой плотности выходят за пределы перивентрикулярных пространств,
- 3 балла – поражение выраженной степени, очаги низкой плотности занимают все пространство белого вещества от боковых желудочков до коры головного мозга.

Церебральная атрофия оценивалась как кортикальная и центральная (подкорковая). О степени выраженности центральной (подкорковой) атрофии

судили по величине боковых желудочков (по внутренней гидроцефалии), она свидетельствовала о хроническом поражении подкорковых структур. Кортикальная атрофия (атрофия коры) оценивалась по степени расширения борозд коры больших полушарий и мозжечка (наружная гидроцефалия). Выраженность церебральной атрофии оценивалась по 4-балльной шкале, по тем же принципам, что и тяжесть лейкоареоза: 0 баллов – отсутствие атрофии, 1 балл – легкая атрофия, 2 балла – умеренная атрофия, 3 балла – выраженная атрофия [302]. В небольшой подгруппе пациентов была проведена МРТ головного мозга. На сканах МРТ также оценивались хронические структурные изменения: лейкоареоз и атрофия, по принципам, описанным выше.

На втором этапе работы, дополнительно более детально оценивались лейкоареоз и церебральная атрофия после инсульта. Оценка проводилась по различным областям головного мозга: лобной, височной, теменной, затылочной областям, в мозжечке и стволе. Принципы балльной оценки выраженности лейкоареоза и церебральной атрофии были те же, что и в основной группе.

Регистрировались параметры биохимического анализа крови (уровень креатинина (50-110 мкмоль/л), билирубина (8-21 мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (0-40 ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (0-40 ед/л), глюкозы (3,5-5,9 ммоль/л)) и общего анализа крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина и скорость оседания эритроцитов). На втором этапе дополнительно оценивались иммунологические параметры: уровень С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов М и G. Кровь на анализ забиралась в течение 3 дней до или после оценки психоневрологических расстройств.

Отдельно оценивался уровень кортизола в слюне в 08-00 и 22-00. Пациенты были проинструктированы о необходимости сбора слюны в один из обычных дней. Уровень кортизола определялся с помощью метода стандартного иммуноферментного анализа.

2.4. Перевод, адаптация и изучение диагностических инструментов для оценки психоневрологических расстройств после инсульта.

Для быстрой и достоверной диагностики психоневрологических расстройств в различные периоды церебрального инсульта было решено перевести (при отсутствии ранее переведенной русскоязычной версии) и адаптировать англоязычные опросники, которые хорошо зарекомендовали себя при работе с данной категорией пациентов. Процесс перевода на русский язык проходил по принципу прямого и обратного перевода. Сначала автор работы переводил опросник на русский язык, после чего другой специалист в равной степени владеющий как русским, так и английским языками, и не знакомый с данным опросником, переводил русскоязычный вариант обратно на английский. Оба варианта сопоставлялись для выявления неточностей перевода. На основании этих данных формировался следующий русскоязычный вариант опросника. Он апробировался на пилотной группе пациентов, перенесших инсульт (5-10 человек). Далее уже с учетом их замечаний формировался финальный вариант, который использовался для валидизации на большей группе пациентов.

Для экспресс-диагностики делирия в остром периоде инсульта были переведены и валидизированы Метод оценки спутанности сознания для отделений реанимации и интенсивной терапии (МОСС-ОРИТ, Confusion Assessment Method for Intensive Care Units, CAM-ICU) и Четырехфакторный скрининговый тест на когнитивные нарушения и делирий - 4А тест. Тест МОСС-ОРИТ был создан в 1990 году Sharon Inouye (США) для скрининга на делирий пациентов в тяжелом состоянии врачами-непсихиатрами. После этого данный скрининговый инструмент был переведен на несколько языков и показал себя валидным инструментом для скрининга на делирий пациентов в остром периоде инсульта [49].

Тест 4 А в отличие от МОСС-ОРИТ был разработан недавно - в 2011, группой специалистов Эдинбургского Университета под руководством проф. А. MacLulich. Его выгодное отличие от МОСС-ОРИТ в том, что он позволяет не только проводить скрининг на делирий, но и на хронические когнитивные

нарушения выраженной степени [203]. Опросник 4-АГ был переведен только автором, в связи с однозначностью и простотой вопросов.

Оба опросника состояли из 4 вопросов, ответ на каждый из которых оценивался в баллах, и по суммарному баллу можно было предварительно сделать заключение о наличии или отсутствии делирия. В качестве золотого стандарта диагностики делирия использовались критерии DSM-IV.

Для выявления патологической усталости был выбран опросник «Шкала оценки усталости» (ШОУ, *Fatigue Assessment Scale*). Изначально он был создан Н.Ж. Michielsen (Нидерланды) для оценки патологической усталости у здоровых людей и при соматических заболеваниях (сахарный диабет, саркоидоз, хроническая сердечная недостаточность), а также после инсульта. Он состоит из 10 пунктов, содержащих вопросы по различным аспектам усталости. Пациенты оценивали их частоту по пятибалльной системе Lickert [228].

Он также прошел процедуру прямого и обратного перевода с последующим формированием рабочей версии, которая апробировалась на маленькой группе пациентов. После этого была создана финальная версия, психометрические свойства которой и оценивались в большой группе пациентов, перенесших инсульт. В качестве золотого стандарта использовалось клиническое определение патологической усталости после инсульта [211].

Патологическая утомляемость исследовалась с помощью опросника «Голландская шкала оценки утомляемости» (ГШОУ, “*Dutch Scale of Exertional Fatigue*”) созданной группой исследователей из Нидерландов. Голландская шкала оценки утомляемости — это психометрический инструмент, который состоит из 9 вопросов, оценивающих степень утомляемости пациента при выполнении повседневных дел (работа по дому, самообслуживание, общественные нагрузки). Он был переведен с использованием метода прямого-обратного перевода, был апробирован на малой группе пациентов и далее валидизирован в большей группе пациентов. Золотого стандарта диагностики патологической утомляемости после инсульта в настоящее время не разработано, поэтому чувствительность и специфичность опросника не оценивались [293].

Для изучения валидности модифицированного нами подхода к классификации и дифференциальной диагностике патологической усталости после инсульта было проведено исследование выраженности патологической усталости у пациентов после инсульта с некомпенсированной соматической патологией, у пациентов, принимавших потенциально опасные в плане усугубления патологической усталости лекарственные препараты. Был проведен анализ взаимосвязи между патологической усталостью, апатией и депрессией, а также патологической усталостью и утомляемостью.

Для оценки когнитивного дефицита, как причины развития патологической утомляемости использовались три шкалы: MMSE, MoCA и тест рисования часов. Данные по последнему тесту брались из соответствующего задания MoCA. Тесты MMSE и MoCA оценивались по общему баллу от 0 до 30. Анализ по показателям отдельных доменов не проводился, так как эти тесты изначально были разработаны для скрининга на когнитивные нарушения в целом. За золотой стандарт принимался диагноз умеренных когнитивных расстройств или деменции, установленный нейропсихологом, после детального исследования когнитивного статуса больного. Для последнего использовалась батарея когнитивных тестов, которые включали в себя тесты на внимание (проба Шульте), память (проба 5 слов), на фонетическую и семантическую активность, на исполнительные функции (тест Струпа, интерпретация пословиц, задания на обобщение и выявление различий), и зрительно-пространственные навыки (копирование геометрических фигур).

Для оценки выраженности апатии после инсульта использовалась «Шкала оценки апатии» (ШОА, Apathy Evaluation Scale), разработанная S. Starkstein (Австралия). Ее оригинальный (англоязычный) вариант был апробирован в группе пациентов, перенесших инсульт, и показал хорошие психометрические свойства. Ее русскоязычная версия была получена от автора в переводе компании «Transperfect» и была валидизирована в той же когорте, что и ШОУ. В качестве золотого стандарта использовались диагностические критерии, предложенные R.S. Marin в редакции S. Starkstein [164].

Диагностика депрессии у пациентов с постинсультной афазией проводилась с помощью госпитального варианта Инсультной афатической шкалы оценки депрессии – 10. Опросник был создан в Великобритании в 2004 году для экспресс-диагностики депрессии у стационарных пациентов с афазией и показал хорошие психометрические свойства [290].

Опросник был переведен и валидизирован с использованием стандартной процедуры, описанной выше. В качестве золотого стандарта использовалось клиническое впечатление врача-психотерапевта о наличии вероятной депрессии по косвенным признакам.

2.5. Изучение методов реабилитации пациентов с делирием и патологической усталостью.

Профилактика делирия.

На IV этапе проводилось сравнительное исследование эффективности профилактики делирия в остром периоде инсульта, основанное на ранее полученных данных. Было проведено наблюдательное открытое сравнительное исследование эффективности программы профилактики, направленной на снижение риска развития делирия и его длительности. В первую очередь программа ухода подразумевала меры по профилактике соматических осложнений инсульта. В исследование были включены все пациенты, проходившие лечение в специализированной инсультной палате (палата интенсивной терапии неврологического отделения), куда госпитализировались больные с тяжелыми и среднетяжелыми инсультами.

Названные меры были внедрены в практику ведения пациентов в блоке интенсивной терапии. Врач-невролог и средний медицинский персонал активно использовали данные принципы в работе с пациентами. Большое внимание уделялось обучению родственников, помогающих в уходе за пациентами. Параллельно в течение 2,5 месяцев проводился ежедневный скрининг на делирий по критериям DSM-IV с момента поступления до выписки. В контрольную группу

были включены пациенты, проходившие лечение в палате интенсивной терапии полугодом ранее, до внедрения названных мероприятий по уходу.

В основную группу было включено 57 пациентов. Данные по частоте делирия и его длительности были сопоставлены с данными, полученными от 57 пациентов, которые ранее обследовались в рамках валидации МОСС-ОРИТ до внедрения методов профилактики делирия в работу палаты интенсивной терапии. Они также проходили ежедневный скрининг на делирий с момента поступления до выписки и получали стандартную терапию. Данные пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.5.

Убедительной разницы в клинико-демографических параметрах пациентов выявлено не было. В группе контроля пациенты были незначительно моложе, чаще отмечались геморрагические и повторные инсульты, однако, эти различия не были статистически достоверны.

Таблица 2.5.

Основные характеристики пациентов в основной и контрольной группах

Параметры	Основная группа n=57	Группа контроля n=57	P
Пол (м/ж), пациенты (%)	30/27 (53/47)	29/28 (51/49)	0,500
Возраст, лет	66 (59-72,5)	65 (58-69,5)	0,154
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	7 (3-11,5)	6 (4-12)	0,383
Функциональные возможности по mRS, баллы	2 (2-3)	1 (1-3)	0,094
Сосудистая система, пациенты (правая/левая каротидная/вертебробазилярная)	21/23/13 (37/40/23)	23/20/14 (40/35/25)	0,349
Повторные инсульты, пациенты (%)	16 (28)	21 (37)	0,320
Тип инсульта, пациенты (ишемический/геморрагический)	49/8 (86/14)	51/6 (89/11)	0,100

Обучение при патологической усталости после инсульта

Эффективность обучения в коррекции патологической усталости после инсульта и других схожих психоневрологических расстройств оценивалась в

небольшом рандомизированном контролируемом исследовании. В него включались пациенты, которые отвечали следующим критериям:

- Наличие патологической усталости по ШОУ – 22 балла и более,
- Возраст до 80 лет,
- Ишемический или геморрагический инсульт в раннем восстановительном периоде
- Способность самостоятельно передвигаться и отсутствие грубых когнитивных нарушений, включая афазию,
- Отсутствие тяжелых некомпенсированных соматических заболеваний (онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, острый инфаркт миокарда и проч.).

Пациентам, которые отвечали критериям включения, было предложено участие в исследовании, при этом не уточнялось в какой группе будет пациент, далее методом простой рандомизации (метод последовательных чисел) определялось в какую группу попадет пациент.

В обеих группах лечение проводилось по стандартам ведения пациентов после инсульта. Пациенты занимались лечебной физической культурой, получали консультацию психотерапевта по показаниям, на усмотрение лечащего врача, который не был осведомлен о том, в какую группу попал пациент в исследовании. В обеих группах проводилась стандартная фармакотерапия, которая включала коррекцию сосудистых факторов риска (коррекция артериального давления, назначение статинов и антиагрегантов – по показаниям), назначение ноотропных препаратов, симптоматическую терапию. Все проходили целенаправленное обследование у терапевта для исключения соматического неблагополучия, особое внимание уделялось заболеваниям, которые потенциально могут вызывать патологическую усталость, к числу которых относятся следующие: анемии различного генеза, гипотиреоз, хронические инфекционно-воспалительные заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелый сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и прочие некомпенсированные соматические заболевания.

Основные параметры пациентов, набранных в исследование эффективности обучения в рамках реабилитации после инсульта.

Параметры	Основная группа n=34	Группа контроля n=34	p
Пол (м/ж)	20/14 (59/41)	19/15 (56/44)	0,5
Возраст, лет	68,5 (64-76)	71 (60,5-80,25)	0,888
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	2 (1-5,25)	2 (1-3)	0,187
Инвалидизация по mRS, баллы	1,5 (1-3)	1 (0-2)	0,121
Сосудистая система (%), пациенты*	11/15/8 (32/44/24)	8/14/12 (24/41/35)	0,452
Число повторных инсультов (%), пациенты	4 (12)	5 (15)	0,720
Тип инсульта (ишемический/ геморрагический), пациенты	32/2 (94/6)	31/3 (91/9)	0,500

*Примечание: * - правая каротидная, левая каротидная, вертебробазилярная система.*

Основным отличием в лечении пациентов, в этих группах, было то, что пациенты в основной группе проходили обучение об инсульте, патологической усталости и других его возможных последствиях. В контрольной группе проводилась короткая беседа с ответами на вопросы пациентов, но без обучения. Данные пациентов, набранных в исследование эффективности обучения в реабилитации патологической усталости после инсульта, представлены в табл. 2.6.

В контрольной группе пациенты были незначительно старше, чаще отмечались инсульты в ВБС и реже в правой каротидной системе. Однако сравнительный анализ показал отсутствие достоверной разницы между пациентами из обеих групп.

2.5. Статистическая обработка.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21. В связи с использованием в работе коротких шкал и распределением данных по большинству параметров отличным от нормального, мы использовали в анализе преимущественно методы непараметрической

статистики. Все данные в работе представлены в виде медианы и межквартильного размаха (если нет дополнительных уточнений).

При проведении унивариантного сравнительного анализа использовались следующие подходы: бинарные данные сравнивались с помощью параметра хи-квадрат или теста Крускала-Уоллеса, категориальные данные сравнивались с помощью теста Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи между тяжестью патологической усталости, апатии, депрессии, посттравматического стресса и клиническими параметрами, представленными непрерывными переменными (тяжесть инсульта, выраженность когнитивного дефицита и др.) использовался корреляционный анализ Спирмена.

С целью выявления независимых предикторов развития делирия, а также развития и тяжести патологической усталости, апатии, депрессии, ПТСР после инсульта был проведен мультивариантный логистический и линейный регрессионный анализ с прямым отбором переменных. В небольших группах наблюдений для нормализации распределения данных, используемых при проведении линейного регрессионного анализа, применялся метод лог-трансформации. В случаях, когда визуальное распределение данных по гистограмме было близким к нормальному, нормализация данных не проводилась. При проведении логистического регрессионного анализа зависимой переменной было наличие/отсутствие делирия, патологической усталости, апатии, депрессии, ПТСР. Независимыми переменными были выбраны переменные, значения которых статистически значимо отличались у пациентов с делирием и без него по данным унивариантного сравнительного анализа. Вне зависимости от результатов унивариантного анализа в мультивариантный анализ включались показатели пола и возраста в связи с потенциальной важностью данных показателей с клинической точки зрения.

Для проведения линейного регрессионного анализа использовался тот же принцип. Он не проводился только для делирия, так как в работе не оценивалась тяжесть делириозных расстройств, а только их наличие или отсутствие.

Валидность опросников оценивалась с помощью таких параметров, как специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, а также отношение правдоподобия отрицательного и положительного результата. Чувствительность теста вычислялась как $A/A+C$. Специфичность вычислялась как $D/B+D$. Положительная прогностическая ценность вычислялась по формуле $A/A+B$. Отрицательная прогностическая ценность вычислялась по формуле $D/C+D$ (табл. 2.10). Отношение правдоподобия положительного результата вычислялось по формуле [чувствительность/1-специфичность]. Отношение правдоподобия отрицательного результата вычислялась по формуле [1-чувствительность/специфичность]. Отношение правдоподобия трактовало вероятность наличия состояния при положительном результате теста и его отсутствия при отрицательном результате теста. Значения А, В, С, D представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7.

Показатели для расчета диагностической ценности теста.

	Болезнь присутствует	Болезнь отсутствует
Тест положительный	A	B
Тест отрицательный	C	D

Для оценки диагностической точности психометрических инструментов проводился ROC-анализ (ROC - receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника) с вычислением площади под кривой (AUC - area under the curve). По экспертной шкале показатель AUC менее 0,7 указывает на несостоятельность диагностического теста, показатель 0,7-0,8 указывает на удовлетворительные, 0,8-0,9 – на хорошие, 0,9-1 – на отличные качества анализируемого теста.

Разведочный факторный анализ проводился с целью выделения основных компонентов (использовался критерий Кайзера) и выяснения скрытой структуры опросников. В качестве графического метода выделения собственных значений использовался критерий каменистой осыпи. На простом графике находилась

точка «факториальной осыпы», по которой можно было определить количество факторов в том или ином опроснике.

Психометрические свойства теста также оценивались по его внутренней согласованности, о которой судили по показателю «альфа Кронбаха». Показатель внутренней согласованности опросника считался удовлетворительным при значениях 0,7-0,8; хорошим при значениях 0,8-0,9 и отличным при значениях 0,9-1.

Результаты вычисления отношения правдоподобия интерпретировались следующим образом. При значениях более 10 считалось, что имеется высокая вероятность наличия заболевания при положительном результате теста. При значениях 5-10 вероятность считалась умеренной, а при 2-5 вероятность была малой, при 1-2 – минимальной. При значении 1 положительный результат теста не влиял на вероятность наличия исследуемого состояния у больного. При значениях 0,5-1 считалось что при отрицательном результате теста вероятность отсутствия заболевания у больного снижается минимально, при 0,2-0,5 – в малой степени, при 0,1-0,2 – в умеренной степени, при значении менее 0,1 считалось, что вероятность заболевания снижается в значительной степени.

Сравнение двух групп на четвертом этапе исследования проводилось с помощью теста Вилкоксона. Статистически значимой считалась разница при $p < 0,05$ [65].

ГЛАВА 3. ЧАСТОТА И КОРРЕЛЯТЫ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ.

3.1. Частота и корреляты делирия в остром периоде церебрального инсульта.

3.1.1. Частота делирия в остром периоде церебрального инсульта.

В основной группе (n=96) у большинства пациентов отмечались ишемические инсульты, тяжесть которых варьировала от 1 до 20 баллов и в среднем составила 8 баллов (средняя степень тяжести) по NIHSS. Ограничение функциональных возможностей также варьировало в широких пределах и в среднем соответствовало 3 баллам по mRs - умеренной степени. Пятая часть инсультов были повторными. В выборке незначительно преобладали пациенты с инсультами в каротидных системах.

Делирий по критериям DSM-IV наблюдался у 22 из 96 пациентов (22,9%), которые поступили в стационар за время набора и отвечали всем критериям включения. Из них у 13 человек (59,1%) делирий на момент его выявления был гиперактивным, у 9 (40,9%) - гипоактивным. Впоследствии у 7 пациентов (у 2 с гипоактивной и 5 с гиперактивной формой) делирий имел признаки обеих форм, то есть был смешанным.

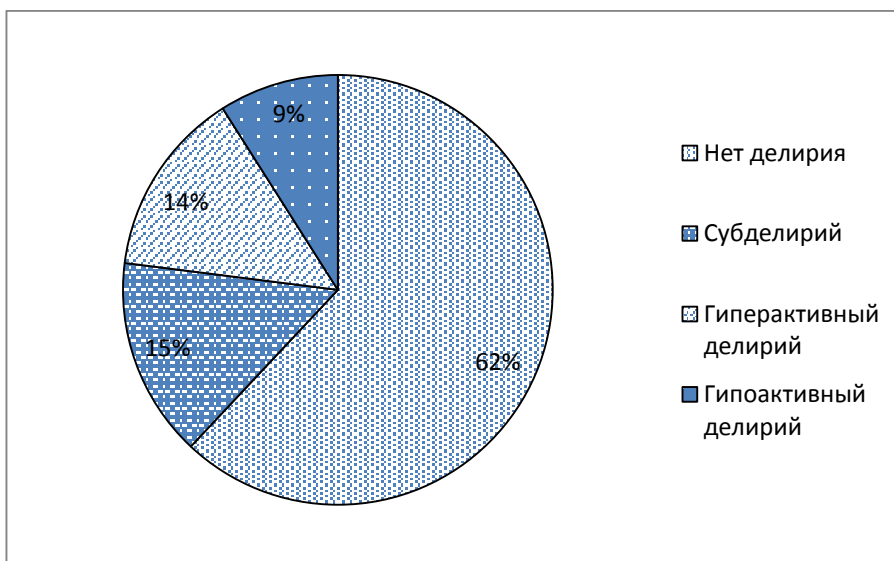


Рис. 3.1. Частота различных форм делирия в остром периоде инсульта.

У 14 (14,6%) отмечались 3 из 4 критериев DSM-IV, то есть имел место так называемый субделирий (другое название - abortивный делирий), наличие которого указывало на высокий риск развития у этих пациентов явного делирия в ближайшем будущем (рис. 3.1).

Учитывая высокую частоту делирия у пожилых стационарных пациентов соматического профиля по данным предыдущих исследований [146], отдельно была исследована частота делирия в группе пациентов старше 65 лет в остром периоде инсульта. Сравнение двух групп показало, что различия в возрасте между ними были минимальны – около 4-5 лет, однако даже столь небольшая разница привела к увеличению доли пациентов с делирием. Из 73 пациентов делирий по критериям DSM-IV отмечался у 33 (45%), то есть в два раза чаще, чем в основной группе. Из них у 15 (45%) пациентов был смешанный делирий, 7 (21%) – гиперактивный делирий, у 11 (34%) – гипоактивный делирий. Еще у 9 пациентов (12%) выявлялась только часть симптомов делирия, что соответствовало субделирию. Результаты представлены в виде диаграммы на рис. 3.2.

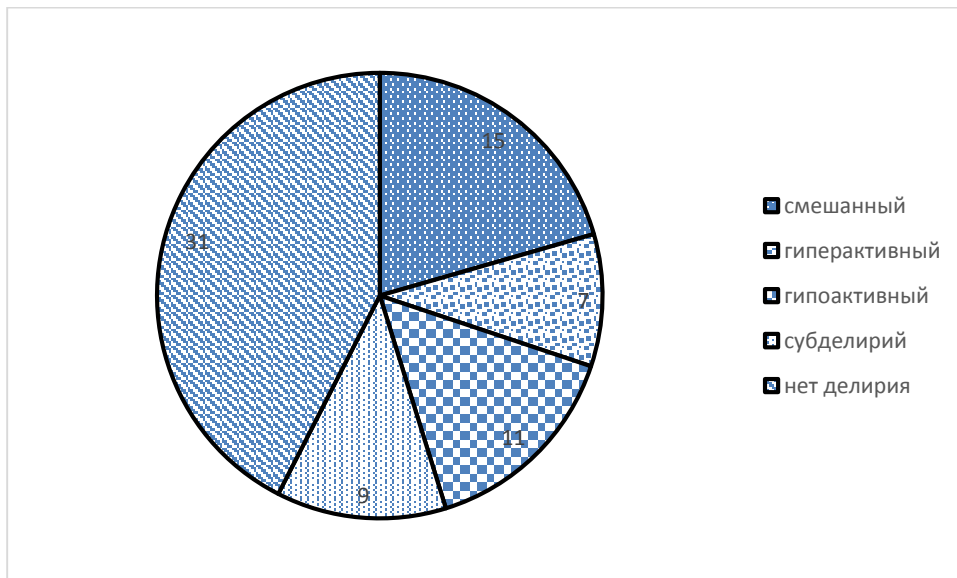


Рис. 3.2. Частота различных форм делирия у пожилых пациентов.

Меньшая доля пациентов с субделирием в группе пациентов пожилого возраста, по сравнению с основной группой, показывает, что у пожилых пациентов чаще развивается полная картина делирия и реже – частичная

(абортивная). Это, в свою очередь, косвенно указывает на более выраженное снижение компенсаторных возможностей головного мозга в данной подгруппе пациентов.

3.1.2. Корреляты делирия в остром периоде инсульта.

С целью изучения факторов, предрасполагающих к развитию делирия в остром периоде инсульта, было проведено изучение его коррелятов.

Таблица 3.1.

Сравнительный анализ различных клиничко-anamнестических параметров у пациентов с делирием и без него.

Параметры	Пациенты без делирия n=74	Пациенты с делирием n=22	P
Пол (м/ж)	42/32	8/14	0,144
Возраст, лет	66,08±10,4	74,2±7,4	0,001
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	7 (4-11)	12 (6-16)	0,023
Функциональные возможности по mRS, баллы	3 (2-4)	4 (3-4)	0,053
Система инсультов, % †	24/32,3/20,7	11,5/9,4/2,1	0,129
<i>Рефлексы орального автоматизма</i>			
Хватательный (%)	3 (4,1)	2 (9,1)	0,322
Назалабиальный (%)	8 (10,8)	1 (4,5)	0,679
Хоботковый (%)	24 (32,4)	13 (59,1)	0,044
Ладонно-подбородочный (%)	15 (20,3)	8 (36,4)	0,156
<i>Осложнения</i>			
Лихорадка (%)	12 (16,2)	10 (45,5)	0,008
Мочевой катетер (%)	8 (10,8)	8 (36,4)	0,009
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
Гипертоническая болезнь (%)	74 (100)	21 (9,5)	0,229
ИБС без ИМ в анамнезе (%)	19 (25,7)	10 (4,5)	0,111
ИБС с ИМ в анамнезе (%)	9 (12)	5 (22,6)	0,3
Сахарный диабет (%)	16 (21,5)	8 (36,4)	0,172
Нарушение зрения (%)	6 (0,7)	1 (0,5)	0,573
Нарушения слуха (%)	3 (0,4)	2 (0,9)	0,322
Злоупотребление алкоголем (%)	36 (48,5)	8 (36)	0,107

Примечания: † - правая каротидная/левая каротидная/вертебробазилярная системы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда.

Результаты унивариантного сравнительного анализа клинико-демографических, лабораторных и компьютерно-томографических параметров у пациентов с делирием и без него в острейшем периоде инсульта представлены в табл. 3.1., 3.2., 3.3. Сравнительный анализ показал, что с клинической точки пациенты с делирием были старше, у них был более выраженный неврологический дефицит по шкале NIHSS, а также более значимые функциональные нарушения по mRs. Сравнение подтипов ишемических инсультов по классификации TOAST (n=87) у пациентов с делирием (4/11/3/0/1) и без него (20/30/8/5/5) не выявило достоверных различий (p=0,617).

Таблица 3.2.

Сравнительный анализ выраженности различных неврологических симптомов по NIHSS у пациентов с делирием и без него.

№	Параметр	Среднее значение			
		В целом	Без делирия	С делирием	P
1а	Уровень сознания: бодрствование	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,0001
1б	Уровень сознания: ответы на вопросы	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,0001
1в	Уровень сознания: выполнение команд	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,029
2	Движения глаз	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,856
3	Поля зрения	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0,75)	0,595
4	Парез лицевой мускулатуры	1 (0,5-2)	1 (0-2)	1 (1-2)	0,365
5а	Движения конечностей - правая рука	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-3,5)	0,465
5б	Движения конечностей – правая нога	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-1,75)	0,466
6а	Движения конечностей – левая рука	0 (0-2)	0 (0-2)	0,5 (0-2)	0,242
6б	Движения конечностей – левая нога	0 (0-1,5)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,574
7	Атаксия	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,165
8	Чувствительность	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,270
9	Речевая функция	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,089
10	Дизартрия	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-2)	0,055
11	Игнорирование	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,084

Сравнение выраженности различных неврологических симптомов по NIHSS у пациентов с делирием и без него показало, что у пациентов с делирием достоверно чаще встречались признаки расстройства сознания, что легко объяснимо тем, что расстройство сознания является одним из признаков делирия. Отмечалась также тенденция к наличию более выраженной дизартрии ($p=0,055$) и синдрома игнорирования ($p=0,07$) у пациентов с делирием, однако статистической достоверности эти различия не достигли (табл. 3.2).

Таблица 3.3.

Сравнительный анализ различных лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с делирием и без него.

Параметры	Пациенты без делирия n=74	Пациенты с делирием n=22	P
<i>Компьютерно-томографические признаки</i>			
Атрофия в целом*	61 (82%)	20 (91%)	0,182
Кортикальная атрофия	1 (1-2)	2 (1-2)	0,051
Центральная атрофия	1 (0-1)	1 (1-2)	0,031
Лейкоарез в целом*	41 (55%)	16 (72%)	0,216
Передний лейкоарез	1 (0-1)	1 (0-1)	0,05
Задний лейкоарез	0 (0-1)	1 (0-1,5)	0,01
<i>Лабораторные показатели</i>			
Креатинин, мкмоль/л	109 (96-124,25)	111 (95,75-126,25)	0,724
Билирубин, мкмоль/л	13,2 (10,3-17,1)	15,5 (10,5-21,4)	0,134
АЛТ, ед/л	30 (22,75-39)	33,05 (25-40,5)	0,207
АСТ, ед/л	32,5 (19,75-40)	33 (26,25-46)	0,269
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,5-6,125)	6,05 (4,62-7,82)	0,220
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	11 (5-18)	11,5 (4,62-7,82)	0,834
Лейкоциты, $\times 10^9$	7,5 (5,9-8,825)	7,55 (6,5-9,625)	0,333
Эритроциты, $\times 10^{12}$	4,26 (3,85-4,55)	4,23 (3,89-4,54)	0,927
Гемоглобин, г/л	130 (116-147,5)	123,5 (112,75-157,4)	0,838

Примечания: * - наличие атрофии или лейкоареоза любого типа и степени выраженности; в нашей выборке менее чем у 5 человек отмечался выраженный лейкоареоз или церебральная атрофия, в связи с чем группы пациентов с выраженными и умеренными хроническими изменениями на КТ головного мозга были объединены в одну группу.

С точки зрения нейровизуализации в группе пациентов с делирием отмечалась более значимые церебральная атрофия (корковая и центральная) и структурное поражение белого вещества в задних и передних отделах больших полушарий головного мозга (лейкоареоз). Примечательно, что различия отмечались именно в выраженности лейкоареоза и церебральной атрофии, а не наличия их в целом у пациентов с делирием и без него. Это, вероятно, указывает на то, что не любые, а именно выраженные лейкоареоз и церебральная атрофия предрасполагают к развитию делирия в острейшем периоде инсульта.

Сравнение величины очага ишемии на КТ по шкале ASPECTS (n=57) у пациентов с делирием (5(5-6) баллов) и без него (5(3-8)) не выявило различий (p=0,514). С точки зрения осложнений инсульта, при делирии чаще повышалась температура тела выше 37°C и был установлен уретральный катетер. Развитие других осложнений (пневмонии, тромбофлебиты) не принималось во внимание, так как в острейшем периоде инсульта их частота была минимальна (менее 5 случаев). У пациентов с делирием также достоверно чаще выявлялись рефлексы орального автоматизма (в частности, хоботковый, который встречался чаще всего) (табл. 3.1).

Пациенты с делирием и без него не отличались по полу, сосудистой системе инсульта, а также по уровню биохимических (креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, глюкозы) и гематологических (количество лейкоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов) показателей. Не было также выявлено различий в двух группах пациентов по наличию сопутствующей патологии (ИБС с/без инфаркта миокарда в анамнезе, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нарушение зрения или слуха), злоупотреблению алкоголем в анамнезе и наличию хватательного, назолабиального и подбородочного рефлексов орального автоматизма (табл 3.1). Последнее, вероятно, связано с низкой частотой названных рефлексов среди обследованных пациентов.

Для выявления независимых факторов, предрасполагающих к развитию делирия в остром периоде инсульта, был проведен логистический регрессионный анализ. В анализ были включены переменные, значения которых значимо

отличались у пациентов с делирием и без него по результатам сравнительного анализа. Если между переменными имелась явная корреляционная связь (коллинеарность), как например, между выраженностью корковой и центральной атрофии, выраженностью переднего и заднего лейкоареоза или тяжестью неврологического дефицита по NIHSS и функциональных нарушений по mRs, то включался только один показатель.

Таблица 3.4.

Результаты логистического регрессионного анализа для развития делирия в остром периоде инсульта.

Переменные	Коэффициент Бета	Стандартная ошибка	P
Возраст	0,500	0,42	0,236
Тяжесть инсульта по NIHSS	0,065	0,058	0,262
Задний лейкоареоз	1,238	0,506	0,015
Центральная атрофия	0,338	0,431	0,443
Лихорадка	1,170	0,649	0,071
Мочевой катетер	0,821	0,700	0,241
Хоботковый рефлекс	0,427	0,619	0,491
Константа	-7,044	2,747	0,010

Независимым предиктором развития делирия в острейшем периоде инсульта оказалась выраженность лейкоареоза в задних отделах больших полушарий головного мозга (табл. 3.4). Учитывая, что в модель был включен только один показатель лейкоареоза (так как выраженность переднего и заднего лейкоареоза коррелировали между собой, то есть были коллинеарны), то можно говорить, что выраженность лейкоареоза в целом была предиктором развития делирия. Показатель по лихорадке лишь приближался к статистической достоверности ($p=0,071$). Данная модель объясняла 26% вариабельности делирия в острейшем периоде инсульта, другими словами, четверть случаев делирия в остром периоде инсульта можно было объяснить хроническим сосудистым поражением головного мозга.

Сравнительный анализ различных клинико-anamнестических параметров у пожилых пациентов с делирием и без него.

Параметр	Общий показатель n=73	Пациенты с делирием n=33	Пациенты без делирия n=40	P
<i>Демографические данные и характеристики инсультов</i>				
Возраст, годы	74 (69,5-78)	74,5 (71-82,75)	73 (67-76)	0,048
Пол (муж./жен.)	21/52	13/21	9/31	0,149
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	10 (6-13,75)	13 (8,5-13)	8,5 (4-10)	0,0001
Степень инвалидизации по mRs, баллы	4(3-5)	4,5 (4-5)	3 (2,25-4)	0,0001
Сосудистая система, пациенты (%)*	57/25/18	48,5/39,5/12	65/12,5/22,5	0,027
<i>Рефлексы орального автоматизма и осложнения инсульта</i>				
Хоботковый рефлекс, пациенты (%)	17 (23,3)	13 (39)	4 (10)	0,003
Назолабиальный рефлекс, пациенты (%)	3 (4,1)	3 (9,1)	0	0,088
Ладонно-подбородочный рефлекс, пациенты (%)	11 (15)	10 (30)	11 (2,5)	0,001
Хватательный рефлекс, пациенты (%)	1 (1,4)	1 (2,5)	0	0,548
Лихорадка, пациенты (%)	19 (26)	11 (33)	8 (20)	0,153
Мочевой катетер, пациенты (%)	18 (24,7)	13 (39,4)	5 (12,5)	0,01
Пневмония, пациенты (%)	7(9,6)	7(21)	0	0,003
Уроинфекция, пациенты (%)	41 (56,2)	21 (61,6)	20 (54,5)	0,6
Общее количество осложнений на человека	1(0-2)	1(1-2)	1(0-1)	0,006
<i>Сопутствующие заболевания</i>				
Гипертоническая болезнь,%	72(98,6)	32(97)	40(100)	0,300
ИБС без ИМ,%	31(42,5)	13(39)	18(45)	0,404
ИБС с ИМ,%	11(15)	8(24)	3(7,5)	0,048
Нарушение зрения,%	11(15)	3(9)	8(20)	0,167
Нарушение слуха,%	16(22)	8(20)	8(24)	0,438
Сахарный диабет,%	23(32)	13(39)	10(25)	0,144
Злоупотребление алкоголем, %	15(20,5)	13(39,4)	2(5)	0,0001

Примечание: ИБС- ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда.

Учитывая особую актуальность делирия для пожилых людей, отдельно были исследованы пациенты старше 65 лет (n=73). Анализ проводился по тем же принципам, что и в основной группе.

Таблица 3.6.

Сравнительный анализ различных лабораторно-инструментальных параметров у пожилых пациентов с делирием и без него.

Параметр	Общий показатель	Пациенты с делирием	Пациенты без делирия	P
<i>Данные компьютерной томографии головного мозга</i>				
Наличие гиподенсивных очагов по КТ, %	63,4	74	51,5	0,05
Лейкоареоз в передних отделах полушарий, баллы	1(0-1)	1(1-2)	0(0-1)	0,002
Лейкоареоз в задних отделах полушарий, баллы	1(0-1)	1(0-1)	1(0,25-1)	0,054
Корковая атрофия, баллы	1(1-2)	2(1-2)	1(1-2)	0,007
Центральная атрофия, баллы	1(1-2)	1(1-2)	1(1-1)	0,070
<i>Лабораторные данные</i>				
Эритроциты, 10 ¹²	4,3 (4-4,8)	4,1 (3,9-4,5)	4,4 (4-4,8)	0,4
Гемоглобин, г/л	131,5(120-144)	128,5(106-142)	133(120-144)	0,3
Средний объем эритроцита, фл	86,9(83,3-89,3)	87,2(82,6-88,4)	86,4(83,1-90,4)	0,6
Лейкоциты, 10 ⁹	7,7(6,1-9,3)	8,1(6-10,1)	7,6(6,1-8,6)	
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	8,5(5-15,75)	13(8-20,5)	8(5-13)	0,003
Аланинаминотрансфераза, ед/л	30(18,3-40)	34,5(27,7-42)	25,5(17-39)	0,007
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	32(23-40)	36(26,8-40,8)	30(23-40)	0,065
Билирубин, ммоль/л	10,7(7,4-17,2)	10,7(7,4-17,3)	9,8(6,8-16,7)	0,6
Креатинин, мкмоль/л	119(106-133)	119,5(101,8—132,3)	118,5(109-132,3)	0,3
Глюкоза, ммоль/л	6,1(5,4-7,6)	6,5(5,1-8)	6(5,4-6,9)	0,2

Для выявления основных факторов, предрасполагающих к развитию делирия в острейшем периоде инсульта в данной популяции пациентов, был проведен сравнительный анализ тех же параметров, что и в первой выборке, у пациентов с делирием и без него. Результаты анализа представлены в таблицы 3.5. и 3.6.

Сравнение пожилых пациентов с делирием и без него показало, что первые были старше, у них были более выраженный неврологический дефицит по шкале NIHSS и ограничения функциональных возможностей по шкале mRS. Пожилые пациенты с делирием и без него не отличались по полу.

По данным КТ головного мозга у пациентов с делирием чаще встречались хронические гиподенсивные очаги, отмечался более выраженный лейкоареоз в передних и задних отделах больших полушарий и корковая атрофия. Отмечалась тенденция к более выраженной центральной (подкорковой) атрофии у пациентов с делирием ($p=0,070$). Делирий чаще наблюдался у пациентов с инсультами в левом каротидном бассейне и реже – при инсультах в правой каротидной бассейне и вертебробазилярной сосудистых системах. Однако при попарном сравнении частоты делирия в разных системах данные различия не подтвердились.

Лабораторные исследования показали, что у пациентов с делирием наблюдается повышение СОЭ и уровня АЛТ. Различия в уровне АСТ в двух группах лишь приближались к статистической достоверности ($p=0,065$). Примечательно, что показатели АЛТ и АСТ при этом оставались в пределах референсных значений. По другим биохимическим (креатинин, билирубин, глюкоза) и гематологическим (количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина) параметрам различий у пациентов с делирием и без него не было выявлено (табл. 3.6).

Делирий наблюдался у всех пациентов с постинсультной пневмонией и у 40% пациентов с мочевыми катетерами на момент осмотра. У пациентов с делирием чаще выявлялись рефлексы орального автоматизма (хоботковый, ладонно-подбородочный). В анамнезе у пациентов с делирием чаще отмечались ИБС с инфарктом миокарда в прошлом и злоупотребление алкоголем. Отличий по

другим сопутствующим заболеваниям (гипертоническая болезнь, ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе, сахарный диабет, нарушения зрения или слуха) в двух группах не было. Это может быть связано с рядом причин, в частности, с высокой частотой (близкой к 100%) гипертонической болезни у пациентов в выборке.

Для выявления независимых предикторов развития делирия после инсульта у пожилых людей был проведен логистический регрессионный анализ. В модель были включены следующие параметры: тяжесть инсульта по NIHSS, выраженность поражения белого вещества – лейкоареоза в передних отделах полушарий, СОЭ и положительный ладонно-подбородочный рефлекс орального автоматизма.

Регрессионный анализ показал, что тяжесть инсульта по NIHSS (бета=0,157; $p=0,035$), выраженность лейкоареоза в передних отделах полушарий (бета=1,292; $p=0,015$) и повышение СОЭ (бета=0,085; $p=0,029$) были независимыми предикторами развития делирия в остром периоде инсульта у пожилых людей (табл. 3.7). Пограничные значения статистической достоверности были получены для потребности в мочевом катетере ($p=0,056$).

Таблица 3.7.

Независимые предикторы развития делирия в остром периоде инсульта у пожилых по данным логистического регрессионного анализа

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Тяжесть инсульта по NIHSS	0,157	0,075	0,035
Передний лейкоареоз	1,292	0,529	0,015
Скорость оседания эритроцитов	0,085	0,039	0,029
Возраст	0,018	0,059	0,765
Ладонно-подбородочный рефлекс	2,079	1,271	0,243
Мочевой катетер	1,019	0,856	0,056
Константа	3,726	4,231	0,024

$R^2 = 0,483$ (48,3%).

Данная статистическая модель объясняла 48% вариабельности делирия у пожилых пациентов в остром периоде инсульта. Другими словами, примерно

половину случаев делирия у пациентов пожилого возраста можно объяснить тяжестью неврологического дефицита (который обуславливал в свою очередь развитие соматических осложнений), хроническими изменениями головного мозга (по данным КТ головного мозга – лейкоареоз) и инфекционно-воспалительными осложнениями инсульта (повышение СОЭ).

Сравнение результатов статистического анализа данных, полученных в основной группе и в группе пожилых пациентов, показал, что развитие делирия было связано с аналогичными факторами в обеих группах. Однако, несмотря на относительно небольшую разницу в возрасте в двух группах, был выявлен ряд различий. В частности, в группе пожилых пациентов, в отличие от основной группы, развитие делирия было связано с относительным повышением СОЭ, АЛТ (в пределах референсных значений), большей частотой рефлексов орального автоматизма (не только хоботкового, но и ладонно-подбородочного), наличием ИБС с инфарктом миокарда и злоупотреблением алкоголем в анамнезе. Эти различия, вероятно, связаны с тем, что группа пожилых пациентов представляет более однородную группу пациентов⁵ с более высокой частотой сопутствующей патологии, хронических структурных изменений в головном мозге и осложнений церебрального инсульта. В то же время у пожилых пациентов делирий не был связан с лихорадкой, что можно объяснить пониженной реактивностью организма у данной категории пациентов, что нередко приводит к развитию инфекционно-воспалительных заболеваний без явного повышения температуры тела.

Анализируя факторы, предрасполагающие к развитию делирия в остром периоде церебрального инсульта, их можно условно объединить в три основные группы. Первая группа – факторы, связанные с самим инсультом – тяжесть неврологического дефицита, степень инвалидизации по mRs, потребность в уретральном катетере. Вторая группа – факторы, связанные с хроническим поражением головного мозга, в первую очередь изменения на КТ головного мозга (лейкоареоз и атрофия). К этой же группе условно можно отнести такие факторы как возраст, злоупотребление алкоголем, рефлексы орального автоматизма.

⁵ - возраст пациентов в основной группе колебался от 27 до 88 лет.

Третья группа – факторы, связанные с осложнениями инсульта (пневмония), а также маркерами воспаления, такими как повышение СОЭ. Частота уроинфекции не отличалась в группах с делирием и без него, что, вероятно, указывает на то, что только тяжелая уроинфекция с выраженной системной реакцией может приводить к развитию спутанности сознания. Более высокие значения АЛТ у пациентов с делирием могут быть проявлением рабдомиолиза вследствие длительной иммобилизации, которая наблюдается при тяжелых инсультах. Менее вероятна связь между повышением АЛТ и поражением печени или миокарда, так как уровень фермента был в пределах референсных значений. Присутствие факторов из каждой группы повышает риск развития делирия.

Исходя из этих данных можно заключить, что в основе развития делирия лежит острый стресс, связанный с развитием выраженного неврологического дефицита, болевыми ощущениями (например, связанные с мочевым катетером) и прочими факторами. Нельзя исключить роль непосредственно самого инсультного очага в развитии делирия, так как чем выраженнее неврологический дефицит, тем выше вероятность наличия у пациента большого очага и вовлечения в патологический процесс зон, отвечающих за когнитивно-поведенческую сферу. Однако анализ данных по шкале ASPECTS не подтвердил последнюю гипотезу. Наличие хронических структурных изменений в головном мозге повышало риск развития названных нарушений, вне зависимости от тяжести инсульта, за счет нарушения межнейрональных связей в головном мозге и снижения компенсаторных возможностей. Инфекционно-воспалительные осложнения инсульта могут приводить к развитию феномена «болезненного поведения», при котором повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к нарушению баланса нейротрансмиттеров в головном мозге, тем самым также повышая риск развития когнитивно-поведенческих нарушений, в том числе делирия.

Анализ медицинской документации пациентов при выписке показал, что по истечении первых трех суток инсульта делирий развивался у относительно меньшего числа пациентов. В нашей выборке из 96 пациентов у 9 отмечались

расстройства, которые можно было интерпретировать как делириозные, после 72 часов после развития инсульта. Из них у 6 пациентов делирий развился в первые сутки, затем разрешился, но рецидивировал в связи с определенными факторами: у 2 – геморрагическая трансформация, у 4 – осложнения инфекционно-воспалительного характера (3 – уроинфекция, 1 - пневмония). У 3 пациентов с делирием, развившимся de-novo, его развитие было связано с повторным инсультом (1 пациент), развитием пневмонии (1 пациент) и тяжелым гипертоническим кризом (1 пациент). Во всех случаях «позднего» делирия после инсульта было возможно идентифицировать потенциальную причину.

Анализ исходов церебрального инсульта в плане функциональных возможностей у пациентов с делирием и без него показал, что у пациентов с делирием на момент выписки наблюдалось более значимое улучшение функционального статуса. Отмечалась тенденция к снижению значения индекса Ривермид у пациентов с делирием в остром периоде, однако различия не достигли статистической значимости. Ранняя (внутрибольничная) летальность у пациентов с делирием в острейшем периоде составила 3,125%, у пациентов без делирия она составила 1% ($p=0,04$). Этих данных недостаточно для того, чтобы утверждать, что делирий ухудшает прогноз, в связи с небольшим числом летальных случаев в выборке. Однако, вместе с данными других авторов, наши результаты подтверждают, что делирий в остром периоде инсульта повышает раннюю летальность.

Для большей наглядности приводим клиническое наблюдение пациента с делирием в остром периоде инсульта.

Клиническое наблюдение 1.

Пациент И. 78 лет, поступил по линии скорой помощи из дома через 5 часов после появления слабости в левых конечностях. При осмотре в приемном отделении пациент жалуется на слабость и онемение в левой руке и ноге. В анамнезе у пациента гипертоническая болезнь, по поводу которой пациент периодически принимал эналаприл, атеросклероз подвздошных артерий с

клиническими проявлениями в виде синдрома Лериша, доброкачественная гиперплазия предстательной железы по поводу которой пациент периодически принимал тамсулозин 0,4 мг. Пациент женат, имеет 2 детей, живет с женой в благоустроенной квартире. Обслуживал свои нужды самостоятельно.

Клинический осмотр. Сознание ясное. Пациент нормостенического сложения, рост 170 см, вес 68 кг. Кожные покровы чистые. Дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям. Тоны сердца ритмичные, приглушены, периодически нормальный ритм прерывается единичными экстрасистолами. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание нарушено по типу задержки. Пациент катетеризирован, при этом выделено около 400 мл мочи насыщенно желтого цвета.

В неврологическом статусе выявляется умеренный центральный парез мимической мускулатуры слева, выраженный парез левой руки и умеренный парез левой ноги, поверхностная чувствительность снижена в левой половине тела. Менингеальных знаков не было. Прицельное исследование глотания не выявило нарушений. Показатель по NIHSS - 6 баллов, по mRS - 4 балла, индекс мобильности Ривермид 4.

В приёмном отделении проведены основные обследования. В общем анализе крови – все показатели в пределах референсных значений, в биохимическом анализе крови – легкое повышение уровня креатинина до 139 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации - 37 мл/мин по Кокрофту-Голту), в остальном – без изменений. В общем анализе мочи – легкая протеинурия 0,033 г/л, лейкоцитурия 10-12-12 в поле зрения. По ЭКГ - ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 72 удара в минуту. По данным рентгенографии органов грудной клетки - без видимой патологии.

По КТ головного мозга, выявлены ранние признаки ишемии в области кровоснабжения правой средней мозговой артерии (7 баллов по шкале ASPECTS); явления умеренно выраженного лейкоареоза, более выраженного в задних отделах больших полушарий головного мозга, умеренная викарная гидроцефалия, небольшой участок ликворной плотности в области левого полушария мозжечка

(область кровоснабжения задней нижней мозжечковой артерии). КТ – ангиография не выявила признаков окклюзии крупных внутричерепных артерий. Тромболитическая терапия не была проведена в связи с истечением времени терапевтического окна (прошло более 4,5 часов), эндоваскулярные методы не использовались в связи с отсутствием тромбоза проксимальных отделов СМА по данным КТ-ангиографии.

Через сутки после поступления у пациента появились первые признаки катетер-ассоциированной уроинфекции: повысилась температура тела до 37,4 °С, появился нейтрофильный лейкоцитоз в общем анализе крови (лейкоциты – $10,3 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы - 6%) и повышение скорости оседания эритроцитов (34 мм/ч), в общем анализе мочи – реакция – нейтральная, увеличилась протеинурия до 0,07 г/л, лейкоцитурия (лейкоциты – сплошь), бактериурия. При вечернем осмотре на вторые сутки после поступления у пациента выявлено помутнение сознания с психомоторным возбуждением, соответствующая +2 баллам по Ричмондской шкале возбуждения и седации. Пациент стал обвинять медицинский персонал в том, что его пытаются отравить, требует отпустить его домой, пытается уйти. При осмотре – сохраняется прежний неврологический дефицит. Физикальный осмотр со стороны внутренних органов патологии не выявил. При скрининговой оценке когнитивных функций с помощью МОСС-ОРИТ пациент набрал 4 балла: острое начало (1 балл), нарушено внимание (1 балл), пациент оглушен (1 балл), мышление нарушено (1 балл). Было сделано заключение, что у пациента развился делирий. Диагноз был подтвержден консультантом - врачом-психиатром на следующий день.

С помощью родственников удалось успокоить пациента. Ему назначена инъекция галоперидола 5 мг/мл - 1 мл. К лечению эмпирически был добавлен антибиотик – цефотаксим 2 грамма в сутки, для того, чтобы, моча пациента приобрела кислую реакцию ему назначена аскорбиновая кислота 2 мл внутримышечно и рекомендована мясная диета. В рамках стандартного лечения пациент получал ингибиторы АПФ (периндоприл 5 мг), блокаторы кальцевых

каналов (амлодипин 5 мг в сутки), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 100 мг в кишечнорастворимой оболочке), статины (аторвастатин 80 мг в сутки), нейропротекторы (церебролизин 20 мл в/в капельно, глицин 0,1 по 1 таб. 6 раз в день под язык), тамсулозин 0,4 мг в сутки, ЛФК, массаж. Для профилактики тромбоза глубоких вен голени пациенту был одет компрессионный трикотаж.

Был предпринят ряд мер для снижения уровня стресса. Для ухода за пациентом были привлечены родственники. Манипуляции производила одна и та же медицинская сестра. Ежедневно пациент вертикализировался (по соответствующему протоколу). На тумбочке около кровати были установлены электронные часы с календарем. При помощи родственников в момент ясного сознания (днем) пациент заполнил «Термометр стресса». Он оценил уровень стресса на 5 и выделил следующие его источники: финансовые вопросы (опасался, что пенсии не будет хватать на лекарственные средства), боли в спине и спутанность в ночное время. С пациентом проведена беседа, о том, что после выписки из стационара он сможет получить статус инвалида по общему заболеванию и дополнительные льготы, и выплаты. На ночь пациенту были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (ортофен 50 мг) по требованию – на случай появления болей, для снижения общего уровня стресса. Строго контролировался водно-электролитный баланс. Поощрялось самообслуживание пациента. Ежедневно пациент поласкал рот раствором хлоргексидина и чистил зубы с помощью родственников.

Делирий имел волнообразное течение с ухудшением состояния в темное время суток и длился около 58 часов (2,5 дня). По мере разрешения уроинфекции проявления делирия также нивелировались. При выписке через 3 недели у пациента был умеренный когнитивный дефицит (23 балла по MoCA) и неврологический дефицит в виде умеренного гемипареза слева (показатель по NIHSS – 4 балла, mRs - 3 балла, индекс мобильности Ривермид - 7). Пациенту было рекомендовано наблюдение невролога по месту жительства с повторным

скринингом на когнитивные нарушения через 3 месяца или раньше при ухудшении состояния.

Таким образом, у пациента развился постинсультный (гиперактивный) делирий, в основе которого лежит патологическая реакция организма на выраженный стресс. Очаговое поражение головного мозга на фоне умеренно выраженных хронических сосудистых изменений привело к нарушению его функциональной активности за счет частичного разобщения межнейронных связей. Развитие воспалительного осложнения – цистита, привело к срыву компенсации за счет механизма «болезненного поведения», в основе которого нарушение нейротрансмиссивных процессов за счет избыточного синтеза цитокинов. Купирование воспалительного процесса, максимальное снижение уровня стресса, профилактика других осложнений и симптоматическая терапия позволили купировать делириозное состояние в ограниченные сроки.

3.2. Частота и корреляты патологической усталости, апатии, депрессии и посттравматического стрессового расстройства в восстановительном периоде церебрального инсульта.

3.2.1. Частота патологической усталости, апатии, депрессии и посттравматического стрессового расстройства в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта.

Патологическая усталость, апатия, депрессия и ПТСР исследовались в раннем восстановительном периоде инсульта. Частота патологической усталости, апатии и депрессии оценивалась в группе из 227 человек. По клиническому определению патологическая усталость после инсульта была диагностирована у 106 человек из 227 (46,7%). Симптомы патологической усталости по ШОУ (показатель 22 балла и более) наблюдались у 135 пациентов (59,5%) (рис 3.3). Патологическая усталость встречалась наиболее часто из всех исследованных психоневрологических расстройств.

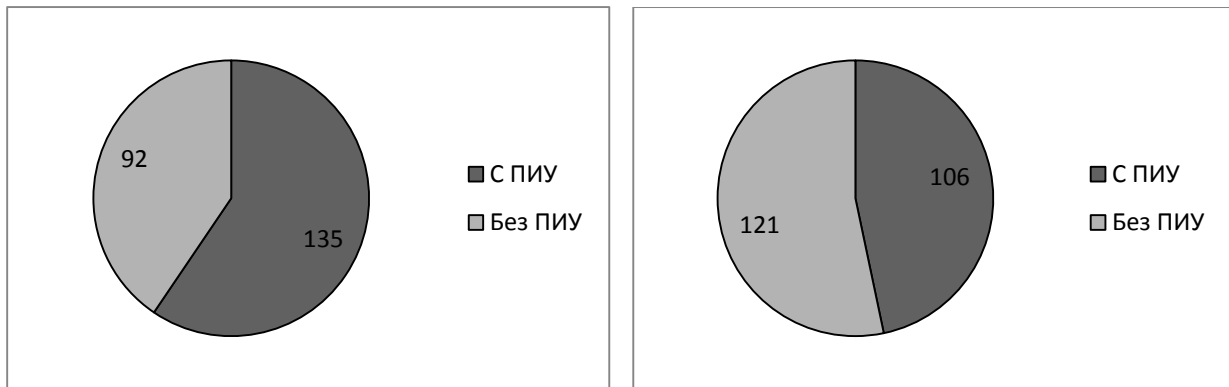


Рис. 3.3. Частота постинсультной усталости по клиническому определению (справа) и по результатам Шкалы оценки усталости (слева).

У 58 пациентов с симптомами патологической усталости также отмечались симптомы депрессии. Случаи сочетания выраженных аффективных расстройств с явлениями патологической усталости можно рассматривать как один из вариантов депрессии – астенической дистимии.

У 51 пациента с патологической усталостью выявлялись симптомы апатии. Данное сочетание указывает на совпадение клинических спектров апатии и патологической усталости. Патологическая усталость присутствовала у 98% пациентов с апатией, но апатия встречается только у 37% пациентов с патологической усталостью. В тоже время у 29 пациентов, отмечались симптомы патологической усталости изолированно от апатии и депрессии.

Апатия представляет собой состояние сниженной мотивации, характеризующееся дефицитом целенаправленного поведения, который проявляется одновременным ослаблением его эмоциональных и когнитивных компонентов. Её частота, согласно критериям R.S. Marin в модификации S. Starkstein составила 19,4% (44 человека). По ШОА (≥ 14) частота апатии составила 22,9% (52 человека) (рис 3.4). Из них у 30 пациентов имели место симптомы депрессии по HADS – в таких случаях речь шла об адинамической или апатической депрессии. Изолированная апатия без признаков депрессии наблюдалась у 22 пациентов.

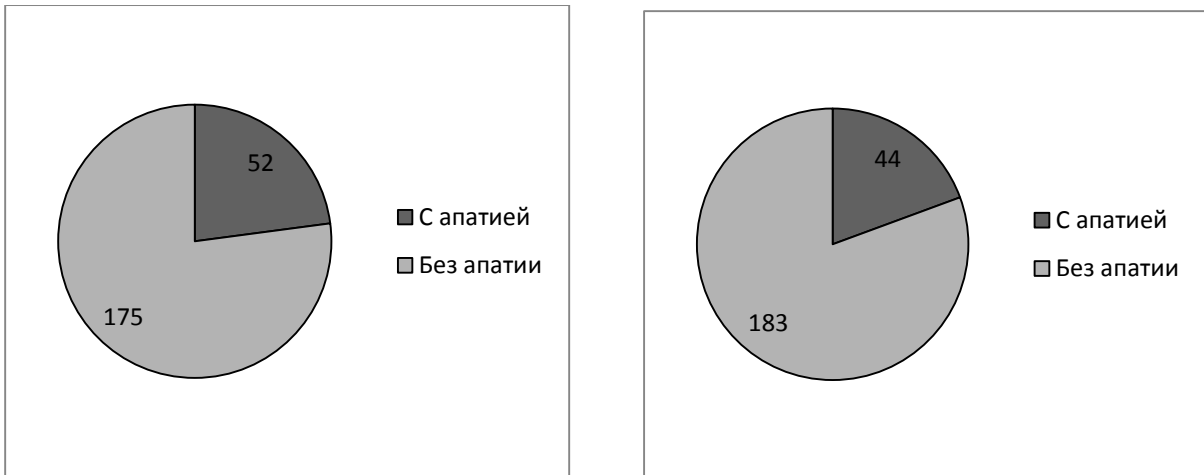


Рис. 3.4. Частота постинсультной апатии по диагностическим критериям (справа) и по результатам Шкалы оценки апатии (слева).

По критериям DSM-IV депрессия наблюдалась у 49 (27,4%) пациентов. По шкале HADS симптомы депрессии отмечались у 71 (45,4%) пациента (рис. 3.5). Ни один пациент не отвечал критериям «большой» депрессии. По HADS-A симптомы повышенной тревоги наблюдались у 92 (40,4%) пациентов.

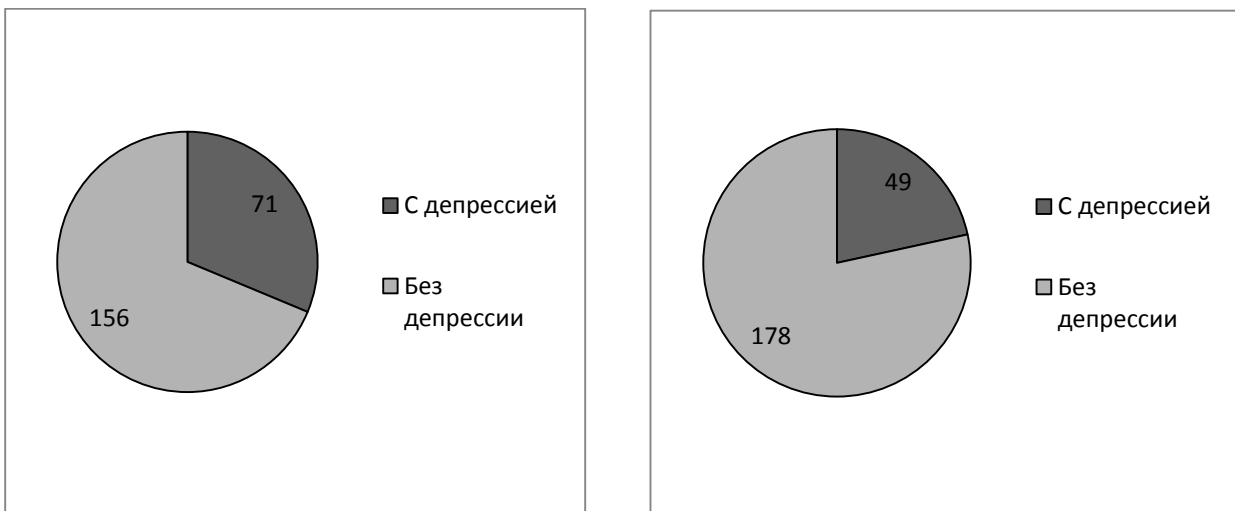


Рис. 3.5. Частота постинсультной депрессии по диагностическим критериям DSM-IV (справа) и по результатам HADS-D (слева).

В подгруппе пациентов без неврологического дефицита ($mRs=0$, $NIHSS=0$, $n=59$) частота патологической усталости составила 37% (по ШОУ – 49%), апатии – 22% (по ШОА – 25%), что было сопоставимо с показателями всей группы, а частота депрессии была значительно ниже - 13% (по HADS – 22%). В подгруппе

пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом ($mRs \geq 3$, $n=32$) частота патологической усталости составила 44% (по ШОУ – 65%), апатии – 15,6% (по ШОА – 15,6%), а депрессии - 28% (по HADS – 47%).

Посттравматическое стрессовое расстройство представляет собой комплекс психических и физических симптомов, которые развиваются в рамках реакции человека на травматическую ситуацию и сохраняются более 1 месяца. Инсульты в большинстве случаев развиваются остро, являются жизнеугрожающими состояниями, а их симптомы не поддаются контролю, а последствия инсульта могут представлять собой внутренний источник травматического стресса. По ШОВТС симптомы посттравматического стресса отмечались у 33 (35,5%) человек, у 18 (19 %) пациентов диагноз был подтвержден по критериям DSM-IV (рис. 3.6).

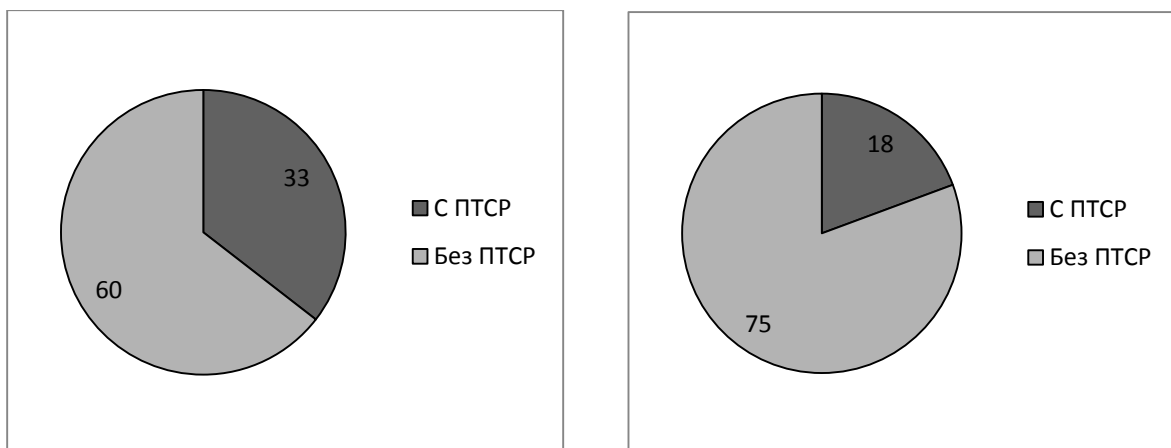


Рис. 3.6. Частота ПТСР после инсульта по диагностическим критериям DSM-IV (справа) и по результатам ШОВТС (слева).

Таким образом, чаще всего в исследованной популяции пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта встречалась патологическая усталость, которая наблюдалась у 46%, реже встречалась депрессия – 27%, а также апатия и ПТСР – примерно по 19%. Эти феномены частично наслаивались друг на друга, но в то же время наблюдались случаи и изолированного развития того или иного синдрома. В исследуемой группе пациентов также отмечался высокий уровень тревожности.

3.3. Корреляты патологической усталости, апатии, депрессии и ПТСР в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта.

3.2.1. Клинико-демографические и нейроанатомические корреляты.

С целью выяснения природы патологической усталости, апатии, депрессии и ПТСР в восстановительном периоде инсульта мы проанализировали факторы, предрасполагающие к их развитию. Для выявления названных факторов использовались методы сравнительного, корреляционного и регрессионного статистического анализа.

Основные демографические и клинические параметры были проанализированы в группе из 227 пациентов в самом начале раннего восстановительного периода церебрального инсульта. В отдельной группе пациентов (n=93), также в раннем восстановительном периоде инсульта, исследовались факторы, предрасполагающие к развитию ПТСР.

Сравнительный анализ показал, что у пациентов с патологической усталостью чаще наблюдались инсульты в ВБС. Эти данные подтверждаются результатами попарного сравнения частоты патологической усталости у пациентов с инсультами в каротидных системах и ВБС (67/163 и 39/64; $p=0,005$). При этом попарное сравнение частоты патологической усталости у пациентов с инсультами в левой и правой каротидных системах не выявило различий (31/52 и 36/44, $p=0,202$) У пациентов с патологической усталостью была более выраженная степень инвалидизации по mRs, апатии по ШОА, депрессии и тревоги по HADS, был выше уровень усталости до инсульта ретроспективно оцененный по ВАШ, дневная сонливость по шкале Epworth, а также чаще выявлялись выпадения полей зрения, отмечались апатия и депрессия, диагностированные по соответствующим диагностическим критериям. Патологическая усталость после инсульта чаще развивалась у женщин. В то же время, не было выявлено связи между патологической усталостью после инсульта и возрастом пациентов, выраженностью неврологического дефицита по шкале NIHSS, а также типом

инсульта и КТ-признаками хронического поражения головного мозга в виде атрофии и лейкоареоза (табл. 3.8; 3.9).

У пациентов с апатией после инсульта, по результатам сравнительного анализа, отмечалась более значимая патологическая усталость по ШОУ, усталость до инсульта по ВАШ, депрессия по HADS и дневная сонливость по шкале Epworth. Из КТ-параметров у пациентов с апатией после инсульта был более выражен передний лейкоареоз, а также достоверно чаще наблюдались хронические гиподенсивные очаги, соответствовавшие перенесенным инсультам. Различий в демографических, а также в других клинических параметрах выявлено не было.

У пациентов с симптомами депрессии отмечались более выраженный неврологический дефицит по шкале NIHSS и степень инвалидизации по mRs, патологическая усталость по ШОУ, апатия по ШОА, усталость до инсульта по ВАШ, депрессия по HADS и дневная сонливость по шкале Epworth.

В результатах сравнительного анализа обращает на себя внимание явная взаимосвязь между тремя исследуемыми феноменами (табл. 3.8). Например, среди пациентов с депрессией достоверно больше пациентов с патологической усталостью и апатией. Это, вероятно, указывает на возможное наличие определенных общих механизмов развития, перечисленных некогнитивных психоневрологических нарушений после инсульта, а также возможность наложения одного феномена на другой.

В то же время различия в факторах, предрасполагающих к развитию патологической усталости, апатии и депрессии, вероятно, отражают имеющиеся различия в механизмах развития названных феноменов. В частности, более частая встречаемость хронических гиподенсивных очагов и большая выраженность переднего лейкоареоза в больших полушариях у пациентов с апатией указывает на возможную связь между развитием последней и нарушением целостности лобно-подкорковых связей.

Таблица 3.8.

Результаты сравнительного анализа пациентов в группах с и без патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта, диагностированных по результатам опросников.

	Патологическая усталость			Апатия			Депрессия		
	Присутствует n=135	Отсутствует N=92	P	Присутствует n=52	Отсутствует n=175	P	Присутствует n=71	Отсутствует n=156	P
Возраст, годы	65 (57-73,5)	62 (53-72)	0,375	65 (57,25-74,75)	64 (53-72)	0,165	66 (58-74)	64 (53,25-72)	0,081
Пол, мужчины/ женщины (%)	76/59 (56/44)	64/28 (70/30)	0,050	33/19 (63,5/36,5)	107/68 (61/39)	0,447	41/30 (58/42)	99/57 (63/47)	0,462
Тип инсульта (%) §	117/18 (87/13)	77/15 (57/43)	0,568	44/8 (85/15)	150/25 (86/14)	0,825	59/12 (83/17)	135/21 (86/14)	0,544
Бассейн инсульта (%) †	41/49/45 (30/36/34)	42/31/19 (46/34/20)	0,035	16/16/20 (30/30/40)	67/64/44 (38/36/26)	0,172	20/32/19 (28/45/27)	63/48/45 (40/31/29)	0,086
Тяжесть инсульта по NIHSS	2 (1-3)	1 (0-3)	0,06	2 (0-3)	1,5 (0-3)	0,373	2 (1-4)	1 (0-3)	0,001
Инвалидизация по mRs	1(0-2)	1(0-1)	0,005	1 (0-2)	1 (0-2)	0,647	1 (1-2)	1 (0-1,75)	0,001
Когнитивный дефицит по MoCA	23 (20-24)	23 (20-25)	0,499	23 (20-24)	23(20-24)	0,46	22 (19-24)	23 (21-25)	0,117
Патологическая усталость по определению (%)	105 (78)	1 (1)	0,000	43 (83)	63 (36)	0,000	53 (75)	53 (34)	0,000
Патологическая усталость по	29 (26-34)	16 (13-19)	0,000	64 (53,5-72)	33 (28-36)	0,000	30 (23-35)	21,5 (15-28)	0,000

ШОУ									
Апатия по критериям	42 (31)	2 (2)	0,000	38 (73)	6 (3)	0,000	25 (35)	19 (12)	0,000
Апатия по ШОА	11 (5-16)	5(3-8)	0,000	17 (15-19)	5 (3-9)	0,000	11 (6-17)	6 (3-10,75)	0,000
Депрессия по критериям	40 (29,5)	9 (10)	0,000	21 (40)	28 (16)	0,000	46 (65)	3 (2)	0,000
Депрессия HADS	5 (3,5-8)	3 (1-4)	0,000	8 (4-9,75)	4 (2-7)	0,000	9 (8-11)	3 (1-4)	0,000
Тревога HADS	7 (4-9)	5 (2-8)	0,008	7 (4-9)	5 (3-8)	0,002	7 (3-9)	5 (3-8)	0,000
Дневная сонливость по Ерworth	7 (4-11)	5 (3-7)	0,001	8 (5-11,75)	5 (4-8)	0,000	7 (5-13)	5 (3-8)	0,000
Усталость до инсульта, ВАШ	1 (2-6)	1 (1,25-5)	0,06	3 (3-7)	3 (2-5)	0,035	4 (2-5)	3 (2-7)	0,014
Лейкоареоз передний	1 (0,25-2)	1 (0-2)	0,369	1 (1-2)	1 (0-2)	0,050	1 (1-2)	1 (0-2)	0,174
Лейкоареоз задний	1 (0-2)	1 (0-2)	0,512	1 (1-2)	1 (0-2)	0,512	1 (1-2)	1 (0-2)	0,114
Атрофия корковая	1 (1-2)	1 (0-2)	0,384	1,5 (1-2)	1 (0-2)	0,384	1 (0-2)	1 (0-2)	0,893
Атрофия центральная	1 (1-2)	1 (0-2)	0,176	1 (1-2)	1 (0-2)	0,176	1 (1-2)	1 (0-2)	0,437
ASPECTS, баллы (n=79)	7 (4-8)	7 (5,5-8)	0,197	7 (5-8)	7 (7-8)	0,369	7 (5-8)	7 (5-8)	0,316

Примечание: † - ишемические/геморрагические инсульты; § - правая каротидная/левая каротидная/вертебробазилярная системы.

Жирным выделены группы, в которых отмечались статистически значимые различия ($p < 0,05$).

NIHSS – Шкала тяжести инсульта Института здоровья США, mRs – модифицированная шкала Рэнкина, MoCA – Монреальская когнитивная оценка, ШОУ – шкала оценки усталости, ШОА – шкала оценки апатии, HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, HADS-A – подшкала тревоги Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Таблица 3.9.

Сравнительный анализ выраженности отдельных симптомов по NIHSS у пациентов в группах с и без патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта, диагностированных по результатам опросников.

№	Параметр*	Значения, баллы						
		В целом	Патологической усталости нет	Патологическая усталость есть	Апатии нет	Апатия есть	Депрессии нет	Депрессия есть
2	Движения глаз	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
3	Поля зрения	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)**	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
4	Парез лицевой мускулатуры	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)
5а	Движения конечностей <i>правая рука</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)
5б	<i>Правая нога</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
6а	Движения конечностей <i>левая рука</i>	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0,75)	0 (0-1)	0 (0-1)
6б	<i>Левая нога</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
7	Атаксия	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
8	Чувствительность	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
9	Речевая функция	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
10	Дизартрия	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
11	Неглект	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)

Примечание: *- параметры, отражающие степень угнетения сознания, не были включены в анализ так как в исследование включались только пациенты в ясном сознании.

** - $p < 0,05$

У пациентов с депрессией был относительно более выражен неврологический дефицит и степень инвалидизации по сравнению с пациентами без нее, при том, что выраженность нарушений была минимальной в обеих группах. Отсюда можно сделать вывод, что депрессия после инсульта во многих случаях носит реактивный (психологический) характер, то есть развивается в рамках реакции на приобретённый неврологический дефицит (даже минимально выраженный) и следующие за этим ограничения в повседневной жизни.

Связь между развитием патологической усталости и поражением структур кровоснабжаемыми артериями ВБС указывает на возможную роль поражения восходящей ретикулярной формации. Она локализуется в стволе головного мозга, который кровоснабжается из ВБС. Связь между нарушением полей зрения и патологической усталостью подтверждает определенную роль поражения ВБС в ее развитии (табл.3.9). Более частое развитие патологической усталости после инсульта среди женщин указывает на возможную роль нейроэндокринных факторов в развитии данного феномена. Связь между патологической усталостью и степенью инвалидизации по mRs вероятно была обусловлена повышенной физической утомляемостью у последних. Связь между патологической усталостью и патологической утомляемостью, обусловленной неврологическим дефицитом, рассмотрена ниже.

Корреляционный анализ тяжести патологической усталости по ШОУ, апатии по ШОА и депрессии по HADS (табл. 3.10) и показателей, представленных непрерывными переменными, в первую очередь показал наличие прямой связи средней силы между тремя названными феноменами. Выраженность всех трех клинических феноменов была слабо и прямо связана с выраженностью функциональных ограничений по шкале mRs - в наибольшей степени для депрессии (рис 3.7), в меньшей – для апатии и патологической усталости и в одинаковой степени с выраженностью дневной сонливости. Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS коррелировала только с тяжестью депрессии по шкале HADS (рис. 3.8).

Таблица 3.10.

Результаты корреляционного анализа между выраженностью усталости, апатии, депрессии и клинико-демографическими показателями.

Показатели	Патологическая усталость		Апатия		Депрессия	
	г	р	г	р	г	р
Возраст	0,103	0,121	0,22	0,001	0,102	0,126
Инвалидизация по mRS	0,193	0,003	0,145	0,029	0,296	0,0001
Неврологический дефицит NIHSS	0,112	0,091	0,095	0,153	0,280	0,0001
Когнитивный статус MoCA	-0,07	0,247	-0,03	0,712	-0,04	0,427
Дневная сонливость по шкале Epworth	0,286	0,0001	0,281	0,000	0,307	0,003
Усталость до инсульта	0,108	0,103	0,211	0,001	0,84	0,208
Тревога по HADS-A	0,246	0,0001	0,311	0,0001	0,173	0,0001
Депрессия по HADS-D	0,565	0,0001	0,367	0,0001	-	-
Патологическая усталость по ШОУ	-	-	0,475	0,0001	0,565	0,0001
Апатия по ШОА	0,475	0,0001	-	-	0,367	0,0001
Лейкоареоз передний	0,044	0,506	0,302	0,0001	0,045	0,498
Лейкоареоз задний	0,029	0,661	0,285	0,0001	0,068	0,306
Атрофия корковая	0,022	0,747	0,131	0,049	0,027	0,687
Атрофия центральная	0,053	0,425	0,209	0,002	0,027	0,688

Связь между степенью инвалидизации по mRs и выраженностью апатии можно объяснить тем, что у пожилых пациентов выше вероятность развития тяжелого инсульта с высокой степенью инвалидизации. Корреляционный анализ выявил достоверную связь между степенью инвалидизации и возрастом пациентов ($r=0,3$; $p=0,001$). С другой стороны высокая степень инвалидизации

наблюдается при более обширных инсультах, при которых выше риск вовлечения в патологический процесс лобно-подкорковых связей.

Выраженность апатии была прямо слабо связана с возрастом пациентов и выраженностью патологической усталости до инсульта. Выраженность переднего и заднего лейкоареоза, а также корковая и центральная церебральная атрофия по данным КТ головного мозга были слабо и прямо связаны с выраженностью апатии после инсульта. Степень когнитивного дефицита по МоСА не была связана ни с одним из исследуемых феноменов.

Таблица 3.11.

Сравнительный анализ выраженности хронических структурных изменений по МРТ головного мозга в зависимости от наличия психоневрологических расстройств

		Передний лейкоареоз		Задний лейкоареоз		Центральная атрофия		Кортикальная атрофия	
		m	p	m	p	m	p	m	p
Патол. усталость	Да	1(1-2)	0,616	1(1-2)	0,313	1(1-2)	0,244	1(1-2)	0,325
	Нет	1(1-2)		2(1-3)		2(1-2)		2(1-2)	
Апатия	Да	1,5(1-2)	0,520	1,5 (1-3)	0,646	1,5(1-2)	0,626	1,5(1-2)	0,674
	Нет	1(1-2)		1(1-2)		1(1-2)		1(1-2)	
Депрессия	Да	1(1-2)	0,634	1(1-2)	0,490	1(1-2)	0,718	1(1-2)	0,486
	Нет	1(1-2)		1(1-2)		1(1-2)		1(0,5-2)	

Для верификации данных, полученных с помощью КТ головного мозга (n=227), были проанализированы данные МРТ (n=53). Выраженность атрофии и лейкоареоза у пациентов с патологической усталостью, апатией, депрессией и без них достоверно не отличались (табл.3.11).

Однако, корреляционный анализ подтвердил предыдущие находки: выраженность переднего и заднего лейкоареоза и центральной и корковой атрофии по МРТ головного мозга прямо коррелировали с выраженностью апатии после инсульта (табл. 3.12).

Корреляционный анализ выраженности хронических структурных изменений по МРТ головного мозга и психоневрологических расстройств

	Передний лейкоареоз		Задний лейкоареоз		Центральная атрофия		Кортикальная атрофия	
	г	р	г	р	г	р	г	р
Патологическая усталость	-0,020	0,886	-0,145	0,299	-0,227	0,102	-0,200	0,151
Апатия	0,282	0,041	0,284	0,047	0,318	0,020	0,341	0,012
Депрессия	-0,056	0,644	-0,066	0,637	-0,076	0,590	-0,034	0,811

Корреляционный анализ выраженности отдельных симптомов по NIHSS выявил ряд слабых связей: выраженность усталости была связана с выраженностью зрительных нарушений ($r=0,179$; $p=0,007$); выраженность депрессии была связана с выраженностью пареза в правой руке ($r=0,13$; $p=0,05$) и ноге ($r=0,14$; $p=0,037$), а также дизартрией ($r=0,139$; $p=0,036$), выраженность апатии была связана с выраженностью глазодвигательных нарушений ($r=0,18$; $p=0,006$), а также снижением силы в правой ноге ($r=0,13$; $p=0,05$). Выявленные связи подтверждают ранее замеченные закономерности. Патологическая усталость коррелирует с поражением структур, кровоснабжаемых из ВБС (в данной выборке нарушение полей зрения наблюдалось только при инсультах в ВБС). Апатия коррелирует со степенью поражения лобной доли (лобное глазодвигательное поле прилежит к префронтальной коре), депрессия связана с общим неврологическим дефицитом (дизартрия, как проявление бульбарного синдрома, – признак как поражения продолговатого мозга, так и тяжелого супратенториального инсульта). Однако, слабость корреляций снижает их убедительность.

Анализ связи между степенью восстановления после инсульта и выраженностью психоневрологических феноменов выявил лишь связь между

разницей значений по NIHSS в начале острого периода и в конце первого месяца после инсульта и выраженностью депрессии ($r=-0,159$; $p=0,018$).

Несмотря на все различия между патологической усталостью, апатией и депрессией, эти феномены тесно связаны между собой, что подтверждается результатами как сравнительного, так и корреляционного анализа (рис 3.7). Эти феномены могут predispose к развитию друг друга а также быть проявлением друг друга.

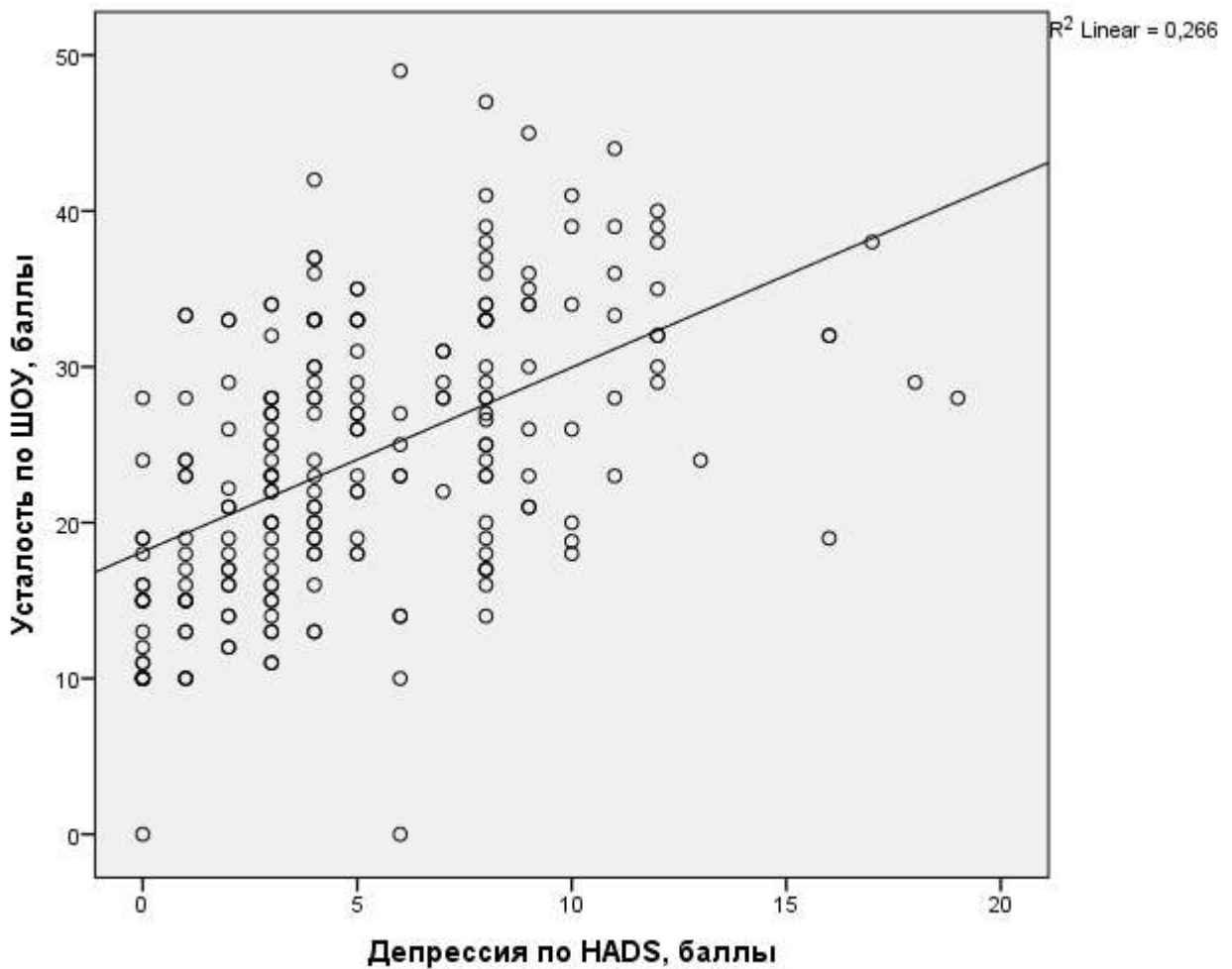


Рис. 3.7. Диаграмма корреляционной связи между патологической усталостью и депрессией после инсульта.

Например, патологическая усталость и апатия часто развиваются в рамках депрессии, а выраженная патологическая усталость во много напоминает апатию, и эти два состояния, по сути, можно рассматривать как состояния одного спектра.

Более того, тесная связь между ними указывает на возможное сходство патогенетических механизмов. В то же время различные предрасполагающие факторы не позволяют ставить знак равенства между ними

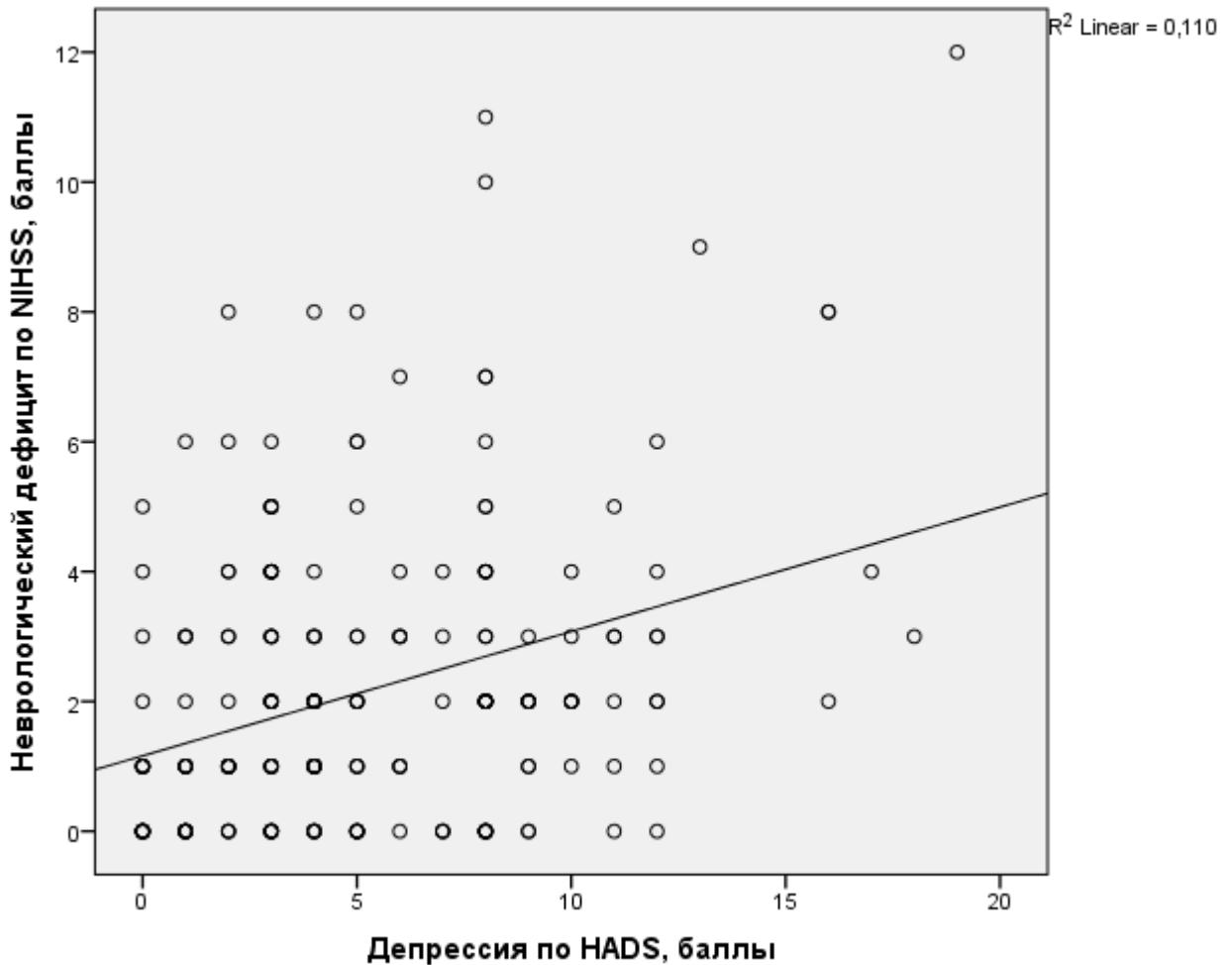


Рис. 3.8. Диаграмма корреляционной связи между выраженностью депрессии после инсульта и тяжестью неврологического дефицита по NIHSS.

Отдельно были проанализированы данные пациентов с изолированной патологической усталостью без клинических признаков депрессии и апатии (табл. 3.13). Сравнительный анализ данных пациентов с изолированной патологической усталостью и без патологической усталости, апатии и депрессии не выявил различий в возрасте, по типам инсультов (ишемический/геморрагический), по тяжести неврологического дефицита по NIHSS и степени инвалидизации по mRs, по степени когнитивных нарушений по шкале MoCA, по выраженности усталости

до инсульта, дневной сонливости. Различий по нейроанатомическим показателям (выраженность переднего и заднего лейкоареоза, центральной и корковой атрофии) между пациентами с изолированной патологической усталостью и без других психоневрологических нарушений не было.

Таблица 3.13.

Результаты сравнительного анализа пациентов с изолированной патологической усталостью и без нее.

	Изолированная патологическая усталость		
	Присутствует n=34	Отсутствует n=96	P
Возраст, годы	63 (53-72)	61,5 (50,25-72)	0,108
Пол, мужчины/ женщины	16/18 (47/53)	66/30 (69/31)	0,021
Тип инсульта §	31/3 (91/9)	77/15 (80/20)	0,568
Сосудистая система †	8/11/15 (23/33/44)	46/31/19 (48/32/20)	0,010
Тяжесть инсульта по NIHSS	1 (0-3)	1 (0-3)	0,585
Инвалидизация по mRs	1 (0-2)	1 (0-2)	0,356
Когнитивные нарушения по MoCA	23 (20-24)	23 (20-25)	0,869
Дневная сонливость	5 (3-7)	5 (3-7)	0,457
Усталость до инсульта	3 (2-5)	3 (2-5)	0,755
Лейкоареоз передний	1 (0-2)	1 (0-2)	0,969
Лейкоареоз задний	1 (0-2)	1 (0-2)	0,839
Атрофия корковая	1 (0-2)	1 (0-2)	0,960
Атрофия центральная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,991
Патологическая усталость по ШОУ	29 (26,75-33)	16,5 (13-20)	0,0001
Апатия по ШОА	29 (26-34)	16 (13-19)	0,021
Депрессия по HADS-D	2 (1-4)	4 (3-5)	0,0001
Тревога по HADS-A	5 (2-7,75)	6 (4,75-8,25)	0,077

Примечания: † - ишемические/геморрагические инсульты; § - правая каротидная/левая каротидная/вертебробазилярная системы. Жирным выделены группы, в которых отмечались статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Изолированная патологическая усталость в раннем восстановительном периоде инсульта чаще развивалась у женщин. Она чаще встречалась у пациентов с инсультами в ВБС, чем в правой и левой каротидной системах. Эти данные подтвердились в дополнительном сравнительном анализе: в частности,

патологическая усталость встречалась у 15 из 34 пациентов с ОНМК в ВБС, и у 19 из 96 пациентов с ОНМК в каротидных системах ($p=0,055$). Сравнительный анализ частоты патологической усталости у пациентов с инсультами в левой и правой каротидных системах не выявил достоверных различий (у 8 из 54 и 11 из 42 пациентов, соответственно, $p=0,13$) У пациентов с изолированной патологической усталостью выраженность симптомов апатии по ШОА и депрессии по HADS были достоверно выше, чем у пациентов без психоневрологических нарушений. Отмечалась также тенденция к повышению тревоги в данной группе, однако отличия не достигли статистической значимости.

Таблица 3.14.

Результаты корреляционного анализа изолированной патологической усталости и различных характеристик пациентов.

Показатели	Патологическая усталость	
	r	P
Возраст	0,340	0,698
Инвалидизация по mRS	0,306	0,0001
Неврологический дефицит NIHSS	0,230	0,008
Когнитивный статус MoCA	-0,014	0,070
Дневная сонливость по шкале Epworth	0,179	0,041
Усталость до инсульта	0,056	0,528
Тревога по HADS	0,206	0,019
Депрессия по HADS	0,530	0,0001
Апатия по ШОА	0,29	0,001
Лейкоареоз передний	- 0,059	0,506
Лейкоареоз задний	- 0,032	0,714
Атрофия корковая	0,028	0,751
Атрофия центральная	0,036	0,681

Сравнительный анализ в целом подтвердил ранее полученные данные по факторам, предрасполагающим к развитию патологической усталости в целом (табл. 3.13). Однако при включении в анализ только данных от пациентов с изолированной патологической усталостью после инсульта не было обнаружено связи между нею и степенью инвалидизации по mRs. В то же время связь между сосудистым бассейном инсульта и женским полом сохранилась, указывая на

важную роль поражения структур ВБС и нейроэндокринных факторов в развитии патологической усталости после инсульта.

Корреляционный анализ выявил связь между выраженностью изолированной патологической усталости после инсульта и тяжестью неврологического дефицита, степенью инвалидизации по mRs, выраженностью тревоги, депрессии по HADS и апатии по ШОА (табл. 3.14.). Отмечалась очень слабая связь между изолированной патологической усталостью и дневной сонливостью по Epworth. В то же время не было выявлено связи между изолированной патологической усталостью после инсульта и возрастом пациентов, степенью когнитивных нарушений по MoCA, выраженностью переднего и заднего лейкоареоза, центральной и корковой церебральной атрофии по КТ головного мозга. По сути эти данные подтвердили ранее полученные данные о слабой связи между патологической усталостью и неврологическим дефицитом, и схожими психоневрологическими расстройствами.

Отдельно были проанализированы данные пациентов с изолированной апатией, после исключения пациентов с апатией в сочетании с депрессией (апатической или адинамической депрессией). При сравнительном анализе отмечалась тенденция к развитию апатии у более пожилых пациентов, однако различия не достигли статистической значимости. Различий у пациентов с апатией и без нее по тяжести неврологического дефицита по NIHSS, степени инвалидизации по mRs и выраженности когнитивных нарушений по MoCA, распределению инсультов по сосудистым бассейнам, патологическим типам выявлено не было. При этом отмечалась тенденция к более высокой частоте повторных инсультов у пациентов с апатией.

У пациентов с изолированной апатией был достоверно выше уровень депрессии по HADS, выраженность патологической усталости по ШОУ и дневной сонливости по опроснику Epworth. В то же время выраженность тревоги по HADS и патологической усталости до инсульта не отличались в двух группах. По нейровизуализационным критериям отличий в двух группах выявлено не было, однако отмечалась четкая тенденция к наличию более выраженного переднего

лейкоареоза по данным КТ головного мозга у пациентов с изолированной апатией (табл. 3.15).

Таблица 3.15.

Результаты сравнительного анализа пациентов с изолированной апатией после инсульта и без нее.

	Изолированная апатия		
	Присутствует n=26	Отсутствует n=152	P
Возраст, годы	65,5 (60-74,5)	64 (53-72)	0,07
Пол, мужчины/ женщины	16/10 (61/39)	93/59 (75/27)	0,577
Тип инсульта §	23/3 (88/12)	129/23 (85/15)	0,449
Сосудистая система †	11/5/10 (42/19/39)	58/56/38 (38/37/25)	0,165
Повторность инсульта	25/1	128/24	0,084
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	1 (0-2,25)	1 (0-3)	0,585
Инвалидизация по mRs, баллы	1 (0-1,25)	1 (0-2)	0,883
Когнитивные нарушения по MoCA, баллы	24 (20,75-24,25)	23 (20-25)	0,860
Дневная сонливость	7,5 (5-11,25)	5 (3-7)	0,001
Усталость до инсульта	3,5 (2-7)	3 (2-5)	0,113
Лейкоареоз передний	2 (0,75-2,25)	1 (0-2)	0,07
Лейкоареоз задний	1,5 (0-2,25)	1 (0-2)	0,169
Атрофия корковая	1 (1-2)	1 (0-2)	0,575
Атрофия центральная	1 (1-2)	1 (0-2)	0,282
Патологическая усталость по ШОУ	30,5 (26,75-34)	20 (15-27)	0,0001
Апатия по ШОА	16 (10,5-18)	5 (3-9)	0,0001
Депрессия по HADS-D	5 (3,75-8)	3 (1-5)	0,001
Тревога по HADS-A	6 (3,75-9)	5 (3-8)	0,527

Для выявления связи между выраженностью изолированной апатии и клинико-демографическими и нейрорадиологическими показателями был проведен корреляционный анализ. Выраженность апатии была прямо и слабо связана с возрастом пациентов, тяжестью неврологического дефицита по NIHSS, степенью инвалидизации по mRs. Связи между выраженностью апатии и

степенью когнитивного дефицита по MoCA и выраженностью усталости до инсульта по ВАШ выявлено не было.

Выраженность апатии прямо коррелировала с выраженностью патологической усталости по ШОУ и депрессии по HADS, а также дневной сонливости по опроснику Epworth и тревоги по HADS. Выраженность апатии также была слабо связана с выраженностью лейкоареоза как в передних, так и задних отделах больших полушарий, а также с выраженностью центральной атрофии головного мозга по данным КТ. Связи между корковой атрофией и апатией выявлено не было (табл. 3.16).

Таблица 3.16.

Результаты корреляционного анализа выраженности изолированной апатии и различных характеристик пациентов.

Показатели	Апатия	
	r	p
Возраст	0,297	0,001
Инвалидизация по mRS	0,237	0,001
Неврологический дефицит NIHSS	0,168	0,025
Когнитивный статус MoCA	-0,034	0,656
Дневная сонливость по шкале Epworth	0,261	0,0001
Усталость до инсульта	0,130	0,084
Тревога по HADS-A	0,337	0,0001
Депрессия по HADS-D	0,336	0,0001
Патологическая усталость по ШОУ	0,429	0,0001
Апатия по ШОА	-	-
Лейкоареоз передний	0,350	0,0001
Лейкоареоз задний	0,328	0,0001
Атрофия корковая	0,126	0,094
Атрофия центральная	0,215	0,004

Данный подгрупповой анализ пациентов с апатией без депрессии подтвердил ранее выявленные ассоциации. Как следовало ожидать, исключение пациентов с депрессией привело к снижению медианы тяжести неврологического дефицита до 1 (0-3), выраженности инвалидизации также до 1 (0-2), вероятно, в связи с тем, что при более значимом неврологическом дефиците развивается депрессия. Развитие изолированной апатии после инсульта было связано с более пожилым

возрастом, выраженностью функциональных ограничений и хроническими изменениями в головном мозге по данным КТ. Апатия и патологическая усталость были тесно связаны между собой.

Для оценки влияния различных факторов на развитие патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта и их тяжесть был проведен регрессионный анализ. Для выявления факторов, обуславливающих тяжесть патологической усталости, в линейный регрессионный анализ были включены показатели, которые достоверно отличались при сравнении пациентов страдавших и не страдавших патологической усталостью, в частности, бассейн инсульта, выраженность ограничений функциональных возможностей и выраженность депрессии. Пол и возраст включались в качестве независимых переменных во все регрессионные модели вне зависимости от результатов унивариантного анализа, в связи с их потенциально важной ролью в развитии любого из изучаемых клинических феноменов. Результаты линейного регрессионного анализа представлены в табл. 3.17. Выраженность патологической усталости по ШОУ была связана с принадлежностью к женскому полу и тяжестью симптомов депрессии по HADS-D. Данная модель объясняла около 27% вариабельности патологической усталости после инсульта.

Таблица 3.17.

Результаты линейного регрессионного анализа для выраженности патологической усталости по ШОУ

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	3,04	2,953	0,000
Возраст	-0,001	0,037	0,968
Бассейн инсульта	0,953	0,635	0,135
Инвалидизация mRs	0,211	0,455	0,644
Депрессия по HADS-D	1,150	0,136	0,000
Константа	12,11	2,953	0,000

$$R = 0,27 (27\%)$$

В логистический регрессионный анализ были включены те же переменные, что и в линейный регрессионный анализ, но зависимой переменной было выбрано

наличие патологической усталости по клиническому определению. Развитие патологической усталости согласно клиническому определению было связано с также с полом и уровнем депрессии по HADS, а также сосудистой системой инсульта (ВБС) (табл. 3.18).

Таблица 3.18.

Результаты логистического регрессионного анализа для наличия усталости по клиническому определению.

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	1,098	0,326	0,001
Возраст	-0,009	0,011	0,451
Бассейн инсульта	0,542	0,203	0,007
Инвалидизация по mRs	0,030	0,143	0,835
Депрессия по HADS-D	0,304	0,051	0,000
Константа	-3,750	0,966	0,000

$$R^2 = 0,361 (36,1\%)$$

Таблица 3.19.

Результаты линейного регрессионного анализа для выраженности апатии по ШОА.

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	-0,438	0,754	0,843
Возраст	0,045	0,029	0,120
Бассейн инсульта	0,497	0,469	0,290
Инвалидизация по mRs	-0,122	0,334	0,715
Депрессия по HADS-D	0,498	0,100	0,0001
Усталость до инсульта	0,435	0,163	0,008
Лейкоареоз передний	1,317	0,397	0,001
Константа	-3,927	1,159	0,001

$$R^2 = 0,21 (21\%)$$

Для выявления факторов, влияющих на выраженность апатии после инсульта в линейный регрессионный анализ, включались те же показатели, что и выше, и дополнительно – выраженность усталости до инсульта и переднего лейкоареоза. Выраженность апатии была связана с выраженностью симптомов депрессии, переднего лейкоареоза и выраженностью усталости до инсульта. Данная модель

объясняла 21% вариабельности тяжести апатии в раннем восстановительном периоде инсульта (табл. 3.19).

Для выявления факторов, влияющих на развитие апатии после инсульта, в логистический регрессионный анализ включались те же показатели, что и в предыдущую модель. Наличие апатии было связано с выраженностью симптомов депрессии по HADS и ограничений функциональных возможностей по mRs. Данная модель объясняла 20,6% вариабельности развития апатии (табл. 3.20).

Таблица 3.20.

Результаты логистического регрессионного анализа для наличия апатии по диагностическим критериям R.S. Marin в модификации S. Starkstein

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	-0,277	0,358	0,438
Возраст	0,017	0,014	0,224
Бассейн инсульта	0,214	0,221	0,333
mRs	0,366	0,174	0,035
Депрессия по HADS-D	0,205	0,047	0,0001
Усталость до инсульта	0,107	0,075	0,155
Лейкоареоз передний	0,256	0,176	0,146
Константа	-3,900	1,114	0,000

$R^2 = 20,6\%$

В линейный регрессионный анализ для выявления факторов, предрасполагающих к развитию депрессии, включались пол, возраст, бассейн инсульта, тяжесть неврологического дефицита по NIHSS, выраженность патологической усталости по ШОУ (табл. 3.21).

Результаты анализа показали, что развитие депрессии обусловлено выраженностью неврологического дефицита по NIHSS и патологической усталости по ШОУ. Данная модель объясняла 30,6% вариабельности развития депрессии после инсульта. Выраженность апатии не включалась в анализ в связи с ее коллинеаностью с выраженностью усталости. Замена выраженности патологической усталости на выраженность апатии не изменило результатов регрессионного логистического анализа. Это указывало на то, что патологическая

усталость и апатия в равной степени могут приводить к развитию депрессии после инсульта.

Таблица 3.21.

Результаты линейного регрессионного анализа для выраженности депрессии по HADS-D.

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	-0,447	0,450	0,322
Возраст	0,005	0,016	0,769
Бассейн инсульта	0,027	0,274	0,923
Неврологический дефицит по NIHSS	0,729	0,190	0,000
Усталость по ШОУ	0,213	0,025	0,000
Константа	-0,6	1,316	0,649

$R^2 = 30,6\%$

В логистический регрессионный анализ были включены те же независимые переменные, что и в линейный регрессионный анализ, зависимой переменной было наличие депрессии по DSM-IV. Его результаты показали, что развитие депрессии связано с тяжестью неврологического дефицита и выраженностью патологической усталости по ШОУ. Данная модель объясняла 27% вариабельности развития депрессии в раннем восстановительном периоде инсульта (табл. 3.22).

Таблица 3.22.

Результаты логистического регрессионного анализа для наличия депрессии по критериям DSM-IV.

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	-0,492	0,383	0,199
Возраст	0,014	0,014	0,300
Бассейн инсульта	0,270	0,235	0,250
Неврологический дефицит по NIHSS	0,169	0,079	0,032
Усталость по ШОУ	0,125	0,025	0,000
Константа	-5,925	1,352	0,003

$R^2 = 27\%$

Таким образом, анализ результатов на данном этапе исследования показал, что все три изучаемых феномена тесно связаны между собой, а также с выраженностью функциональных ограничений по mRs. В то же время для каждого из них были выявлены свои предикторы: для патологической усталости – пол и поражение структур ВБС, для апатии – передний лейкоареоз и наличие усталости до инсульта, для депрессии – выраженность неврологического дефицита по NIHSS и патологическая усталость (апатия). Наименее специфичным феноменом была патологическая усталость, она могла развиваться в рамках снижения мотивации при апатии, или аффективных нарушений при депрессии, или самостоятельно.

Полученные данные, с одной стороны, вероятно, указывают на общность запускающего фактора для всех трех феноменов, а именно, инсульта, который является источником психологического стресса в первую очередь за счет развития неврологического дефицита, а также приводит к разобщению межнейронных связей за счет острых очаговых изменений и декомпенсации хронических нарушений. С другой стороны, они показывают, что развитие того или иного феномена зависит от дополнительных факторов. В частности, поражение восходящей активирующей ретикулярной формации, а также нейроэндокринные факторы предрасполагают к развитию патологической усталости; выраженное разобщение лобно-подкорковых связей за счет сосудистого поражения белого вещества передних отделов больших полушарий – к развитию апатии, а неврологический дефицит (даже минимально выраженный) – к развитию депрессии, вероятно, в рамках психологической реакции на ограничение функциональных возможностей пациента.

Приведенные выше регрессионные модели объясняли только около трети вариабельности каждого из изучаемого феноменов, поэтому было проведено более детальное исследование, в котором принимались во внимание более тонкие компьютерно-томографические, лабораторные и клинико-психологические параметры, полученные от меньшей группы пациентов.

3.2.2 Нейроанатомические и лабораторные параметры, болевые синдромы, катастрофизация и базовый уровень физической активности в развитии патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта.

Для более детального исследования природы патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта было проведено дополнительное исследование на меньшей подгруппе пациентов (n=120). В нем была проанализирована связь между названными феноменами и нейроанатомическими, а также некоторыми лабораторными и клинико-психологическими (наличие болевых синдромов, уровень катастрофизации, базовый уровень физической активности) показателями, которые не оценивались в основной группе (n=227).

Сравнительный анализ частоты определённых локализаций очагов инсульта в зависимости от наличия или отсутствия патологической усталости, апатии или депрессии не проводился, так как на снимках КТ, проведенных при поступлении в стационар, ранние признаки ишемии или сформированный очаг визуализировались только у трети пациентов. В связи с этим основной акцент был на исследовании хронических изменений в головном мозге (лейкоареоз, атрофия, хронические гиподенсивные очаги). Результаты оценки выраженности лейкоареоза и церебральной атрофии в различных областях головного мозга представлены в табл. 3.23 а, б.

Исследование в основной группе пациентов не выявило связи между тяжестью патологической усталости и депрессии после инсульта и выраженностью хронических изменений в головном мозге – лейкоареоза и церебральной атрофии. В связи с этим была проведена более детальная оценка выраженности названных изменений в определенных областях головного мозга и последующий сравнительный анализ интенсивности названных изменений у пациентов с патологической усталостью, апатией, депрессией и без них. Сравнительный анализ выраженности церебральной атрофии и лейкоареоза в различных отделах левого и правого полушарий большого мозга и мозжечка у пациентов с патологической усталостью и без нее по клиническому определению не выявил достоверных различий (табл. 3.24 и 3.25).

Выраженность церебральной атрофии в различных областях головного мозга по данным КТ.

Локализация	Тип	Правое полушарие				Левое полушарие			
		Нет	Легкий	Умеренный	Тяжелый	Нет	Легкий	Умеренный	Тяжелый
Лобная доля, пациенты	Центральный	39	39	26	3	39	39	26	3
	Кортикальный	35	41	30	1	35	41	30	1
Теменная доля, пациенты	Центральный	42	43	23	2	42	40	23	2
	Кортикальный	38	45	24	0	38	45	24	0
Височная доля, пациенты	Центральный	53	33	18	3	53	33	18	3
	Кортикальный	40	40	25	2	40	40	25	2
Затылочная доля, пациенты	Центральный	53	36	16	2	53	36	16	2
	Кортикальный	50	39	18	0	50	39	18	0
Мозжечок, пациенты	Центральный	101	2	4	0	101	2	4	0
	Кортикальный	101	3	3	0	101	3	3	0

Выраженность лейкоареоза в различных областях головного мозга по данным КТ.

Локализация	Тип	Правое полушарие				Левое полушарие			
		Нет	Легкий	Умеренный	Тяжелый	Нет	Легкий	Умеренный	Тяжелый
Лобная доля, пациенты	Центральный	71	16	20	0	71	17	20	0
	Субкортикальный	72	21	14	0	72	22	13	0
Теменная доля, пациенты	Центральный	71	16	20	0	71	17	19	0
	Субкортикальный	74	15	18	0	76	14	17	0
Височная доля, пациенты	Центральный	95	12	0	0	104	13	0	0
	Субкортикальный	96	11	0	0	95	12	0	0
Затылочная доля, пациенты	Центральный	90	17	0	0	95	12	0	0
	Субкортикальный	90	11	4	2	90	11	3	3
Мозжечок, пациенты	Центральный	71	16	20	0	71	17	20	0
	Субкортикальный	72	21	14	0	72	22	13	0

Таблица 3.24.

Сравнительный анализ выраженности церебральной атрофии у пациентов с патологической усталостью после инсульта и без нее.

Локализация	Сторона	Тип	Патологическая усталость присутствует	Патологическая усталость отсутствует	P
Лобная доля, баллы	Правая	Центральная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,901
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,412
	Левая	Центральная	1 (0-2)	1 (1-2)	0,901
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,412
Теменная доля, баллы	Правая	Центральная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,574
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,203
	Левая	Центральная	1 (0-1)	1 (0-2)	0,574
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,203
Височная доля, баллы	Правая	Центральная	1 (0-1)	1 (0-2)	0,484
		Кортикальная	1 (0-1,5)	1 (0-2)	0,236
	Левая	Центральная	1 (0-1)	1 (1-2)	0,417
		Кортикальная	1 (0-1)	1 (0-2)	0,200
Затылочная доля, баллы	Правая	Центральная	1 (0-1)	1 (0-2)	0,377
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,098
	Левая	Центральная	1 (0-1)	1 (1-2)	0,377
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,098
Мозжечок, баллы	Правая	Центральная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,306
		Кортикальная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,151
	Левая	Центральная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,290
		Кортикальная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,215

Аналогичный анализ был проведен с использованием данных, полученных по ШОУ (диагноз патологической усталости устанавливался при ШОУ>22). В обоих случаях результаты были идентичны. Данные по изменениям ствола головного мозга были исключены из анализа в связи с тем, что они наблюдались лишь у 1 пациента из всей выборки.

Таблица 3.25.

Сравнительный анализ выраженности лейкоареоза у пациентов с патологической усталостью после инсульта и без нее.

Локализация	Сторона	Тип	Патологическая усталость присутствует	Патологическая усталость отсутствует	P
Лобная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,900
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,614
	Левая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,900
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,614
Теменная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,965
		Субкортикальный	0 (0-1,75)	0 (0-1)	0,895
	Левая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,928
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,766
Височная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,236
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,227
	Левая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,263
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,252
Затылочная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-1)	0,499
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-1)	0,381
	Левая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-1)	0,613
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-1)	0,485

Сравнительный анализ выраженности церебральной атрофии у пациентов с апатией после инсульта и без нее.

Локализация	Сторона	Тип	Патологическая усталость присутствует	Патологическая усталость отсутствует	P
Лобная доля, баллы	Правая	Центральная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,497
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (1-2)	0,330
	Левая	Центральная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,497
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (1-2)	0,330
Теменная доля, баллы	Правая	Центральная	0 (0-2)	1 (0-1)	0,859
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,804
	Левая	Центральная	0 (0-2)	1 (0-1,75)	0,859
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,804
Височная доля, баллы	Правая	Центральная	1 (0-1)	1 (0-2)	0,759
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,070
	Левая	Центральная	1 (0-1)	1 (1-2)	0,840
		Кортикальная	1 (0-1)	1 (0-2)	0,083
Затылочная доля, баллы	Правая	Центральная	1 (0-1,75)	1 (0-2)	0,900
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,497
	Левая	Центральная	1 (0-1,75)	1 (1-2)	0,900
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,497
Мозжечок, баллы	Правая	Центральная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,232
		Кортикальная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,658
	Левая	Центральная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,209
		Кортикальная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,429

Выраженность центральной и кортикальной церебральной атрофии в различных отделах полушарий не отличалась у пациентов с апатией после

инсульта и без нее. Отмечалась тенденция к более выраженной кортикальной атрофии в правой и левой височной доле у пациентов с апатией, однако различия в двух группах не достигли статистической значимости (табл. 3.26).

Таблица 3.27.

Сравнительный анализ выраженности лейкоареоза у пациентов с апатией после инсульта и без нее.

Локализация	Сторона	Тип	Патологическая усталость присутствует	Патологическая усталость отсутствует	P
Лобная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,624
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,244
	Левая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,624
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,244
Теменная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,492
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,591
	Левая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,512
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,673
Височная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,441
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,374
	Левая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,516
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,438
Затылочная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,552
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,374
	Левая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,516
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,438

Выраженность центрального и субкортикального лейкоареоза в лобной, височной, теменной, затылочной долях правого и левого полушарий у пациентов с апатией после инсульта и без нее достоверно не отличались (табл. 3.27), в

отличие от результатов предыдущего этапа исследования. Ранее (табл. 3.8) было показано, что у пациентов с апатией после инсульта выраженность переднего лейкоареоза выше, чем у пациентов без него.

Таблица 3.28.

Сравнительный анализ выраженности церебральной атрофии у пациентов с депрессией после инсульта и без нее.

Локализация	Сторона	Тип	Патологическая усталость присутствует	Патологическая усталость отсутствует	P
Лобная доля, баллы	Правая	Центральная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,471
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (1-2)	0,892
	Левая	Центральная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,471
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (1-2)	0,892
Теменная доля, баллы	Правая	Центральная	0 (0-2)	1 (0-1)	0,530
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,772
	Левая	Центральная	0 (0-2)	1 (0-1)	0,530
		Кортикальная	1 (0-2)	1 (0-2)	0,772
Височная доля, баллы	Правая	Центральная	1 (0-1)	1 (0-1,5)	0,391
		Кортикальная	1 (0-1)	1 (1-2)	0,532
	Левая	Центральная	1 (0-1)	1 (1-2)	0,929
		Кортикальная	1 (0-1)	1 (1-2)	0,908
Затылочная доля, баллы	Правая	Центральная	1 (0-1)	1 (0-1)	0,495
		Кортикальная	1 (0-1)	1 (0-1)	0,792
	Левая	Центральная	1 (0-1)	1 (0-1)	0,495
		Кортикальная	1 (0-1)	1 (0-1)	0,792
Мозжечок, баллы	Правая	Центральная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,599
		Кортикальная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,909
	Левая	Центральная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,602
		Кортикальная	0 (0-0)	0 (0-0)	0,743

Сравнительный анализ выраженности лейкоареоза у пациентов с депрессией после инсульта и без нее.

Локализация	Сторона	Тип	Патологическая усталость присутствует	Патологическая усталость отсутствует	P
Лобная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,480
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,934
	Левая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,480
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,934
Теменная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,868
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,761
	Левая	Центральный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,808
		Субкортикальный	0 (0-1)	0 (0-1)	0,720
Височная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,421
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,540
	Левая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,318
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,414
Затылочная доля, баллы	Правая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,737
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,994
	Левая	Центральный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,720
		Субкортикальный	0 (0-0)	0 (0-0)	0,988

Выраженность кортикальной и центральной церебральной атрофии в различных отделах левого и правого полушарий головного мозга достоверно не отличалась у пациентов с депрессией после инсульта и без нее (табл 3.28). Выраженность центрального и субкортикального лейкоареоза в различных отделах левого и правого полушарий головного мозга у пациентов с депрессией и без нее также не отличались (табл. 3.29).

Хронические гиподенсивные очаги (включая лакунарные очаги) были выявлены у 49 пациентов (41%). Примечательно, что в анамнезе инсульт был только у 23 человек (19%), то есть половина очагов были асимптомные. Статистический анализ не выявил различий в выраженности патологической усталости и депрессии у пациентов с хроническими гиподенсивными очагами на КТ головного мозга и без них. При этом отмечалась тенденция к более тяжелой депрессивной симптоматике у пациентов с хроническими гиподенсивными очагами на КТ, но различия между группами не достигли статистической значимости (табл 3.30).

Выраженность апатии была больше у пациентов с хроническими гиподенсивными очагами на КТ. Частота апатии, выявленной по диагностическим критериям R.S. Marin была также выше у пациентов с названными очагами, чем у тех, у кого таких очагов не было. Это, вероятно, указывает на важную роль хронических органических изменений головного мозга в развитии данного феномена (табл. 3.30).

Таблица 3.30.

Сравнительный анализ наличия и выраженности патологической усталости, апатии и депрессии в зависимости от наличия у пациентов хронических гиподенсивных очагов по КТ головного мозга.

	Хронические гиподенсивные очаги присутствуют, n=28	Хронические гиподенсивные очаги отсутствуют, n=92	P
Патологическая усталость по ШОУ	23,5 (23-34)	23 (23,5-34)	0,579
Патологическая усталость по определению	21 (75%)	55 (60%)	0,258
Апатия по ШОА	14 (7,75-16)	7,5 (5-12)	0,002
Апатия по критериям Marin	12 (43%)	16 (17%)	0,015
Депрессия по HADS-D	7,5 (3-11)	4 (2-8,25)	0,071
Депрессия по критериям DSM-IV	16 (57%)	35 (38%)	0,121

Для выявления связи между показателями выраженности некогнитивных психоневрологических нарушений после инсульта и хронических сосудистых

изменений в головном мозге, по данным КТ головного мозга, был проведен корреляционный анализ. Он показал отсутствие достоверной связи между выраженностью лейкоареоза и церебральной атрофии в различных отделах головного мозга и патологической усталостью после инсульта (табл. 3.31).

Таблица 3.31.

Результаты корреляционного анализа между выраженностью патологической усталости и хронических изменений на КТ головного мозга.

Локализация	Тип	Правое полушарие		Левое полушарие	
		r	p	r	p
Атрофия					
Лобная доля	Центральный	0,05	0,588	0,05	0,588
	Кортикальный	0,027	0,733	0,027	0,733
Теменная доля	Центральный	0,022	0,811	0,022	0,811
	Кортикальный	0,04	0,667	0,04	0,667
Височная доля	Центральный	0,07	0,448	0,052	0,574
	Кортикальный	-0,032	0,726	-0,049	0,593
Затылочная доля	Центральный	0,041	0,654	0,041	0,654
	Кортикальный	-0,007	0,944	-0,007	0,944
Мозжечок	Центральный	0,104	0,287	0,100	0,230
	Кортикальный	0,145	0,114	0,112	0,223
Лейкоареоз					
Лобная доля	Центральный	0,048	0,601	0,048	0,601
	Субкортикальный	0,116	0,208	0,116	0,208
Теменная доля	Центральный	0,063	0,496	0,059	0,523
	Субкортикальный	0,067	0,468	0,063	0,497
Височная доля	Центральный	-0,074	0,422	-0,049	0,597
	Субкортикальный	-0,081	0,378	-0,055	0,551
Затылочная доля	Центральный	-0,048	0,606	-0,050	0,588
	Субкортикальный	-0,081	0,617	-0,055	0,596

Результаты корреляционного анализа между тяжестью патологической усталости и выраженностью некогнитивных психоневрологических нарушений представлены в таблице 3.8. Данные по хроническому структурному поражению белого вещества мозжечка не были включены в анализ в связи тем, что они наблюдались лишь у 2 пациентов из всей выборки.

Корреляционный анализ тяжести апатии и выраженности хронических изменений головного мозга – лейкоареоза и церебральной атрофии выявил достоверную связь между названными переменными (табл. 3.32). В частности, выраженность атрофии теменных долей левого и правого полушарий прямо и достоверно, но слабо коррелировала со значениями по ШОА.

Таблица 3.32.

Результаты корреляционного анализа между выраженностью апатии и хронических структурных изменений на КТ головного мозга.

Локализация	Тип	Правое полушарие		Левое полушарие	
		R	P	R	P
Атрофия					
Лобная доля	Центральный	0,153	0,095	0,153	0,095
	Кортикальный	0,136	0,139	0,136	0,139
Теменная доля	Центральный	0,188	0,040	0,188	0,040
	Кортикальный	0,196	0,032	0,196	0,032
Височная доля	Центральный	0,163	0,075	0,147	0,110
	Кортикальный	0,118	0,197	0,103	0,261
Затылочная доля	Центральный	0,160	0,081	0,160	0,081
	Кортикальный	0,129	0,162	0,129	0,162
Мозжечок	Центральный	-0,078	0,396	0,080	0,399
	Кортикальный	-0,048	0,606	-0,040	0,668
Лейкоареоз					
Лобная доля	Центральный	0,208	0,023	0,208	0,023
	Субкортикальный	0,197	0,031	0,197	0,031
Теменная доля	Центральный	0,198	0,030	0,199	0,029
	Субкортикальный	0,180	0,049	0,175	0,056
Височная доля	Центральный	0,073	0,438	0,072	0,429
	Субкортикальный	0,058	0,533	0,059	0,521
Затылочная доля	Центральный	0,140	0,122	0,138	0,137
	Субкортикальный	0,154	0,094	0,151	0,099

Выраженность лейкоареоза в лобной и теменной долях обоих полушарий слабо и прямо коррелировала с выраженностью апатии по ШОА. Эти данные подтверждают результаты предыдущего этапа исследования, указывая на важную

роль хронических изменений в головном мозге в развитии постинсультной апатии. Анализ возможной связи между выраженностью депрессии по HADS и тяжестью лейкоареоза и церебральной атрофии в различных отделах левого и правого полушарий головного мозга не дал положительных результатов (табл. 3.33). Тем самым подтвердились данные, полученные на первом этапе исследования, которые указывали на отсутствие подобных ассоциаций.

Таблица 3.33.

Результаты корреляционного анализа между выраженностью депрессии и хронических структурных изменений на КТ головного мозга.

Локализация	Тип	Правое полушарие		Левое полушарие	
		R	P	R	P
Атрофия					
Лобная доля	Центральный	0,042	0,645	0,042	0,645
	Кортикальный	0,094	0,035	0,094	0,035
Теменная доля	Центральный	0,004	0,965	0,004	0,965
	Кортикальный	-0,031	0,740	-0,031	0,740
Височная доля	Центральный	0,028	0,761	0,032	0,732
	Кортикальный	-0,190	0,037	-0,189	0,039
Затылочная доля	Центральный	-0,031	0,740	-0,031	0,740
	Кортикальный	-0,031	0,728	-0,031	0,728
Мозжечок	Центральный	0,104	0,287	0,104	0,287
	Кортикальный	0,136	0,161	0,101	0,298
Сосудистое поражение белого вещества					
Лобная доля	Центральный	0,037	0,689	0,037	0,689
	Субкортикальный	0,067	0,468	0,067	0,468
Теменная доля	Центральный	0,056	0,543	0,460	0,617
	Субкортикальный	0,092	0,318	0,100	0,277
Височная доля	Центральный	-0,048	0,619	-0,047	0,614
	Субкортикальный	-0,020	0,828	-0,020	0,831
Затылочная доля	Центральный	0,030	0,750	0,029	0,745
	Субкортикальный	0,046	0,615	0,046	0,619

Для уточнения роли системных биохимических и иммунологических изменений в развитии некогнитивных нервно-психических нарушений после

инсульта была проанализирована связь между результатами лабораторных исследований и развитием патологической усталости, апатии и депрессии. Медианы лабораторных показателей в исследуемой группе пациентов представлены в табл 3.34.

Таблица 3.34.

Общие показатели лабораторных данных и референсные значения.

Параметры	Показатели	Референсные значения
Эритроциты, 10^{12}	4,6 (4,2-5,2)	4-5
Средний объем эритроцита, фл	86 (78,25-89)	86-98
Гемоглобин, г/л	134 (125,25-143,75)	120-150
Лейкоциты, 10^9	6,1 (4,525-7,6)	4-9
Тромбоциты, 10^9	265 (234,5-327,75)	180-320
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	14 (6,25-20,75)	5-15
Общий белок, г/л	73 (67-77,75)	60-80
Мочевина, ммоль/л	5,7 (4,7-7,975)	2,5-6,4
Креатинин, ммоль/л	121 (101,5-137,75)	62-115
Общий билирубин, мкмоль/л	14,7 (11-18,85)	3,4-17,1
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 (4,6-6,875)	3-6
Аланинаминотрансфераза, ед/л	30 (23-39)	до 41
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	12 (6-22,5)	до 41
Креатинкиназа, ед/л	65 (4,25-81,5)	< 190
Иммуноглобулины М, г	1,1 (0,8-1,9)	0,6-2,5 г/л
Иммуноглобулины G	9 (7-12)	7-16 г/л
Циркулирующие иммунные комплексы	30 (20-40)	< 75 ед/мл
С-реактивный белок	4 (3-7)	0-1 мг/л

Большинство показателей находились в рамках референсных значений. Только уровни креатинина и С-реактивного белка выходили за пределы референсных значений.

Таблица 3.35.

Гематологические, биохимические и иммунологические показатели у пациентов с патологической усталостью и без нее.

Показатель	Пациенты без патологической усталости	Пациенты с патологической усталостью	P
Гематологические показатели			
Эритроциты	4,65 (4,225-5,275)	4,6 (4,2-5,2)	0,930
MCV	82,5 (79-88,75)	87 (78-89)	0,794
Гемоглобин	136 (127-143,75)	134 (124-143,75)	0,474
Лейкоциты	5,65 (4,425-7,9)	5,85 (4,4-7,6)	0,508
Тромбоциты	277 (245-323,5)	256 (233,25-334,5)	0,660
СОЭ	14 (5-21,75)	15 (8-19)	0,807
Биохимические параметры			
Общий белок	73 (68-78)	73,5 (67-77)	0,354
Мочевина	5,6 (4,7-6,35)	5,85 (4,6-7,9)	0,223
Креатинин	118,5 (106-134)	126,5 (97,5-140)	0,386
Общий билирубин	13,9 (10,475-16,6)	15,4 (11,025-19,85)	0,109
Холестерин	5,4 (4,6-6,9)	6,05 (4,8-6,6)	0,899
АЛТ	29 (21-39,75)	31 (26-39)	0,138
АСТ	12 (6-22,25)	12 (5,25-22,25)	0,855
КФК	66,5 (52,5-77,75)	64,5 (45,25-84)	0,271
Иммунологические показатели			
IgG	9 (7-11,75)	9 (7-13)	0,943
IgM	1,05 (0,8-1,9)	1,3 (0,8-1,9)	0,509
ЦИК	30 (20-40)	25 (20-42,5)	0,659
С-реактивный белок	4 (2,25-6)	5 (4-7)	0,027

Сравнительный анализ не выявил различий между биохимическими показателями у пациентов с патологической усталостью и без нее. Гипотетически можно было ожидать наличие связи между уровнем белка (показателем адекватности питания), креатинина, мочевины (показателем хронической болезни почек), гемоглобина, эритроцитов (как проявление анемии), однако число пациентов с такими изменениями было незначительным, так как все пациенты до включения в исследование прошли курс стационарного лечения в остром периоде инсульта (табл. 3.35).

При анализе иммунологических показателей была выявлена связь между наличием патологической усталости и более значимым повышением уровня С-реактивного белка, чем в группе без нее. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 3.35.

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с апатией и без нее показал, отсутствие различий в двух группах. Эти результаты указывают на относительно низкую вероятность того, что лабораторные изменения играют определенную роль в развитии апатии после инсульта (табл. 3.36).

Таблица 3.36.

Гематологические, биохимические и иммунологические показатели у пациентов с апатией и без нее.

Показатель	Пациенты с апатией	Пациенты без апатии	P
Гематологические показатели			
Эритроциты	4,6 (4,2-5,2)	4,6 (4,2-5,2)	0,732
Ср. объем эр.	87 (78,5-89)	85 (79-90)	0,830
Гемоглобин	135 (122,5-144,75)	133 (122-140,75)	0,469
Лейкоциты	6,3 (4,6-7,9)	5,85 (4,4-7,6)	0,551
Тромбоциты	265 (237-360)	271,5 (251-352,75)	0,096
СОЭ	15 (8-19)	14 (5,75-22)	0,918
Биохимические параметры			
Общий белок	73 (67-75)	73,5 (68-78)	0,918
Мочевина	5,6 (4,4-6,45)	5,2 (4,6-8,05)	0,175
Креатинин	128 (99,5-140,5)	118,5 (107,5-134)	0,995
Общий билирубин	15 (10,9-19,8)	13,25 (10,25-16,725)	0,306
Холестерин	5,4 (4,6-6,9)	6,05 (4,8-6,6)	0,235
АЛТ	31 (26-39)	28,5 (20-40)	0,284
АСТ	11,5 (5,5-23)	12 (6-20,75)	0,747
КФК	64,5 (53,5-78,5)	68 (45-80)	0,792
Иммунологические показатели			
IgG	11 (7-11,2)	11 (7-12,8)	0,945
IgM	1,05 (0,5-1,7)	1,4 (0,9-1,9)	0,521
ЦИК	30 (20-40)	25 (20-42,5)	0,659
С-реактивный белок	5 (4-7)	4 (3-6)	0,410

Сравнительный анализ лабораторных данных (общий анализ крови, биохимический анализ, базовые показатели гуморального иммунитета) у пациентов с депрессией после инсульта и без нее показал отсутствие различий в двух группах. Как и в случае с апатией, лабораторные показатели не были связаны с развитием депрессии после инсульта. Результаты анализа представлены в таблице 3.37.

Таблица 3.37.

Гематологические, биохимические и иммунологические показатели у пациентов с депрессией и без нее.

Показатель	Пациенты без депрессии	Пациенты с депрессией	P
Гематологические показатели			
Эритроциты	4,6 (4,2-5,2)	4,5 (4,2-5,2)	0,844
Ср. объем эр.	87 (78,25-88)	85,5 (78,25-90)	0,279
Гемоглобин	135 (124,75-142,5)	133 (122-140,75)	0,531
Лейкоциты	5,95 (4,5-7,8)	6,25 (5-7,475)	0,778
Тромбоциты	259 (233,25-325,75)	316 (243,25-357,25)	0,681
СОЭ	14 (6,25-21)	14,5 (6,5-19)	0,815
Биохимические параметры			
Общий белок	73 (67-77)	74 (68,25-78)	0,962
Мочевина	5,6 (4,7-7,975)	5,2 (4,45-6,325)	0,116
Креатинин	119 (103,25-137,75)	126 (98,5-137,75)	0,208
Общий билирубин	15 (10,9-19,8)	13,25 (10,25-16,725)	0,797
Холестерин	5,4 (4,6-6,675)	6,35 (4,525-7,275)	0,746
АЛТ	31 (23-39)	29 (22,25-39)	0,223
АСТ	12 (5-23)	12 (6,2-19,5)	0,438
КФК	65,5 (52,25-81,5)	65 (45-82,5)	0,510
Иммунологические показатели			
IgG	8 (7,1-13)	10 (5,9-15)	0,543
IgM	1,04 (0,7-2,1)	1,2 (0,7-1,9)	0,099
ЦИК	30 (20-40)	25 (20-42,5)	0,659
С-реактивный белок	4 (3-7)	4 (3,25-7,25)	0,148

Учитывая результаты сравнительного анализа был проведен корреляционный анализ уровня С-реактивного белка и выраженности патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта (табл. 3.38). Он выявил прямую достоверную

слабую связь между концентрацией С-реактивного белка и выраженностью патологической усталости по ШОУ. Отмечалась тенденция к наличию подобной связи и с выраженностью апатии, однако она не достигла статистической достоверности ($p=0,065$). Выраженность депрессии не была связана с концентрацией С-реактивного белка. Эти данные указывают на вероятную роль нейроиммунных механизмов развития патологической усталости после инсульта.

Таблица 3.38.

Результаты корреляционного анализа для выявления связи между выраженностью патологической усталости, апатии, депрессии и уровнем С-реактивного белка.

	Патологическая усталость		Апатия		Депрессия	
	r	p	r	p	r	P
С-реактивный белок	0,283	0,002	0,169	0,065	0,119	0,194

Для оценки роли нейроэндокринных факторов, а именно роли гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в небольшой подгруппе пациентов было проведено исследование суточных колебаний уровня кортизола слюны. В исследование было включено 42 пациента в раннем восстановительном периоде инсульта из основной группы. По техническим причинам у 7 пациентов анализ выполнить не удалось (недостаточное количество слюны, слюна собрана только в один контейнер).

У четырех пациентов отмечалась инверсия суточного ритма секреции кортизола. Они были исключены из статистического анализа, в связи с тем, что их показатели резко отличались от показателей других пациентов и могли исказить результаты статистического анализа. Примечательно, что у трех из них отмечалась патологическая усталость, однако малое число наблюдений не позволило провести анализ и сделать выводы о роли инверсии ритма секреции кортизола в развитии психоневрологических расстройств после инсульта. В

результате, в итоговый анализ были включены данные от 32 пациентов. Результаты представлены в таблице 3.39.

Таблица 3.39.

Сравнительный анализ уровня кортизола слюны у пациентов с патологической усталостью, апатией и депрессией в раннем восстановительном периоде инсульта.

		Утренний кортизол	Вечерний кортизол
Патологическая усталость	Присутствует	15,9 (14,25-18,2)	3,9 (3,2-4,75)
	Отсутствует	16,1 (12,4-18,3)	3,8 (2,8-5)
Депрессия	Присутствует	16,9 (14,65-19,1)	4,1 (2,8-4,2)
	Отсутствует	15,6 (13,2-16,8)	3,6 (2,8-4,2)
Апатия	Присутствует	16 (14,275-18,7)	3,95 (3,2-4,875)
	Отсутствует	15,65 (13,275-17,95)	3,5 (2,9-4,85)

Примечание: во всех случаях $p > 0,05$.

Сравнительный анализ уровня кортизола слюны в утренние и вечерние часы у пациентов с патологической усталостью, апатией и депрессией после инсульта и без них показал отсутствие каких-либо статистически достоверных различий (табл.3.39). Для подтверждения этих результатов был проведен корреляционный анализ между уровнем кортизола и клинико-демографическими показателями пациентов. Корреляционный анализ также не выявил связи между выраженностью патологической усталости апатии, депрессии и уровнем кортизола слюны в утреннее и вечернее время.

Дополнительно был проведён корреляционный анализ между уровнем кортизола слюны и возрастом, выраженностью неврологического дефицита по NIHSS, инвалидизации по mRs, когнитивного статуса по MoCA, уровнем катастрофизации (включая обдумывание, преувеличение, беспомощностью) и выраженностью болевых синдромов в верхних конечностях, нижних конечностях,

позвоночнике и головной боли. Он также не выявил каких-либо достоверных связей (табл. 3.40).

Таблица 3.40.

Результаты корреляционного анализа между уровнем кортизола в слюне и различных клинико-демографических показателей в раннем восстановительном периоде инсульта.

	Утренний кортизол		Вечерний кортизол	
	r	p	r	P
Возраст	0,187	0,543	0,223	0,102
Неврологический дефицит по NIHSS	0,65	0,726	-0,152	0,405
Инвалидизация по mRs	0,141	0,441	-0,185	0,310
Когнитивный статус по MoCA	-0,107	0,559	-0,001	0,994
Усталость по ШОУ	0,041	0,823	0,238	0,191
Апатия по ШОА	0,063	0,730	0,226	0,214
Депрессия HADS-D	0,167	0,361	0,169	0,356
Тревога по HADS-A	0,315	0,079	0,22	0,225
Катастрофизация усталости	0,192	0,291	-0,199	0,275
<i>Обдумывание</i>	0,111	0,584	0,159	0,384
<i>Преувеличение</i>	0,294	0,103	-0,097	0,597
<i>Беспомощность</i>	0,140	0,446	-0,290	0,108
Боль в верхней конечности	0,1	0,585	0,02	0,913
Боль в нижней конечности	0,055	0,765	-0,213	0,241
Боль в спине	0,46	0,804	0,25	0,167
Головная боль	-0,026	0,888	0,168	0,358

Из клинических показателей дополнительно оценивались болевые синдромы. Боли различной интенсивности и локализации в течение последней недели (на момент опроса) отмечались у 97 пациентов (81%). При этом у большинства

пациентов – 72 (60%) из 120, подобные боли отмечались и до инсульта. Чаще всего болевые ощущения отмечались в позвоночнике (n=62). Из 62 у 39 (63%) человек – преимущественно в поясничном, у 11 (18%) – в шейном, у 4 (6,5%) – в грудном отделе, у остальных (19,5%) – в нескольких отделах. В верхней конечности боли отмечались у 48 (40%) человек. Из них у 31 (64,5%) – в плечевом суставе, у 6 (12,5%) – в мелких суставах кисти, у 5 (10,5%) – в локтевом суставе), у остальных пациентов боль в верхней конечности сложно было локализовать. В нижней конечности боли выявлялись у 43 человек (38%). Из них у 18 (42%) в области коленного сустава, у 6 (14%) в области стопы (табл. 3.41). У оставшихся пациентов (44%) боль носила более разлитой характер и ощущалась в области голени или бедра, или всей ноги). В последнем случае, по результатам клинико-инструментального обследования, боли были связаны с хронической венозной недостаточностью, остеопорозом, явлениями полинейропатии и другими причинами.

Таблица 3.41.

Характеристики основных болевых синдромов у пациентов после инсульта

Локализация боли	Частота	Выраженность по ВАШ
Артралгии		
- нижних конечностей	43 (36%)	4 (3-6)
- верхних конечностей	48 (40 %)	5 (4-6)
Боли в позвоночнике	62 (52%)	4,5 (3-5)
Головные боли		
- мигрень	5 (4%)	-
- головные боли напряжения	30 (25%)	5 (4-5,25)
- другие цефалгии	7 (6,5%)	3,5 (3-4,75)

Примечание: ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

Из головных болей наиболее частыми были головные боли напряжения. Реже встречалась мигрень – 5 человек, у одного из них она была с аурой. Примечательно, что за время пребывания в стационаре ни у одного из 5 пациентов приступы мигрени не развились и этот диагноз, в отличие от других

болевых синдромов, устанавливался анамнестически. В связи с этим средняя интенсивность головной боли по ВАШ у пациентов с мигренью не оценивалась. У 7 пациентов отмечались другие цефалгии (цервикогенные, связанные с патологией височно-нижечелюстного сустава, медикаментозно-индуцированные (в частности, после приема нитратсодержащих препаратов)). Основные данные по частоте и средней интенсивности различных форм болевых синдромов после инсульта представлены в таблице 3.41.

У пациентов с клинически значимой патологической усталостью боли в верхних конечностях отмечались чаще и были более выраженными, чем у пациентов без патологической усталости. Частота болей в спине также была выше в группе пациентов с патологической усталостью после инсульта. В то время как частота и выраженность головных болей напряжения и болей в нижних конечностях достоверно не отличались в двух группах (табл. 3.42).

У пациентов с депрессией чаще наблюдались головные боли напряжения, они были более выраженными, чем у пациентов без симптомов депрессии (табл. 3.42). Связи между наличием и выраженностью болевых синдромов и апатией выявлено не было.

В целом боли (любой локализации) отмечались чаще у пациентов с патологической усталостью (15/8 и 29/68, $p=0,02$) и повышенной тревожностью (17/6 и 52/45, $p=0,001$). У пациентов с апатией и без нее не было различий в частоте болевых синдромов (16/7 и 76/21, $p=0,261$). У пациентов с депрессией отмечалась статистически не значимая тенденция к более частому развитию болевых синдромом в целом, чем у пациентов без нее (17/6 и 52/45, $p=0,06$).

Корреляционный анализ подтвердил результаты сравнительного анализа: интенсивность боли в верхних конечностях и в меньшей степени – в нижних конечностях по ВАШ была связана с выраженностью патологической усталости по ШОУ. Интенсивность головных болей напряжения коррелировала с выраженностью депрессии по HADS (табл. 3.43).

Таблица 3.42.

Результаты сравнительного анализа наличия и выраженности болевых синдромов при патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта.

	Патологическая усталость			Апатия			Депрессия		
	Присутствует	Отсутствует	P	Присутствует	Отсутствует	P	Присутствует	Отсутствует	P
Боли в нижних конечностях	32/12	45/31	0,244	31/20	46/32	0,465	17/11	60/32	0,281
Боли в верхних конечностях	39/37	33/11	0,008	18/10	54/38	0,382	32/12	40/29	0,368
Дорсалгии	32/44	26/18	0,054	17/11	41/51	0,100	28/23	30/39	0,146
ГБН	56/20	34/10	0,417	21/7	69/23	0,606	29/22	61/8	0,0001
Выраженность по ВАШ									
Боли в нижних конечностях	4 (3-5)	5 (2,25-6)	0,462	4 (3-6)	4 (2-6)	0,483	4,5 (2,25-6,75)	3 (3-6)	0,422
Боли в верхних конечностях	5 (4-6)	4 (3-4)	0,022	5 (3-6)	5 (4-6)	0,212	4 (3-6)	6 (5-7)	0,428
Дорсалгии	4,5 (3-5)	4,5 (3,75-6)	0,250	5 (4-7)	4 (3-7)	0,134	5 (3-6)	4 (3-5)	0,153
ГБН	5 (4-6)	5 (3,25-5)	0,745	5 (5-5)	5(4-6)	0,237	5 (3-5,25)	5 (5-5,75)	0,631

Примечание: в верхней части таблицы результаты представлены в виде количества пациентов без болевых синдромов и с болевыми синдромами

Для изучения роли соматической патологии в развитии постинсультных некогнитивных психоневрологических нарушений были выделены в отдельную группу пациенты в раннем восстановительном периоде инсульта с острыми или некомпенсированными болезнями внутренних органов. Они отмечались у 32 (26,6%) из 120 пациентов.

Таблица 3.43.

Результаты корреляционного анализа между некогнитивными психоневрологическими нарушениями и выраженностью болевых синдромов.

	Патологическая усталость		Апатия		Депрессия	
	r	p	R	p	r	P
Артралгии нижних конечностей	0,183	0,046	0,078	0,04	0,005	0,048
Артралгии верхних конечностей	0,298	0,001	-0,067	0,470	0,048	0,604
Дорсалгии	0,052	0,570	0,121	0,187	0,018	0,847
Головные напряжения боли	0,055	0,550	0,098	0,288	0,267	0,003

Примечательно, что хронические соматические заболевания наблюдались у 100% пациентов, в первую очередь речь идет об артериальной гипертензии. Однако у более чем 70% они были компенсированы за время лечения в стационаре в остром периоде инсульта, до включения в данное исследование. В итоге группу пациентов с острой или некомпенсированной соматической патологией составили 32 пациента. Из них у 10 пациентов отмечались различные формы анемий средней и выраженной степени (8 – железодефицитная анемия, 2 – макроцитарная анемия за счет дефицита фолиевой кислоты). Пациенты с пограничными лабораторными значениями не включались в данную группу. У 6 пациентов – болезни сердечно-сосудистой системы (2 – ишемическая болезнь сердца с прогрессирующей стенокардией с исходом в стабильную стенокардию или инфаркт миокарда, 4 – злокачественная фармакорезистентная артериальная гипертензия). Пациенты с хронической фибрилляцией предсердий не включались

в данную группу. У 6 пациентов – болезни желудочно-кишечного тракта (1 – острая язва желудка, 1 – язва 12-перстной кишки, 2 – токсический гепатит, 1 – калькулезный холецистит, 1 – болезнь Крона), у 5 пациентов отмечалась хроническая почечная недостаточность различной степени выраженности, у 3 – системные болезни соединительной ткани высокой степени активности (2 – ревматоидный артрит, 1 – системная склеродермия), пациентка с ревматоидным артритом в фазе ремиссии в данную группу не была включена. У 2 пациентов отмечались болезни дыхательной системы с дыхательной недостаточностью тяжелее 1 степени (1 – бронхиальная астма, 1 – хроническая обструктивная болезнь легких), у 2 – были впервые выявлены онкологические заболевания (1 – периферический рак легкого, 1 – рак простаты).

У пациентов с острыми и некомпенсированными хроническими соматическими заболеваниями выраженность симптомов патологической усталости была значительно выше, чем в группе без таковых: 29 (19,25-33,23) и 23 (18,80-27) балла, $p=0,027$. Выраженность симптомов депрессии (6 (3-8,75) и 4 (2-8), $p=0,149$) и апатии (11,5 (6-17,75) и 8 (5-12), $p=0,06$) не были достоверно связаны с присутствием соматической патологии. Однако выраженность апатии была выше у пациентов с соматическим неблагополучием, и данная разница была близка к статистически достоверной.

Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что именно острое или некомпенсированное хроническое заболевание является одной из потенциальных причин развития патологической усталости после инсульта, а не какие-то конкретные лабораторные изменения. В связи с этим в скрининге на причины патологической усталости после инсульта первое место должно занимать клиническое обследование с последующим назначением лабораторных исследований по показаниям.

Еще один потенциальный механизм развития патологической усталости после инсульта связан с психологическим феноменом катастрофизация. Он характеризуется дезадаптивной, негативной оценкой и повышенным вниманием к

определенным симптомам. В структуре данного феномена выделяют 3 основных компонента: постоянные размышления, преувеличение, безнадежность.

В данной работе исследовалась катастрофизация патологической усталости, однако результаты сопоставлялись с выраженностью все трех некогнитивных нервно-психических расстройств. Данный подход был обоснован тем, что патологическая усталость, апатия и депрессия – клинически близкие феномены и в понимании пациентов могут ассоциироваться с одним и тем же состоянием. Также патологическая усталость встречается чаще всего и может наблюдаться как самостоятельно, так и при апатии, и при депрессии.

По результатам сравнительного анализа уровень катастрофизации патологической усталости по Шкале катастрофизации усталости был достоверно выше в группе пациентов с патологической усталостью, чем в группе без нее. У пациентов с патологической усталостью были достоверно выше показатели «Постоянное обдумывание» и «Беспомощность» по Шкале катастрофизации усталости. Показатель «Преувеличение» также был выше у пациентов с патологической усталостью, однако различия между двумя группами не достигли статистической значимости ($p=0,066$). Результаты представлены в таблице 3.44.

Таблица 3.44.

Сравнительный анализ выраженности катастрофизации и ее проявлений в зависимости от наличия патологической усталости после инсульта.

	Катастрофизация		Постоянное обдумывание		Преувеличение		Беспомощность	
	m	p	m	p	m	p	m	p
Патологическая усталость присутствует	8 (5-11)	0,042	4 (3-6)	0,045	9 (6-12)	0,066	20,5 (15,25-29)	0,027
Патологическая усталость отсутствует	5 (3,25-10,75)		3 (2-5)		5,5 (4-12,75)		13,5 (11-28,75)	

Уровень катастрофизации патологической усталости был выше в группе пациентов с апатией, чем без нее. Значения по отдельным аспектам феномена катастрофизации усталости (постоянное обдумывание, преувеличение,

беспомощность) у пациентов с апатией и без нее отличались в минимальной степени. Ни одно из названных различий не достигло статистической значимости. Результаты представлены в таблице 3.45.

Таблица 3.45.

Сравнительный анализ выраженности катастрофизации и ее проявлений в зависимости от наличия апатии после инсульта.

	Катастрофизация		Постоянное обдумывание		Преувеличение		Беспомощность	
	m	p	m	p	m	P	m	P
Апатия присутствует	22 (11-28,5)	0,759	8,5 (4-11)	0,513	3,5 (3-6)	0,917	8 (5-12)	0,759
Апатия отсутствует	18 (12-29)		7 (4-10,75)		4 (3-6)		8 (5-12)	

Сравнение уровня катастрофизации усталости у пациентов с депрессией и без нее выявило тенденции, напоминающие таковые в предыдущем анализе. Однако, в отличие от пациентов с апатией, у пациентов с депрессией достоверно выше был уровень катастрофизации по показателю «Преувеличение» (табл. 3.46).

Таблица 3.46.

Сравнительный анализ выраженности катастрофизации и ее проявлений в зависимости от наличия депрессии после инсульта.

	Катастрофизация		Постоянное обдумывание		Преувеличение		Беспомощность	
	m	p	m	p	m	P	m	P
Депрессия присутствует	21 (12-29)	0,382	8 (5-11)	0,432	4 (2-6)	0,036	8 (5-12)	0,382
Депрессия отсутствует	18 (14-29)		7 (4-11)		3 (3-6)		8 (4-12)	

Для выявления возможной связи между показателями выраженности некогнитивных психоневрологических нарушений и уровнем катастрофизации усталости был проведен корреляционный анализ. Выраженность патологической усталости прямо и слабо коррелировала с общим уровнем катастрофизации усталости (рис. 3.47), также с выраженностью ее компонентов: постоянными

размышлениями и преувеличением. Отмечалась тенденция в сторону прямой достоверной связи между выраженностью патологической усталости и беспомощностью. При анализе связи между выраженностью апатии и депрессии по HADS была выявлена прямая слабая корреляция между выраженностью депрессии и уровнем преувеличения патологической усталости. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 3.47.

Таблица 3.47.

Результаты корреляционного анализа между показателями катастрофизации патологической усталости и выраженностью некогнитивных нервно-психических расстройств.

	Катастрофизация		Постоянное обдумывание		Преувеличение		Беспомощность	
	г	р	г	р	г	р	г	р
Патологическая усталость по ШОУ	0,210	0,021	0,204	0,026	0,211	0,021	0,166	0,07
Депрессия по HADS	0,119	0,197	0,12	0,191	0,205	0,025	0,064	0,489
Апатия по ШОА	0,060	0,515	0,105	0,253	0,035	0,704	0,025	0,788

Для лучшего понимания природы катастрофизации дополнительно был проведен анализ ее связи с другими клинико-демографическими показателями: возрастом, выраженностью неврологического дефицита, степени инвалидизации, нарушения когнитивных функций. Каких-либо достоверных связей обнаружено не было.

Связь между базовой физической активностью и развитием некогнитивных нервно-психических нарушений исследовалась с помощью показателя физической активности до инсульта по шкале PASE. Этот параметр позволяет судить о физическом состоянии пациента и его физической выносливости, и в то

же время не искажается пребыванием в стационаре, где любые перемещения ограничены территорией медицинского учреждения и неврологическим дефицитом. Избранные параметры физической активности после инсульта использовались при изучении патологической утомляемости (данные приведены ниже).

Сравнительный анализ уровня базовой физической активности до инсульта по шкале PASE с одной стороны и некогнитивными нервно-психическими расстройствами с другой стороны показал более низкую базовую физическую активность до инсульта у пациентов с патологической усталостью после инсульта, чем без нее. Связи между развитием апатии, депрессии после инсульта и степенью базовой физической активности до инсульта выявлено не было (табл. 3.48).

Таблица 3.48.

Уровень физической активности до инсульта в зависимости от наличия патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта.

		Уровень физической активности по PASE до инсульта	P
Патологическая усталость по ШОУ	Отсутствует	107 (77-158)	0,009
	Присутствует	78 (51,75-135,75)	
Апатия по ШОА	Отсутствует	91,5 (64,25-140,75)	0,361
	Присутствует	85 (38-158)	
Депрессия по HADS	Отсутствует	92,5 (66,75-157,50)	0,121
	Присутствует	77 (43-136)	

По результатам корреляционного анализа интенсивность физической активности до инсульта по шкале PASE была достоверно обратно слабо связана с выраженностью патологической усталости и депрессии после инсульта, то есть чем ниже была интенсивность физических нагрузок до инсульта, тем выше была выраженность патологической усталости и депрессии после инсульта. Связи

между показателем базовой физической активности по PASE и уровнем апатии не наблюдалось (табл. 3.49).

Таблица 3.49.

Результаты корреляционного анализа между уровнем физической активности до инсульта и выраженностью патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта.

	Патологическая усталость по ШОУ		Депрессия по HADS-D		Апатия по ШОА	
	r	p	r	p	R	p
Уровень физической активности до инсульта по PASE	-0,374	0,0001	-0,286	0,002	-0,129	0,163

Примечательно, что уровень физической активности до инсульта по шкале PASE прямо коррелировал с выраженностью нарушений когнитивных функций по MoCA ($r=0,223$; $p=0,015$). Отмечалась также обратная корреляция между уровнем физических нагрузок до инсульта и выраженностью хронических структурных изменений в головном мозге. Выраженность центральной и корковой атрофии обеих лобных долей, теменных долей, затылочных долей и центральной атрофии височных долей обратно слабо коррелировала с показателем физических нагрузок до инсульта по шкале PASE, значения r колебались в пределах 0,198-0,217 (слабая связь); p – в пределах 0,016 – 0,054. Выраженность лейкоареоза в субкортикальных отделах лобных долей, а также субкортикального и центрального лейкоареоза в теменных и затылочных долях обратно слабо коррелировала с уровнем физической нагрузки до инсульта. Значения коэффициента r варьировали от 0,181 до 0,247, а значения p от 0,007 до 0,049. На основании этих данных можно предположить, что с одной стороны низкая физическая активность предрасполагает к развитию хронических изменений в головном мозге, за счет классических сосудистых факторов риска

(избыточный вес, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и других). С другой стороны, наличие лейкоареоза и церебральной атрофии приводит к снижению когнитивных функций и, как следствие, к снижению общего уровня физической активности пациента.

Для выявления факторов, предрасполагающих к развитию патологической усталости и депрессии после инсульта с учетом наличия и выраженности болевых синдромов, катастрофизации и физической активности до инсульта, был проведен линейный и логистический регрессионный анализ. Апатия в качестве зависимой переменной не использовалась, так как ни один из исследованных новых параметров не был связан с апатией в унивариантном анализе, за исключением некоторых показателей выраженности лейкоареоза в различных отделах головного мозга. Другими словами, данный фрагмент не выявил новых факторов, предрасполагающих к развитию апатии после инсульта, но подтвердил, предыдущие находки, указывающие на важную роль хронических изменений головного мозга в ее развитии.

В регрессионный анализ для выявления факторов, предрасполагающих к развитию патологической усталости после инсульта, были включены следующие переменные: возраст, пол, ограничение функциональных возможностей по mRs, выраженность депрессии по HADS-D, интенсивность физической активности до инсульта по PASE, наличие болевого синдрома, выраженность катастрофизации по Шкале катастрофизации, уровень С-реактивного белка. В анализ не были включены тяжесть инсульта по NIHSS, выраженность тревоги по HADS-A и выраженность апатии в связи с их сильной корреляцией с показателями инвалидизации по mRs и тяжестью депрессии по HADS-D, соответственно, то есть в связи с наличием коллинеарности. По результатам логистического регрессионного анализа, факторами, предрасполагающими к развитию патологической усталости после инсульта, оказались следующие: инсульт в ВБС, выраженность депрессии по HADS и выраженность болевого синдрома в руке, а также уровень физической активности до инсульта; $R^2=0,369$ (36,9%) (табл. 3.50).

Выбор независимых переменных для линейного регрессионного анализа проводился по тем же принципам, что и при проведении логистического регрессионного анализа. Выраженность патологической усталости после инсульта по данным линейного регрессионного анализа была связана с развитием инсульта в ВБС, выраженностью депрессии по HADS-D, а также уровнем физической активности до инсульта по шкале PASE. Эти данные подтверждают ранее выявленную связь между патологической усталостью и депрессией и поражением структур, кровоснабжаемых из ВБС, а также указывают на важную роль уровня общей физической активности, и как следствие, физической выносливости, в развитии патологической усталости после инсульта (рис 3.51).

Таблица 3.50.

Результаты логистического регрессионного анализа для развития патологической усталости после инсульта

	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	0,088	0,537	0,870
Возраст	-0,031	0,023	0,165
Инсульт в ВБС	1,493	0,632	0,018
Инвалидизация по mRs	0,044	0,222	0,842
Депрессия по HADS-D	0,214	0,064	0,001
Боль в руке	0,481	0,130	0,001
Катастрофизация	0,024	0,024	0,314
Физическая активность до инсульта	-0,008	0,004	0,029
С-реактивный белок	0,069	0,103	0,498
Константа	1,360	2,014	0,641

Таким образом, в более детальном исследовании удалось подтвердить, что развитие патологической усталости после инсульта связано с поражением структур, кровоснабжаемых из ВБС и выраженностью симптомов депрессии, а

также выраженностью болевого синдрома в верхней конечности и низким уровнем физической активности до инсульта. Если роль болевого синдрома в развитии патологической усталости после инсульта можно объяснить психологическим стрессом, источником которого является боль, то физическая активность может рассматриваться как клинический маркер сосудистого поражения головного мозга, а также показатель низкой физической выносливости и фактор, предрасполагающий к развитию нервно-психических нарушений после инсульта.

Таблица 3.51.

Результаты линейного регрессионного анализа для выраженности патологической усталости после инсульта

	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	1,542	1,181	0,195
Возраст	-0,061	0,050	0,222
Инсульт в ВБС	3,811	1,429	0,009
Инвалидизация по mRs	-0,024	0,508	0,963
Депрессия по HADS-D	0,599	0,131	0,0001
Боль в руке	1,191	0,224	0,0001
Катастрофизация	0,033	0,055	0,551
Физическая активность до инсульта	-0,029	0,009	0,001
С-реактивный белок	0,356	0,23	0,124
Константа	21,757	4,471	0,0001

$R^2 = 0,383$ (38,3%)

Уровень депрессии также был слабо связан с уровнем физической активности до инсульта, а также выраженностью головных болей и одним из аспектов катастрофизации – преувеличением. Однако эти находки были менее последовательны и в меньшей степени улучшили понимание ее патогенеза.

Низкая базовая физическая активность, вероятно, предрасполагала к развитию депрессии после инсульта по тем же механизмам, что и к развитию патологической усталости. Связь между головными болями (преимущественно головными болями напряжения) и уровнем депрессии хорошо известна по исследованиям невротической депрессии и связана с такими механизмами, как центральная сенситизация, связанная с нейротрансмиттерными нарушениями. В отношении апатии, данный этап исследования подтвердил ранее выявленную связь между нейю и хроническими структурными изменениями в головном мозге, вероятно за счет дисфункции лобно-подкорковых связей.

3.2.3. Нарушения внимания при патологической усталости и депрессии после инсульта.

Ранее полученные данные показали отсутствие связи между показателем когнитивных функций по скрининговой шкале MoCA и выраженностью патологической усталости, апатии и депрессии после инсульта. Для того, чтобы протестировать гипотезу о возможной связи между вышеназванными феноменами и нарушениями внимания, было проведено более детальное исследование с использованием компьютеризированного теста Нейрональных сетей внимания (Attentional Network Test) [229].

Нарушения внимания оценивались в группе пациентов из 30 человек на 3-4 неделях после инсульта из основной группы. По результатам исследования у 9 (30%) из 30 пациентов имели место симптомы депрессии по HADS, а у 20 (67%) – симптомы патологической усталости по ШОУ (табл. 3.52).

У исследованных пациентов отмечалось повышение средних показателей таких видов внимания, как ориентировка и исполнительный контроль по сравнению с нормативными показателями. Сравнительный анализ основных показателей внимания по ANT у пациентов с симптомами депрессии и без таковых продемонстрировал, что у пациентов с депрессией было достоверно ($p=0,011$) в 2 раза выше среднее время реакции - 956 (814-1014) и 468 (667-815) мс

соответственно, другими словами у пациентов с депрессией отмечалось замедление скорости реакции.

Таблица 3.52.

Основные показатели пациентов, включенных в исследование внимания по ANT.

Параметры	Показатели
Возраст, годы	53 (48,5-57,5)
Пол, м/ж (%)	18/12 (60/30)
Тип инсульта, % *	93/7
Сосудистая система, %**	40/28/32
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	1 (0-2)
Шкала Рэнкина, баллы	1 (1-1,5)
Когнитивные нарушения по MoCA, баллы	24 (22-26)
Усталость, баллы	26 (16-28)
Депрессия, баллы	4 (2-8,5)
Тревога, баллы	6 (4-9)
Бдительность, мс (в норме 47±18)	31 (13,5-50,5)
Ориентировка, мс (в норме 51±21)	63 (29,5-70)
Исполнительный контроль, мс (в норме 84±25)	148 (126,5-201)
Время реакции, мс	791 (713-956)
Точность, %	99 (77-97)

Примечание: * - ишемический / геморрагический, ** - правая каротидная / левая каротидная / вертебрально-базилярная система

Таблица 3.53.

Взаимосвязь между выраженностью нарушений внимания, депрессией и патологической усталостью после инсульта

	Депрессия		Усталость	
	r	p	r	P
Бдительность	0,04	0,8	0,1	0,6
Ориентировка	0,2	0,2	0,2	0,2
Исполнительный контроль	0,01	0,9	0,05	0,7
Среднее время реакции	0,4	0,04	0,4	0,05
Точность	0,06	0,7	0,04	0,8

Корреляционный анализ выявил достоверную ($p \leq 0,05$) прямую связь между выраженностью депрессии и патологической усталости после инсульта и временем реакции по ANT (табл. 3.53). Примечательно, что среднее время

реакции по ANT было связано с выраженностью когнитивных нарушений по шкале MoCA, но не с показателями неврологического дефицита по NIHSS или функциональных нарушений по mRs.

Таким образом, патологическая усталость и депрессия связаны со снижением скорости реакции пациентов. Этот результат, вероятно, является показателем общего снижения функциональной активности головного мозга, за счет нейротрансмиттерных расстройств, нейрофизиологических нарушений, связанных с поражением восходящей активирующей ретикулярной формацией и других потенциальных механизмов развития патологической усталости и депрессии после инсульта.

3.2.4. Патологическая усталость и утомляемость после инсульта.

Данные исследований патологической усталости при различных неврологических заболеваниях (рассеянный склероз, последствия черепно-мозговой травмы, нервно-мышечные заболевания и прочие) показали, что наряду с патологической усталостью как таковой (ее так же называют хронической усталостью) можно выделить - патологическую утомляемость, которую можно оценить объективно как относительно кратковременное острое снижение производительности физической или умственной активности. В англоязычной литературе для обозначения данного феномена используются термины *exertional fatigue*, *activity-dependent fatigability*, *task-specific fatigue*. Для сравнения выраженности патологической усталости по ШОУ и утомляемости по ГШОУ в различных группах пациентов, в зависимости от пола, возраста, особенностей инсульта, степени инвалидизации по mRs, наличия когнитивного дефицита и тревожно-депрессивных расстройств был проведен унивариантный статистический анализ (табл. 3.54). У пациентов с патологической усталостью выраженность патологической утомляемости была значительно выше, чем у пациентов без нее (14 (10-18) и 11 (4-12), $p=0,043$), также у пациентов с патологической усталостью был выше показатель усталости по ВАШ в утренние часы (3 (3-4) и 3 (2-4), $p=0,037$).

Таблица 3.54.

Результаты сравнительного анализа выраженности патологической усталости и утомляемости в различных группах пациентов.

Показатель		N	Усталость (ШОУ)		Утомляемость (ГШОУ)	
			М	р	М	р
Пол	Мужской	40	23 (19,25-28)	0,102	12 (7,25-17,75)	0,498
	Женский	26	26,5 (19,75-33,08)		13,5 (10-18)	
Возраст	< 60 лет	55	24 (20-30)	0,925	13 (10-17)	0,524
	> 60 лет	11	22,2 (19-34)		12 (3-18)	
Тип	Ишемический	5	24 (20-29,5)	0,462	12 (9,5-18)	0,863
	Геморрагич.	61	27 (19,75-37,25)		17 (4,25-17)	
Бассейн	Правый каротидный	29	13 (10,5-18,5)	0,608	24 (19-27,5)	0,682
	Левый каротидный	21	12 (6,5-17,5)		23 (18,5-33,15)	
	ВБС	16	11,5 (9,25-14,75)		26 (21-33)	
Тяжесть инсульта	NIHSS \leq 3	24	23,5 (20-27,75)	0,684	18,5 (13,5-22)	0,0001
	NIHSS > 3	42	23,5 (19-33)		11 (4,75-14)	
Инвалидизация	mRs \leq 1	41	23 (19-33)	0,746	11 (4,5-13,5)	0,0001
	mRs >1	25	24 (20-28)		18 (14-22)	
Когнитивные нарушения по MMSE	<25 балла	26	28,5 (24-33,08)	0,990	13,5 (12-28)	0,018
	\geq 25 балла	40	27,5 (24-33,23)		11 (2,25-17)	
Когнитивные нарушения по MoCA	<25 балла	33	29 (24,5-33,65)	0,382	18 (13-31)	0,0001
	\geq 25 балла	33	27 (23,5-33)		7 (2-18)	
Когнитивные нарушения по тесту рисования часов	3 балла	28	29,5 (24,75-33,3)	0,156	14,5 (11,25-22)	0,255
	1-2 балла	38	26,3 (23-33)		11,5 (3,75-19,25)	
Депрессия	HADS-D \leq 7	44	23 (19-27,75)	0,058	11,5 (5,25-17)	0,014
	HADS-D >7	22	25,5 (22,5-32,5)		15 (11,75-20,75)	
Тревога	HADS-A \leq 7	39	22 (18-28)	0,001	12 (5-15)	0,030
	HADS-A >7	27	27 (23-34)		15 (10-20)	

Это указывает с одной стороны на тесную связь между двумя феноменами, в другой стороны на различие между ними, так как для утомляемости, в отличие от усталости, характерны более выраженные суточные колебания, с большей выраженностью в вечерние часы. Корреляционный анализ продемонстрировал сильную достоверную связь между выраженностью утомляемости и степенью инвалидизации по mRs, тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS, скоростью выполнения пробы Шульте (медиана времени выполнения пробы – 47 сек (43-52,5)), которая отражала степень нарушения внимания, и скоростью, с которой пациент прошел 10 метров обычным шагом (медиана 0,9 м/с (0,8-1,025)), которая объективно отражала степень физических ограничений пациента, и выраженностью тревоги и депрессии по шкале HADS. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 3.55.

Корреляционный анализ также показал среднесильную связь между выраженностью патологической утомляемости по ГШОУ и степенью нарушения когнитивных функций по MoCA, а также слабую связь между первым показателем и общим баллом по MMSE. Связи между показателями по тесту рисования часов и ГШОУ выявлено не было.

Параллельно проводился корреляционный анализ между показателями патологической усталости по ШОУ и когнитивных функций по различным шкалам. Достоверной связи выявлено не было. Примечательно, что показатели по MMSE, MoCA и тесту рисования часов коррелировали только между собой. Показатель по MoCA прямо и достоверно коррелировал с показателем по MMSE и отмечалась тенденция к корреляции с показателем по тесту рисования часов. Показатели по MMSE и тесту рисования часов между собой связаны не были. Связи между названными скрининговыми тестами и возрастом пациентов, тяжестью неврологического дефицита, инвалидизации выявлено не было. Это вероятно, указывает на то, что непосредственно когнитивный дефицит является одной из причин развития патологической утомляемости, а не тяжесть инсульта или преклонный возраст, как таковые.

Результаты корреляционного анализа между выраженностью усталости, утомляемости и клинико-демографических показателей пациентов.

	Усталость (ШОУ)		Утомляемость (ГШОУ)	
	R	P	R	P
Возраст	-0,032	0,799	0,018	0,885
Неврологический дефицит по NIHSS	0,061	0,625	0,763	0,000
Инвалидизация по mRs	0,053	0,670	0,45	0,000
Проба Шульте	0,220	0,076	0,322	0,006
Проба с ходьбой на 10 метров	0,166	0,184	0,395	0,001
Депрессия по HADS-D	0,405	0,001	0,486	0,001
Тревога по HADS-A	0,429	0,000	0,290	0,018
Апатия по ШОА	0,008	0,949	0,128	0,307
Усталость по ШОУ	-	-	0,276	0,025
Утомляемость по ГШОУ	0,276	0,043	-	-
Усталость по ВАШ утром	0,326	0,008	-0,052	0,679
Усталость по ВАШ вечером	0,137	0,286	0,276	0,025
ВАШ вечером-ВАШ утром	-0,138	0,270	0,427	0,000

В то же время выраженность патологической усталости по ШОУ была слабо связана только с тяжестью тревоги и депрессии по шкале HADS. (табл. 3.56). Тем самым корреляционный анализ подтвердил результаты сравнительного анализа, показав, что оба феномена связаны с выраженностью аффективных расстройств, но только утомляемость связана с выраженностью неврологического и когнитивного дефицита. Корреляционный анализ выявил также слабую достоверную связь между выраженностью патологической усталости и утомляемости, указывая на невозможную взаимосвязь между этими феноменами (табл. 3.56).

Таблица 3.56.

Результаты корреляционного анализа между степенью когнитивных нарушений, оцененных по различным шкалам и показателями патологической усталости, утомляемости, возрастом и тяжестью инсульта.

	MMSE		MoCA		Тест рисования часов	
	R	p	R	P	R	P
Патологическая усталость по ШОУ	0,023	0,856	-0,095	0,446	0,129	0,301
Патологическая утомляемость по ГШОУ	-0,305	0,013	-0,589	0,0001	0,106	0,395
Возраст	-0,125	0,319	-0,115	0,358	-0,083	0,509
Тяжесть неврологического дефицита по NIHSS	0,016	0,9	0,026	0,835	0,097	0,437
Инвалидизация по mRS	0,023	0,855	0,07	0,575	0,158	0,206
Когнитивный статус по MMSE	-	-	0,5	0,0001	0,003	0,98
Когнитивный статус MoCA	0,5	0,0001	-	-	0,235	0,058
Тест рисования часов	0,003	0,98	0,235	0,058	-	-

Для оценки факторов, влияющих на тяжесть патологической усталости и утомляемости, был произведен линейный регрессионный анализ с пошаговым отбором, с включением в качестве независимых переменных тех, которые значимо отличались по результатам унивариантного анализа для одного из феноменов. Речь идет о таких показателях, как тяжесть неврологического дефицита по NIHSS, выраженность когнитивного дефицита по MoCA, выраженность депрессии по HADS, а также пол и возраст, в связи с высокой значимостью этих параметров.

Результаты регрессионного анализа показали, что тяжесть патологической усталости была связана с выраженностью депрессии по HADS ($\beta=0,719$; $p=0,002$) и

женским полом ($\beta=3,71$; $p=0,033$); а выраженность патологической утомляемости – с тяжестью неврологического дефицита по NIHSS ($\beta=1,776$; $p=0,0001$). Эти модели объясняли 15,6% вариабельности патологической усталости и 37,7% вариабельности утомляемости после инсульта, соответственно.

В практическом аспекте для оценки причин патологической утомляемости достаточно стандартного исследования неврологического статуса с акцентом на конкретном неврологическом дефиците (парезы, атаксия, речевые нарушения и, как следствие, нарушение ходьбы, выполнения мелких движений, трудности при разговоре), который потенциально может влиять на повседневную жизнь пациента, а также исследования когнитивных функций. Для последнего наиболее предпочтительным, безусловно, является детальное нейропсихологическое исследование, которое позволяет выявить нарушения в конкретных когнитивных доменах, определить их выраженность и влияние на повседневную жизнь пациента. Однако его проведение не всегда возможно в связи с рядом причин. Нейропсихологическое исследование занимает длительное время (до 1 часа), требует наличия специально подготовленного нейропсихолога, а также определенную выносливость от пациента. Поэтому многие специалисты отдают предпочтение скрининговым психометрическим инструментам (шкалам), позволяющим за непродолжительное время исследовать когнитивную сферу пациента. Основное требование к такой шкале - способность не только выявлять постинсультную деменцию (типичный пример - MMSE, тест рисования часов), но и диагностировать умеренные когнитивные нарушения. К последним относится шкала MoCA. Использование именно таких шкал, как MoCA, будет наиболее оправданно при оценке причин развития патологической утомляемости после инсульта. Более детальное сравнительное исследование шкал когнитивного скрининга было проведено на втором этапе исследования.

Таким образом, регрессионный анализ подтвердил ранее выявленную закономерность: патологическая усталость связана с выраженностью депрессивных симптомов и женским полом (вероятно, за счет нейроэндокринных факторов), а утомляемость является следствием неврологического дефицита.

Исходя из этого можно говорить о том, что у большинства пациентов с моторным или когнитивным дефицитом в той или иной степени будет иметь место патологическая утомляемость, которая будет развиваться после определенного вида деятельности, и степень которой будет зависеть как от выраженности дефицита, так и от расстройств аффективной сферы, которые могут влиять на восприятие чувства утомления. С другой стороны, учитывая выраженную связь между патологической утомляемостью, патологической усталостью и депрессией, можно предположить, что первая будет предрасполагать к развитию последних как одно из появлений неврологического дефицита в повседневной жизни пациента.

Патологическая усталость, вероятно, имеет более сложные механизмы развития и представляет собой перманентное состояние. Она может развиваться у пациентов с неврологическим дефицитом, но будет представлять собой сочетание с патологической утомляемостью. В чистом виде ее можно наблюдать у некоторых пациентов с малыми инсультами без резидуального двигательного и когнитивного дефицита.

3.2.5. Постинсультная депрессия у пациентов с афазией.

Постинсультная депрессия – наиболее изученное психическое расстройство, развивающееся после церебрального инсульта. Однако большинство опубликованных на сегодняшний день данных получено от пациентов без нарушений речи. В основную группу данной работы также набирались пациенты без речевых нарушений, потому что последние препятствуют использованию стандартных методов диагностики депрессии. В то же время можно предполагать, что частота депрессии у пациентов с постинсультной афазией будет высокой, так как нарушение речи – значимый и постоянный источник стресса для пациента. В связи с этим отдельно было проведено исследование уровня депрессии у пациентов с постинсультной афазией.

Депрессию оценивали с помощью, переведенной и валидизированной нами шкалы - госпитального варианта ИАШОД-10. Депрессия (показатель по

ИАШОД-10 более 6 баллов) была выявлена у 29 (60%) из 48 обследованных пациентов с афазией в течение не более полугода после левополушарного инсульта, что в 2 раза выше, чем среди пациентов после инсультов без речевых нарушений.

У пациентов с постинсультной афазией и депрессией была достоверно выше степень инвалидизации по mRs, ниже сила в руке и ноге, а также более выраженная тяжесть речевого дефицита. Среди пациентов с депрессией было значительно больше мужчин. Результаты сравнительного анализа пациентов с постинсультной афазией и депрессией и без нее представлены в таблице 3.57.

Таблица 3.57.

Результаты сравнительного анализа пациентов с постинсультной афазией в сочетании с депрессией и без нее.

	Депрессия		p
	Присутствует	Отсутствует	
Возраст, лет	58 (52,5-65,5)	57 (39-64)	0,468
Пол (муж./жен.)	26/3	9/10	0,01
Тип (ишемический/ геморрагический)	19/0	25/4	0,122
Повторные инсульты	12/7	14/5	0,238
Степень инвалидизации по mRs, баллы	3 (2,5-4)	2 (0-3)	0,039
Сила в ноге, баллы	3 (0-4)	3 (0-2)	0,011
Сила в руке, баллы	3 (2-4)	3 (0-3)	0,039
Неврологический дефицит по NIHSS, баллы	7 (5-7)	6 (0-7)	0,084
Тип нарушения речи*	4/8/7	6/8/15	0,527
Тяжесть нарушения речи, баллы	3 (2-3)	1 (1-2)	0,000

Примечание: * - комплексная/сенсорная/моторная дисфазия

С другой стороны у мужчин депрессивные симптомы были более выражены, чем у женщин (18,5 (2,5-23) и 3 (2-9), $p=0,006$). При этом сравнительный анализ тяжести неврологического дефицита в зависимости от пола в данной выборке показал, что у мужчин медиана NIHSS составляла 9 (7-9), а у женщин лишь 3 (2-8,5); $p=0,046$. Среди женщин в данной выборке чаще встречались случаи изолированного речевого дефицита без моторных нарушений, чем среди мужчин: 38% и 14% соответственно.

Симптомы депрессии также были более выражены у пациентов с геморрагическими инсультами (18,5 (18-20,5)), чем у пациентов с ишемическими инсультами (11 (3-21), $p=0,017$), у пациентов с повторными инсультами (18,5 (3-19)) по сравнению с пациентами с первыми инсультами (9,5 (11-24,75), $p=0,029$). Симптомы депрессии были наиболее выражены у пациентов с комплексной моторной афазией (13,5 (3,75-21,75)), в меньшей степени - у пациентов с афферентной или эфферентной моторной афазией (7 (2,25-18,5)) и сенсорной афазией (1 (0,5-6), $p=0,015$). Выраженность депрессии по госпитальному варианту ИАШОД-10 не отличалась у пациентов с различным семейным положением ($p=0,38$).

Таблица 3.58.

Результаты корреляционного анализа между выраженностью депрессии и характеристиками пациентов.

	Выраженность депрессии по ИАШОД-10	
	r	P
Возраст	-0,028	0,852
Инвалидизация по mRs	0,373	0,009
Сила в ноге	0,375	0,009
Сила в руке	0,355	0,013
Неврологический дефицит по NIHSS	0,252	0,070
Тяжесть нарушения речи	0,532	0,000

С помощью корреляционного анализа мы выявили умеренно сильную прямую связь между выраженностью депрессии и степенью пареза в руке ($r=0,6$; $p=0,008$) и в ноге ($r=0,5$; $p=0,007$), а также слабую прямую связь с тяжестью речевого дефицита ($r=0,3$; $p=0,05$). Связи между возрастом и тяжестью симптомов депрессии выявлено не было. Отмечалась тенденция к наличию связи между выраженностью неврологического дефицита и депрессии, однако значения не достигли порога статистической достоверности. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 3.58.

Для выявления факторов, влияющих на выраженность симптомов депрессии у пациентов с постинсультной афазией, был проведен линейный регрессионный анализ. В качестве независимых переменных в анализ включались те переменные, которые достоверно отличались при сравнении пациентов с симптомами депрессии и без них. Дополнительно были включены пол и возраст, так как по результатам предыдущих работ по постинсультной депрессии у пациентов без афазии, была показана их высокая значимость.

Таблица 3.59.

Результаты линейного регрессионного анализа для выраженности депрессии у пациентов с постинсультной афазией.

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	-8,187	2,204	0,001
Возраст	0,087	0,066	0,193
Инвалидизация по mRs	0,762	1,058	0,475
Сила в руке	2,812	1,251	0,030
Сила в ноге	2,076	1,290	0,115
Тяжесть речевого дефицита	5,547	1,250	0,0001
Константа	2,872	5,730	0,619

$R^2=0,524$ (52,4%)

Регрессионный линейный анализ показал, что выраженность депрессии у пациентов с постинсультной афазией обусловлена принадлежностью к мужскому полу, снижением силы в руке и тяжестью речевого дефицита (табл. 3.59). Данная модель объясняла 52% вариабельности тяжести депрессии при постинсультной афазии.

Результаты логистического регрессионного анализа для выраженности депрессии у пациентов с постинсультной афазией.

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	-3,987	1,766	0,019
Возраст	0,049	0,046	0,285
Инвалидизация по mRs	1,501	1,043	0,150
Сила в руке	0,522	0,790	0,509
Сила в ноге	-0,697	1,005	0,498
Тяжесть речевого дефицита	4,157	1,403	0,003
Константа	9,169	5,115	0,000

$R^2=0,817$ (81,7%)

Результаты логистического регрессионного анализа были аналогичны таковым линейного регрессионного анализа. Развитие депрессии у пациентов с постинсультной афазией также было связано с принадлежностью к мужскому полу и выраженностью речевых нарушений (табл. 3.60). Данная модель объясняла около 82% вариабельности развития депрессии у пациентов с постинсультной афазией.

Результаты анализа указывают на то, что развитие депрессии у пациентов с постинсультной афазией происходит по тем же закономерностям, что и постинсультная депрессия в целом. Она, вероятно, развивается в рамках психологической реакции пациента на неврологический дефицит, в первую очередь речевой дефицит. Тяжесть депрессии у пациентов с постинсультной афазией была обусловлена теми же факторами, а также выраженностью слабости в руке. Примечательно, что развитие депрессии было связано со слабостью в руке, так как именно парез в руке, наряду с афазией, является наиболее частым инвалидизирующим дефицитом после левополушарных инсультов с вовлечением коры. Данная статистическая модель объясняла подавляющее большинство случаев развития депрессии у пациентов с постинсультной афазией. По данным исследования более подвержены депрессии после инсульта с развитием речевых нарушений мужчины. Однако, это, вероятно, связано с тем, что в выборке

преобладали мужчины, и тяжесть их инсультов была более выраженной, чем у женщин.

3.2.6. Посттравматическое стрессовое расстройство после инсульта.

Посттравматическое стрессовое расстройство относится к тревожным невротическим расстройствам и имеет мало сходств с патологической усталостью, апатией и депрессией, поэтому исследовалось в отдельной группе. В данном фрагменте работы ПТСР исследовалось в группе пациентов из 93 человек в раннем восстановительном периоде инсульта.

Посттравматическое стрессовое расстройство после инсульта имело ряд принципиальных отличий от классической формы заболевания ((L. Bruggermann, 2006, D. Edmonson, 2014). В первую очередь источником стресса было не внешнее психотравмирующее воздействие (например, стихийное бедствие или военные действия), а момент развития инсульта, а также постоянная внутренняя угроза, связанная с его последствиями (парадигма “устойчивой соматогенной угрозы” (D. Edmondson 2014)). Во-вторых, симптомы повторного переживания психотравмы были связаны не только с воспоминаниями о моменте развития инсульта, но и со страхами, связанными с влиянием его последствий на будущее пациента и риском повторных ОНМК. В-третьих, симптомы избегания при ПТСР после инсульта были не так ярко выражены клинически, но могли иметь серьезные последствия, если, например, пациент пытается избегать такие потенциальные триггерные факторы, как медицинские процедуры или прием препаратов. В-четвертых, симптомы физиологического возбуждения при ПТСР после инсульта запускались соматическими триггерами (учащенное сердцебиение, головная боль). Однако, не смотря на эти отличия, в основе ПТСР после инсульта, как и при классическом ПТСР лежала потенциальная угроза жизни пациента и страх смерти. При ПТСР после инсульта наблюдались все симптомы, характерные для классического ПТСР, однако они имели ряд качественных отличий, в связи с чем целесообразно говорить об особой форме расстройства – связанной не с внешними, а с внутренними – соматогенными факторами.

Сравнительных анализ данных пациентов с и без симптомов посттравматического стресса по ШОВТС

Показатели	ШОВТС\geq30 n=33	ШОВТС<30 n=60	P
Возраст, лет	54 (52-59)	60 (52,25-62,75)	0,049
Пол (м/ж), пациенты (%)	21/12 (64/36)	20/40 (33/67)	0,008
Сосудистая система, пациенты (%)	9/19/5 (27/58/15)	25/27/8 (42/45/13)	0,380
Тип инсульта, пациенты (%)	9/24 (27/73)	17/43 (28/72)	0,557
TOAST, пациенты	6/10/6/2/0	15/16/9/0/3	0,196
Инвалидизация по mRs, баллы	2 (1-2,5)	1 (1-2)	0,419
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	4 (1,5-6)	2 (2-4)	0,273
Усталость по ШОУ, баллы	20 (16-28)	25,5 (14-36)	0,751
Посттравматический стресс по ШОВТС (интегральный показатель), баллы	63 (52-73)	18 (17-23)	0,000
<i>Вторжение</i> , баллы	26 (22-28)	5 (2-7)	0,000
<i>Избегание</i> , баллы	23 (14-25,5)	10 (7,25-13)	0,000
<i>Физиологическая возбудимость</i> , баллы	17 (13-20,5)	3 (0-5,75)	0,000
Подвижность, баллы	2 (2-4)	2 (1-3)	0,520
Уход за собой, баллы	1 (0,5-3,5)	1 (1-3)	0,420
Повседневная деятельность, баллы	4 (0-4)	2 (2-3)	0,393
Боль/дискомфорт, баллы	3 (2-3)	1 (1-2)	0,000
Тревога/депрессия, баллы	2 (0-2)	2 (0-1)	0,004
Качество жизни по EuroQoL-5D, баллы	5 (4-7)	6 (5-8)	0,02
Когнитивные функции по MoCA, баллы	24 (22-24)	22 (20-25)	0,601
Апатия по ШОА, баллы	5 (2-7)	4 (2-6)	0,395
Лейкоареоз передний, баллы	1 (1-2)	1 (1-2)	0,733
Лейкоареоз задний, баллы	1 (0,5-2)	1 (0-2)	0,574
Корковая атрофия, баллы	1 (1-2)	2 (0-2)	0,514
Центральная атрофия, баллы	1 (1-2)	2 (0,25-2)	0,354
ASPECTS, баллы	7 (6-9)	8 (6-9)	0,899
Депрессия по HADS, баллы	9 (4,5-11)	6,5 (4-9)	0,100
Тревога по HADS, баллы	8 (5-11)	3 (1-7)	0,000
Утомляемость по ГШОУ, баллы	28 (3-35,5)	23 (22-33)	0,971
Усталость по ШОУ, баллы	20 (16-28)	25,5 (14-36)	0,751

Для выявления факторов, предрасполагающих к развитию ПТСР после инсульта, был проведен сравнительный анализ. Результаты сравнительного анализа данных пациентов с и без симптомов посттравматического стресса по ШОВТС представлены в табл. 3.61, 3.62. За пограничное значение ШОВТС было принято 30 баллов.

Сравнительных анализ характеристик сна у пациентов с и без симптомов посттравматического стресса по ШОВТС

Показатели	ШОВТС\geq30 n=33	ШОВТС<30 n=60	P
«Субъективное качество сна», баллы	1 (0,25-1)	1 (0-1)	0,050
«Латентный период засыпания», баллы	3 (1-3)	2 (0-3)	0,047
«Продолжительность сна», баллы	2 (0-0,75)	0 (1-3)	0,000
«Эффективность сна», баллы	2 (1-2)	1 (0-1)	0,000
«Нарушение сна», баллы	2 (1-2)	1 (0-2)	0,000
«Использование снотворных средств», баллы	0 (1-1)	0 (0-1)	0,947
«Дисфункция в дневное время», баллы	1 (1-2)	1 (0-3)	0,445
Общий показатель по PSQI, баллы	9 (8-12)	5 (3-10,75)	0,000

У пациентов с симптомами посттравматического стресса и без них не было выявлено достоверных отличий в выраженности когнитивных нарушений по МоСА, апатии по ШОА, депрессии по HADS-D, патологической усталости по ШОУ и утомляемости по ГШОУ, снижения качества жизни по категориям «Подвижность», «Уход» и «Повседневная деятельность» шкалы EuroQL-5D. Тяжесть хронических сосудистых нарушений белого вещества – лейкоареоза и церебральной атрофии также не отличались в группах с симптомами посттравматического стресса по ШОВТС и без них. Связи между симптомами ПТСР и выраженностью конкретных неврологических симптомов по NIHSS выявлено не было, за исключением тенденции к более выраженной дизартрии у пациентов с названными симптомами (табл. 3.63).

В то же время пациенты с симптомами посттравматического стресса чаще были моложе и мужского пола. У пациентов с названными симптомами было ниже качество жизни по шкале EuroQL-5D, были более выражены показатели по категориям «Боль/дискомфорт», «Тревога/депрессия» по названной шкале, тревога была более выражена и по шкале HADS. У пациентов с симптомами

посттравматического стресса был нарушен сон по опроснику PSQI: было достоверно снижено субъективное качество сна, увеличен латентный период засыпания, укорочена общая продолжительность сна, снижена эффективность сна, сон был нарушен. Однако, в обеих группах не было достоверных отличий по категориям «Дисфункция в дневное время» и «Использование снотворных средств» по PSQI.

Таблица 3.63.

Сравнительный анализ выраженности различных симптомов по NIHSS у пациентов в зависимости от наличия ПТСР

№	Параметр*	Среднее значение			
		В целом	ПТСР присутствует	ПТСР отсутствует	P
3	Поля зрения	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,095
4	Парез лицевой мускулатуры	0 (0-0)	1 (0-1)	0 (0-1)	0,555
5а	Движения конечностей - правая рука	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-2)	0,936
5б	Движения конечностей – правая нога	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,765
6а	Движения конечностей – левая рука	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,302
6б	Движения конечностей – левая нога	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,955
7	Атаксия	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,100
8	Чувствительность	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,851
9	Речевая функция	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,384
10	Дизартрия	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,062
11	Игнорирование	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,246

*- в данной выборке не было пациентов с нарушениями сознания (критерий исключения) и нарушением глазодвигательных реакций.

Корреляционный анализ интегрального показателя по ШОВТС и показателей по трем его разделам – Вторжение, Избегание, Физиологическое возбуждение и клинико-демографических и нейроанатомических параметров выявил ряд достоверных связей, которые не были выявлены при проведении сравнительного анализа (табл. 3.64).

Интегральный показатель ШОВТС отражал общий психотравмирующий эффект инсульта на человека. Он был прямо связан с выраженностью боли по EuroQL-5D и выраженностью тревоги по HADS-A, а также с нарушениями сна по PSQI, в частности с субъективными нарушениями качества сна, продолжительностью сна, эффективностью сна, нарушениям сна, использованием снотворных препаратов и общим показателем.

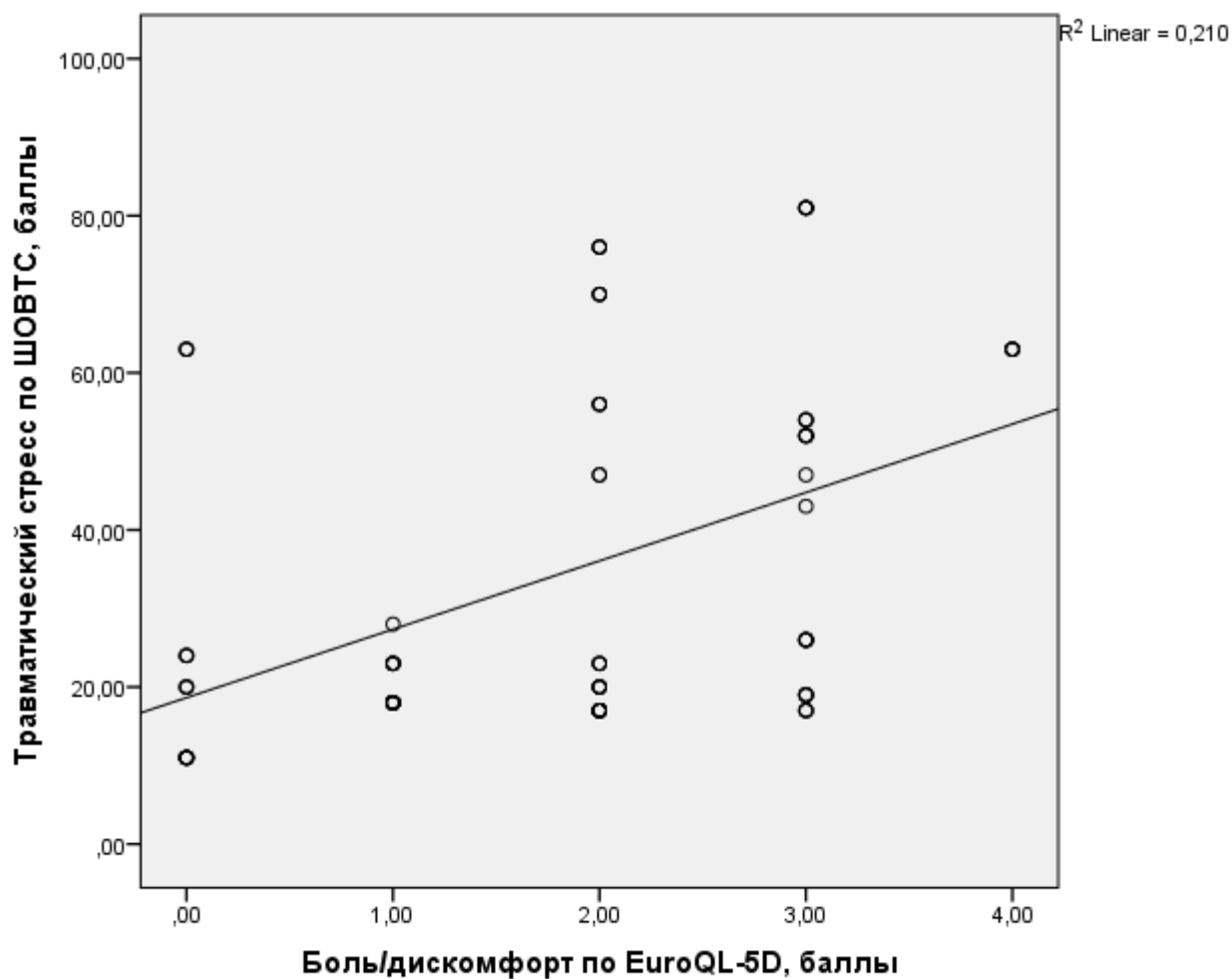


Рис. 3.9. Диаграмма корреляционной связи между выраженность посттравматического стресса и боли/дискомфорта по EuroQL-5.

Таблица 3.64.

Результаты корреляционного анализа между различными показателями ШОВТС и клинико-томографическими данными пациентов.

Показатели	ШОВТС		Вторжение		Избегание		Физиологическая возбудимость	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст	-0,166	0,111	-0,158	0,132	-0,269	0,009	0,076	0,471
Инвалидизация по mRs	-0,011	0,918	0,188	0,071	0,07	0,503	-0,074	0,478
Неврологический дефицит по NIHSS	0,050	0,631	0,089	0,398	0,058	0,583	0,076	0,469
Усталость по ШОУ	0,02	0,851	0,208	0,046	-0,076	0,467	-0,046	0,659
Подвижность EuroQoL-5D	-0,159	0,127	-0,104	0,342	-0,105	0,318	0,028	0,792
Уход за собой EuroQoL-5D	-0,106	0,313	-0,267	0,010	0,012	0,906	0,102	0,329
Повседневная деятельность EuroQoL-5D	0,115	0,271	-0,021	0,845	0,017	0,873	-0,096	0,362
Боль/дискомфорт EuroQoL-5D	0,459	0,000	0,354	0,000	0,129	0,218	0,576	0,000
Тревога/депрессия EuroQoL-5D	0,039	0,713	0,231	0,026	0,173	0,098	0,307	0,003
Качество жизни по EuroQoL-5D	0,02	0,849	0,03	0,772	0,01	0,926	0,204	0,006
Когнитивный статус по MoCA	0,04	0,705	0,027	0,795	0,063	0,546	0,040	0,705
Апатия по ШОА	0,150	0,150	0,091	0,383	0,074	0,478	0,149	0,155
Лейкоарез передний	-0,037	0,727	-0,049	0,643	-0,021	0,841	-0,094	0,371

Лейкоареоз задний	-0,035	0,737	-0,060	0,571	0,027	0,795	-0,094	0,372
ASPECTS, баллы	0,199	0,292	0,039	0,839	-0,195	0,301	0,013	0,945
Корковая атрофия	0,009	0,929	0,037	0,727	-0,072	0,491	0,006	0,955
Центральная атрофия	-0,006	0,952	0,010	0,924	-0,076	0,467	-0,018	0,864
Депрессия по HADS	0,109	0,297	0,338	0,52	-0,202	0,052	0,253	0,015
Тревога по HADS	0,403	0,000	0,486	0,000	-0,046	0,663	0,570	0,000
Утомляемость по ГШОУ	-0,159	0,176	-0,038	0,745	0,211	0,071	-0,315	0,006
«Субъективное качество сна»	0,293	0,004	0,149	0,154	-0,036	0,734	0,370	0,000
«Латентный период засыпания»	0,057	0,588	0,480	0,645	-0,04	0,706	0,276	0,007
«Продолжительность сна»	0,442	0,000	0,352	0,001	0,196	0,06	0,452	0,000
«Эффективность сна»	0,292	0,005	0,495	0,000	0,208	0,045	0,218	0,036
«Нарушение сна»	0,427	0,000	0,493	0,000	0,129	0,220	0,439	0,000
«Использование снотворных средств»	0,231	0,026	0,129	0,218	0,004	0,968	0,302	0,003
«Дисфункция в дневное время»	0,097	0,354	-0,08	0,445	0,084	0,425	0,185	0,076
Общий показатель по PSQI	0,399	0,000	0,405	0,000	0,095	0,364	0,484	0,000

Примечание: PSQI – Шкала оценки качества сна

Показатель по подшкале ШОВТС «Вторжение» выявлял у пациента навязчивые чувства, образы или мысли, связанные с развитием инсульта и его симптомами. Он был прямо связан с выраженностью усталости по ШОУ, показателями EuroQL-5D – уход за собой, боль, тревога/депрессия, а также выраженностью тревоги и депрессии и показателями опросника PSQI – продолжительность сна, эффективность сна, нарушение сна и общим показателем.

Показатель по подшкале ШОВТС «Избегание» выявлял симптомы избегания, включающие попытки смягчения или избегания переживаний, связанных с развитием инсульта, медицинскими вмешательствами и больничной обстановкой. Он был обратно связан с показателем возраста и прямо - с выраженностью симптомов депрессии по HADS и эффективностью сна по опроснику PSQI.

Показатели по подшкале ШОВТС «Физиологическая возбудимость» позволял оценить у пациента проявление негативного аффекта, раздражительность; нарушения внимания; психофизиологическое возбуждение, обусловленное воспоминаниями об инсульте и обстоятельствах, при которых он произошел. Он был прямо связан с выраженностью боли, тревоги/депрессии и общим показателем по качеству жизни по EuroQL-5D, выраженностью тревоги и депрессии по HADS и всеми показателями PSQI, за исключением дисфункции в дневное время.

Для выявления факторов, предрасполагающих к развитию ПТСР после инсульта и обуславливающих его тяжесть, был проведен линейный и логистический регрессионный анализ. В анализ включались переменные, достоверно связанные с развитием ПТСР после инсульта по результатам унивариантного анализа, проведенного ранее. Линейный регрессионный анализ показал (табл. 3.65), что тяжесть ПТСР после инсульта обусловлена наличием болевых синдромов (вне зависимости от локализации), нарушений сна по PSQI (принимался во внимание интегральный показатель) и принадлежностью к женскому полу. Данная модель объясняла 48% вариабельности ПТСР.

Таблица 3.65.

Результаты линейного регрессионного анализа для тяжести симптомов посттравматического стресса после инсульта

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	-19,170	3,648	0,0001
Возраст	0,285	0,298	0,341
Боль	5,874	1,653	0,001
Тревога по HADS-A	0,595	0,645	0,359
Нарушения сна по PSQI	2,086	0,564	0,0001
Константа	-0,705	17,319	0,968

Аналогичные результаты были получены и в логистическом регрессионном анализе. Развитие ПТСР после инсульта было связано с принадлежностью к женскому полу, наличием болевых синдромов и интегральным показателем нарушений сна по PSQI. Данная модель объясняла 50% вариабельности ПТСР после инсульта (табл. 3.66).

Таблица 3.66.

Результаты логистического регрессионного анализа для развития посттравматического расстройства после инсульта.

Переменные	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	-1,523	0,677	0,024
Возраст	-0,004	0,055	0,944
Боль	0,842	0,265	0,001
Тревога по HADS-A	0,017	0,342	0,960
Качество сна по PSQI	0,261	0,094	0,005
Константа	-3,262	3,174	0,304

$R^2=0,503$ (50,3%)

Таким образом, ПТСР после инсульта развивалось у пациентов, которые испытывали болевые ощущения при развитии ОНМК или после этого. Чаще всего при инсульте наблюдаются головные боли, которые могут быть связаны с раздражением мозговых оболочек вследствие отека мозга, вазоспазмом, реже – диссекцией внутричерепных сосудов. Головная боль при инсульте может быть проявлением уже имеющейся первичной цефалгии, такой как головные боли напряжения или цервикогенные головные боли. Нарушения сна могут предрасполагать к развитию ПТСР. С одной стороны, болевые синдромы могут приводить к расстройству ночного сна, с другой, повышенная тревожность, дистимия, могут нарушать сон и одновременно предрасполагать к развитию ПТСР. Связь между принадлежностью к мужскому полу и развитием ПТСР, вероятно, имеет сложные механизмы, связанные как с психологическими особенностями, так и нейроэндокринными факторами.

3.2.7. Психоневрологические расстройства у пациентов после субарахноидального кровоизлияния.

Субарахноидальное кровоизлияние представляет собой уникальную форму ОНМК, которая принципиально отличается от других форм, как клиническими, так и эпидемиологическими характеристиками. Они развиваются у молодых трудоспособных людей, как правило, без тяжелой сопутствующей патологии, в основе их развития в 80% лежит аневризматическая болезнь головного мозга, а первые симптомы САК – это резкая (громоподобная) головная боль, нарушение сознания, эпилептический приступ. В связи с этим мы отдельно исследовали пациентов с САК на предмет развития у них психоневрологических нарушений в раннем восстановительном периоде.

Описательные результаты данного фрагмента исследования представлены в таблице 3.67. Наиболее часто у пациентов после САК наблюдались явления патологической усталости и ПТСР – у 25 (52%) и 23 (48%) человек, соответственно, выявленные по диагностическим критериям. У 35 человек (73%) отмечались субъективные нарушения сна. Депрессия по критериям DSM-IV

отмечались у 15 человек (31%), апатия по критериям R.S. Marin в модификации S. Starkstein – у 5 (10%). Снижение когнитивных функций по шкале MoCA (менее 25 баллов) – у 31 человека (64,5%). Все пациенты были ориентированы и могли назвать представленных им животных (категория «Называние»). В то же время по таким доменам, как исполнительные функции и зрительно-пространственные навыки, память, внимание, абстракция, речь – отмечались нарушения различной степени выраженности.

Сравнительный анализ частоты патологической усталости по клиническому определению показал, что она чаще развивалась у пациентов с когнитивным дефицитом по MoCA, с непродуктивными эмоциональными, когнитивными и поведенческими стратегиями преодоления стресса. Связи между возрастом, тяжестью САК по Hunt&Hess и развитием патологической усталости по ШОУ обнаружено не было.

Симптомы посттравматического стресса достоверно чаще встречались у пациентов с более тяжелыми САК (2-3 по шкале Hunt&Hess), у тех пациентов, которые использовали непродуктивные когнитивные и эмоциональные стратегии преодоления стресса. Связи между возрастом, использованием непродуктивных поведенческих стратегий преодоления стресса и развитием симптомов посттравматического стресса выявлено не было. Частота апатии и депрессии после САК не различалась в анализируемых группах. Результаты представлены в табл. 3.68.

Сравнительный анализ показал, что у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями САК по шкале Hunt&Hess на момент поступления в стационар отмечались более выраженные апатия, тревога по шкале HADS-A и симптомы посттравматического стресса по ШОВТС. Наличие когнитивного дефицита по шкале MoCA (менее 25 баллов) было связано с большей выраженностью патологической усталости по ШОУ, тревоги по шкале HADS-A и симптомов посттравматического стресса по ШОВТС. В то же время достоверной связи между возрастом и развитием психоневрологических расстройств обнаружено не было.

Психоневрологические нарушения после субарахноидального кровоизлияния.

Параметр	Показатель
Когнитивные функции по MoCA, общий балл	23 (19-25,75)
<i>Исполнительные функции</i>	4 (2-5)
<i>Называние</i>	3 (3-3)
<i>Память</i>	3 (1-3,75)
<i>Внимание</i>	5 (4-6)
<i>Речь</i>	1 (0-2)
<i>Абстракция</i>	2 (1-2)
<i>Ориентация</i>	6 (6-6)
Усталость по ШОУ	23 (15,5-28)
Усталость по клиническому определению	25
Апатия по ШОА	5 (2-8)
Апатия по критериям Marin	5
Депрессия по HADS-D	4,5 (3-8)
Депрессия по DSM-IV	15
Тревога по HADS-A	5 (3-7,75)
Посттравматическое стрессовое расстройство по DSM-IVR	23
Выраженность посттравматического стресса по ШОВТС	45 (23-56)
Вторжение по ШОВТС	10 (7-27)
Избегание по ШОВТС	13 (10-22)
Физиологическое возбуждение по ШОВТС	8 (4,25-15)
Нарушения сна	35
Стратегии преодоления стресса – когнитивные (продуктивные/непродуктивные)	31/17
Стратегии преодоления стресса – эмоциональные	28/20
Стратегии преодоления стресса – поведенческие	29/19

Таблица 3.68.

Результаты сравнительного анализа выраженности симптомов патологической усталости, апатии, тревоги, депрессии и посттравматического стресса у пациентов в различных группах пациентов.

		Усталость по ШОУ		Апатия по ШОА		Тревога по HADS-A		Депрессия по HADS-D		Посттравматический стресс по ШОВТС	
		М	р	М	р	М	р	М	р	М	р
Возраст	≥40	22 (14,25-27,5)	0,733	3(2,25-3,75)	0,251	3(1,5-7,5)	0,300	2,5(2-4,5)	0,193	23(14-47,75)	0,221
	<40	23(15,5-28)		5(2-8)		5(3-7,75)		5(3-8)		47(23,25-56)	
Тяжесть САК	1	18(12-27,5)	0,086	2(0,5-3)	0,0001	3(2-5)	0,001	3(2-5)	0,17	23(19-26,5)	0,0001
	2-3	25(18-31)		8(5-12)		6(5-9)		5(3-8)		53(43-63)	
Когнитивные нарушения по MoCA	≥25	21(13,5-24)	0,017	5(2-9,5)	0,657	4(2-5,5)	0,026	4(1,5-7)	0,250	26(19-46)	0,042
	<25	27(18-33)		5(2-7)		7(3-9)		5(3-8)		53(23-63)	
Когнитивные стратегии	Н	52(23,75-61,5)	0,015	5,5(2-8,25)	0,191	6(3,75-9)	0,061	5(2,75-8)	0,358	52(23,75-61,5)	0,042
	П	25(19,5-51,25)		4(0,75-6,5)		4(2-6)		4(2,75-6)		25(19,5-51,25)	
Эмоциональные стратегии	Н	27(18-32,5)	0,009	5,5(3,25-8,75)	0,041	6(4-9)	0,041	5,5(3-8)	0,941	52(24,5-63)	0,055
	П	19(13-25,25)		2(0,25-7,5)		4(2,25-6)		3,5(2,25-7,5)		25(20,75-51,75)	
Поведенческие стратегии	Н	27(20-32,5)	0,037	5(2,25-8)	0,035	6(4,25-9)	0,036	5(2,25-8)	0,328	52(24,5-59,75)	0,033
	П	17,5(13-25,25)		4(0,5-8)		3,5(2-6)		4(3-7,5)		25(18,5-51,75)	

Примечание: Н – непродуктивные, П – продуктивные стратегии преодоления стресса

У пациентов, избравших непродуктивные стратегии преодоления стресса, выраженность психоневрологических расстройств была больше, чем у тех, кто избрал продуктивные и относительно продуктивные стратегии. У пациентов с непродуктивными когнитивными стратегиями преодоления стресса отмечалась более выраженная патологическая усталость по ШОУ и посттравматический стресс по ШОВТС.

У пациентов с непродуктивными эмоциональными стратегиями преодоления стресса отмечалась более выраженная патологическая усталость по ШОУ, тревога по HADS и посттравматический стресс по ШОВТС (табл. 3.69). У пациентов с непродуктивными поведенческими стратегиями преодоления стресса отмечались более выраженные симптомы патологической усталости по ШОУ, апатии по ШОА, тревоги по HADS-A и посттравматического стресса по ШОВТС.

Частота посттравматического стресса по ШОВТС была выше у пациентов с более тяжелыми САК по шкале Hunt&Hess, со снижением когнитивных функций по MoCA и использованием пациентами непродуктивных когнитивных и эмоциональных стратегий преодоления стресса. Частота патологической усталости, диагностированной по клиническому определению была выше у пациентов со снижением когнитивных функций по MoCA и использованием непродуктивных эмоциональных, когнитивных и поведенческих стратегий преодоления стресса.

По результатам корреляционного анализа выраженность апатии по ШОА была прямо связана с тяжестью САК по Hunt&Hess (рис. 3.10). Выраженность патологической усталости по ШОУ, апатии по ШОА, депрессии по HADS были прямо и достоверно связаны между собой, как и в основной группе с ишемическими и геморрагическими инсультами, также отмечалась связь с выраженностью тревоги по HADS-A (табл. 3.70).

Таблица 3.69.

Сравнительный анализ частоты симптомов патологической усталости, апатии тревоги, депрессии и посттравматического стресса в различных группах пациентов после САК.

		Усталость	Апатия	Депрессия	Посттравм. стресс
Возраст	≥40	2	0	0	2
	<40	23	5	15	21
Тяжесть САК по Hunt&Hess	1	9	2	5	6*
	2-3	16	3	10	17
Когнитивные функции по MoCA	≥25	5*	0	4	3*
	<25	20	5	11	20
Когнитивные стратегии преодоления стресса	Н	20*	3	10	19*
	П	5	2	5	4
Эмоциональные стратегии преодоления стресса	Н	19*	2	11	16*
	П	6	3	4	7
Поведенческие стратегии преодоления стресса	Н	19*	2	9	16
	П	6	3	6	7

Примечание: *- $p < 0,05$; П – продуктивные стратегии, Н – непродуктивные стратегии преодоления стресса.

Таблица 3.70.

Результаты корреляционного анализа для патологической усталости, депрессии и апатии и характеристиками САК.

	Патологическая усталость по ШОУ		Апатия по ШОА		Депрессия по HADS	
	r	p	r	p	R	p
Возраст	0,197	0,180	0,037	0,802	0,055	0,713
Тяжесть САК по Hunt&Hess	0,239	0,101	0,808	0,0001	0,177	0,230
Когнитивные нарушения по MoCA	-0,207	0,121	0,040	0,787	0,158	0,284
Апатия по ШОА	0,367	0,010	-	-	0,3	0,004
Депрессия по HADS-D	0,368	0,010	0,409	0,004	-	-
Тревога по HADS-A	0,451	0,001	0,676	0,000	0,455	0,001

Выраженность посттравматического стресса по ШОВТС и значения по подшкале «Вторжение» были прямо связаны с тяжестью САК по Hunt&Hess, выраженностью патологической усталости по ШОУ, апатии по ШОА, депрессии и тревоги по соответствующим подшкалам HADS. Значения по подшкалам «Избегание» и «Физиологическое возбуждение» ШОВТС прямо коррелировали с тяжестью САК по Hunt&Hess, выраженностью патологической усталости по ШОУ, апатии по ШОА и тревоги (но не депрессии) по HADS. Отмечалась связь умеренной силы.

Выраженность когнитивных нарушений по MoCA не была связана с интегральным показателем ШОВТС и показателями по отдельным категориям. Подобные результаты были получены и для возраста. Результаты представлены в таблице 3.71.

Таблица 3.71.

Результаты корреляционного анализа между выраженностью посттравматического стресса по ШОВТС и характеристикам САК и его проявлений.

	ШОВТС		Вторжение		Избегание		Физиологическое возбуждение	
	г	р	г	р	R	р	г	р
Возраст	-0,065	0,663	-0,151	0,306	0,083	0,573	-0,203	0,167
Тяжесть САК по Hunt&Hess	0,529	0,000	0,425	0,003	0,539	0,000	0,44	0,002
Когнитивные нарушения по MoCA	0,22	0,133	-0,257	0,078	-0,073	0,624	0,058	0,696
Патологическая усталость по ШОУ	0,420	0,003	0,35	0,037	0,361	0,012	0,309	0,033
Апатия по ШОА	0,694	0,000	0,587	0,000	0,587	0,000	0,654	0,000
Депрессия по HADS-D	0,437	0,002	0,45	0,001	0,178	0,226	0,254	0,094
Тревога по HADS-A	0,8	0,000	0,8	0,000	0,69	0,000	0,792	0,000

Таким образом, психоневрологические нарушения часто развиваются после САК. При сравнении с показателями основной группы, у пациентов после САК чаще отмечались симптомы посттравматического стресса, в то время как частота других некогнитивных психоневрологических расстройств была сопоставима с таковой при ишемических и геморрагических (паренхиматозных) инсультах. Патологическая усталость была связана с когнитивными нарушениями по MoCA, с использованием непродуктивных стратегий преодоления стресса. Выраженность симптомов апатии и посттравматического стресса были связаны с тяжестью неврологического дефицита. Это, вероятно, обусловлено тем, что тяжелые САК сопровождаются излитием большего объема крови под оболочки головного мозга, и, как следствие, более выраженным повреждением различных отделов головного мозга (за счет ирритации, компрессии), это в свою очередь повышает вероятность вовлечения в патологический процесс лобно-подкорковых связей. С другой

стороны, более тяжелые САК проявляются более выраженными симптомами – выраженной громкоподобной головной болью, нарушением сознания и другими симптомами, что может лежать в основе психологических механизмов развития ПТСР.

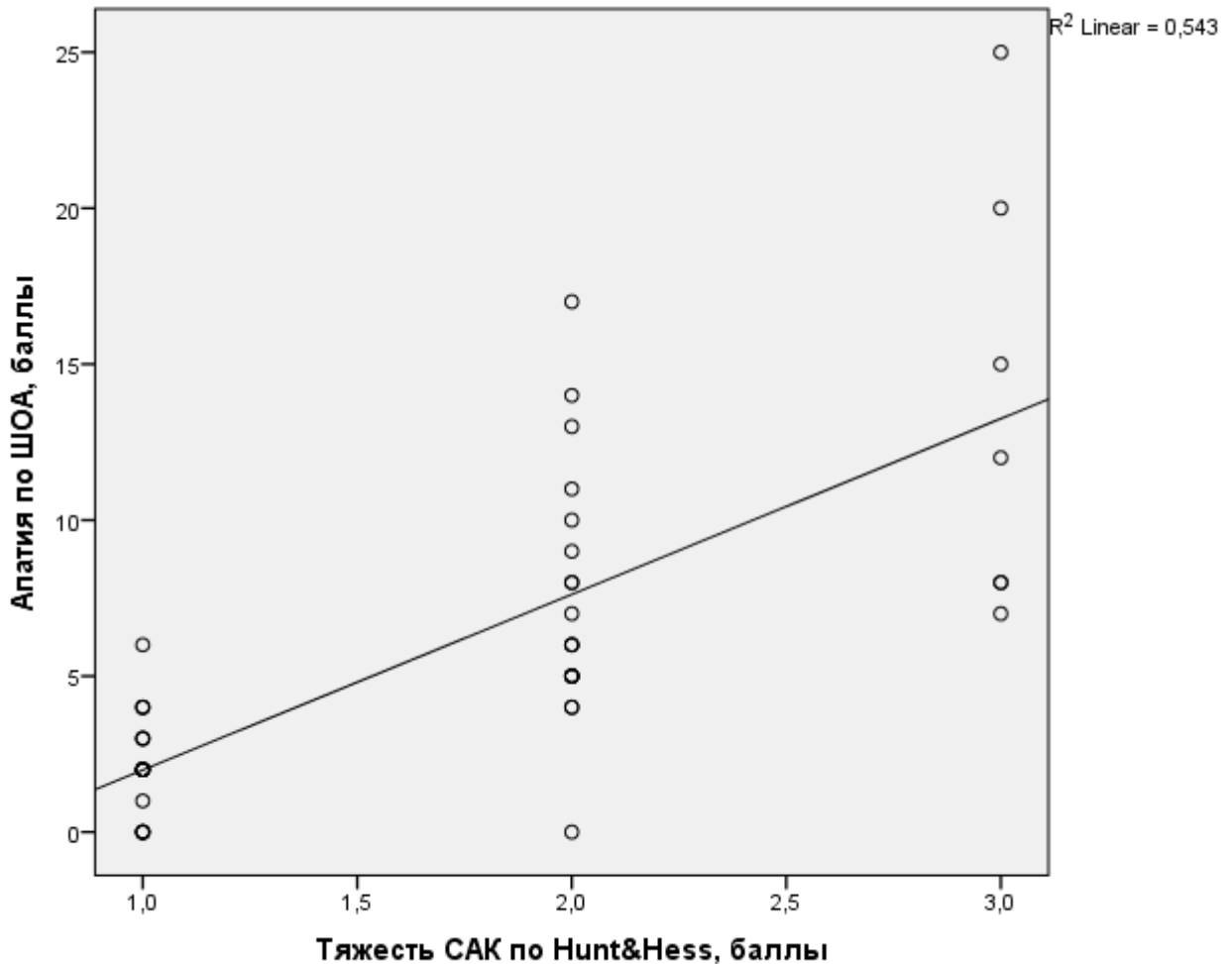


Рис. 3.10. Рассеянная диаграмма корреляционной связи между тяжестью субарахноидального кровоизлияния по Hunt&Hess и выраженностью апатии по ШОА.

Все четыре изученных феномена – патологическая усталость, апатия, депрессия и ПТСР после САК были тесно связаны между собой. Это указывает на то, что некоторые аспекты их патогенеза схожи и развитие одного из них может predispose к развитию других. В то же время отличия в частоте и predisposing факторах указывают на значимые различия между данными

феноменами. Для наглядности приводим клиническое наблюдение развития симптомов ПТСР, у пациента, перенесшего САК.

Клиническое наблюдение 2.

Пациент Б. 48 лет, обратился к неврологу с жалобами на периодические диффузные сжимающие головные боли, возникающие после волнения, напряжения; нарушение засыпания и периодические пробуждения в ночное время, иногда отмечает ночные кошмары, периодическое чувство сердцебиения, тяжесть в животе в течение длительного времени после еды, повышенную потливость. Данные жалобы беспокоят около полутора месяцев.

При более прицельном расспросе пациент отмечает повышенную тревожность, снижение фона настроения, упадок сил, вялость. В мыслях часто возвращается к моменту, когда случилось кровоизлияние. Однако во время сбора анамнеза на многие вопросы, касающиеся заболевания, отвечает уклончиво, неохотно, говорит, что многого не помнит.

Пациент перенес САК около 2 месяцев назад. Заболел остро, когда после поднятия тяжести отметил резкую головную боль, был кратковременный эпизод помутнения сознания. После этого 2 дня находился дома, принимал простые анальгетики с незначительным эффектом. На третий день обратился к врачу и был госпитализирован в неврологическое отделение с подозрением на САК.

В объективном статусе на момент госпитализации доминировал менингеальный симптомокомплекс, выявлялись рефлекс орального автоматизма. Тяжесть САК по шкале Hunt&Hess – 2. Диагноз был подтвержден с помощью КТ головного мозга. На сканах выявлены признаки субарахноидального кровоизлияния с преимущественным скоплением экстравазата в области передней межполушарной щели. Данных за аневризму или артериовенозную мальформацию по данным КТ-ангиографии не получено. Церебральная субтракционная панангиография выявила мешотчатую аневризму передней соединительной артерии размерами 2,3x5,8 мм. Проведено эндоваскулярное лечение –

эмболизация аневризмы. Послеоперационный период протекал гладко. Пациент выписан из стационара через 3 недели.

Пациент женат, отец 2 детей. Работает механиком в автохозяйстве. В анамнезе – только простудные заболевания.

При физикальном исследовании отмечается легкий акрогипергидроз, лабильность вегетативных реакций. На ЭКГ ритм синусовый с частотой сердечных сокращений до 80-85 ударов в минуту. Артериальное давление 125/80 мм рт ст. На момент осмотра очаговой неврологической симптоматики нет. Менингеальных знаков нет. Показатель по NIHSS 0 баллов, mRs – 0 баллов, индекс мобильности Ривермид – 14 баллов.

Проведены лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на уровень тиреотропного гормона для исключения соматической патологии. Все показатели были в пределах референсных значений. По данным контрольной КТ головного мозга, проведенной в стационаре после эмболизации аневризмы: состояние после эмболизации аневризмы передней соединительной артерии (металлический артефакт), изменений плотности паренхимы головного мозга, признаков гидроцефалии не выявлено.

Осмотрен окулистом: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, артерии нормального калибра, легкое расширение вен. Ранее осматривался терапевтом, установлен диагноз хронического паренхиматозного панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью вне обострения. Рекомендован прием ферментативных препаратов во время еды по требованию. Другой соматической патологии выявлено не было.

Проведено скрининговое нейропсихологическое исследование. По данным шкалы HADS пациент набрал 7 баллов по подшкале «Депрессия» (пограничное значение) и 14 баллов по подшкале «Тревога» (повышена тревожность). По ШОВТС – 47 балла (Вторжение – 16 баллов, Избегание – 19 баллов, Физиологическая возбудимость – 12 баллов) – клинически значимый посттравматический стресс, высока вероятность ПТСР. По ШОУ – 23 балла

(имеется патологическая усталость), ШОА – 6 баллов (в пределах нормы). По шкале МоСА – 27 баллов (в пределах нормы). Снижение общего балла за счет подшкал «Внимание» (- 1 балл), «Память» (-1 балл), «Речь» (-1 балл).

У пациента выявлены признаки вегетативной дисфункции в рамках посттравматического стресса, связанного с САК. С пациентом проведена беседа о природе САК и профилактике повторных кровоизлияний, и он направлен на консультацию к психотерапевту.

Контрольный осмотр через месяц. Пациент отмечает положительную динамику в виде уменьшения тревожности, нормализации ночного сна, уменьшения частоты головных болей, улучшения пищеварения. Психотерапевтом установлен диагноз ПТСР. Рекомендован прием небензодиазепинового транквилизатора гидроксизина 25 мг по ½ утром и вечером в течение 3-4 недель, флувоксамина 50 мг на ночь – 6 месяцев. Начато лечение с помощью метода десенсибилизации и переработки информации с помощью движения глаз.

Таким образом, у пациента, перенесшего САК отмечался целый комплекс некогнитивных психоневрологических расстройств: симптомы посттравматического стресса (повторные переживания момента развития САК, избегание разговоров о нем, повышенная тревожность), патологической усталости, повышенной тревожности, субклинической депрессии. Исходя из жалоб пациента можно заподозрить, что в основе всех изменений лежит посттравматическое стрессовое расстройство, которое привело к развитию астено-депрессивных нарушений. Учитывая отсутствие на КТ головного мозга признаков поражения паренхимы головного мозга или гидроцефалии, в данном случае сложно связать развитие ПТСР с нейроанатомическими факторами, несмотря на то, что локализация аневризмы не исключает поражение лобно-стриато-таламокортикальных петель обратной связи. В данном случае развитие ПТСР, наиболее вероятно, было реакцией на психологический стресс, связанный с САК – как жизнеугрожающее состояние, его своевременное выявление неврологом и лечение у психотерапевта фармакологическими и

нефармакологическими методами дало положительный результат. Через месяц пациент отметил улучшение самочувствия в виде улучшения сна, уменьшения головных болей, тревожности.

ГЛАВА 4. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

4.1. Диагностика делирия с помощью Метода оценки спутанности сознания для отделений реанимации и интенсивной терапии.

Для диагностики делирия наиболее обоснованным является использование критериев DSM-IV, однако это требует специальной подготовки. В то же время более простые шкалы могут использоваться любым медицинским работником и играют важную роль в качестве скринингового инструмента. Одна из таких шкал – МОСС-ОРИТ.

Первоначально был проведен двойной обратный перевод опросника МОСС-ОРИТ. Автор перевел опросник с английского языка на русский. Далее Anna Rivkin (США) провела обратный перевод с русского языка на английский язык. Вариант обратного перевода на английский язык был проанализирован совместно с создателями оригинального опросника (Dr. Wes Ely, Vanderbilt University, TN, USA). В итоге был разработан финальный вариант, который в наибольшей степени соответствовал оригинальной версии шкалы. Эта версия использовалась в данной работе.

Шкала МОСС-ОРИТ была создана для выявления делирия с точки зрения наличия у пациента четырех признаков: 1) острое начало и волнообразное течение, 2) нарушение внимания, 3) измененное сознание, 4) дезорганизованное мышление. Каждому признаку соответствует один шаг (см. рабочий бланк в приложении) [142].

В работе с некоторыми пациентами (например, с теми, у кого была установлена трахеостомическая трубка) использовался альтернативный вариант оценки внимания. Первоначально пациенту демонстрировались пять карточек с картинками (рис 4.1. а). Они затем перемешивались с еще пятью карточками (рис 4.1. б) и снова демонстрировались пациенту уже вместе с новыми. Пациент должен был указать на те картинки, которые он уже видел ранее.



Рис.4.1 а. Первый этап задания с картинками [49].

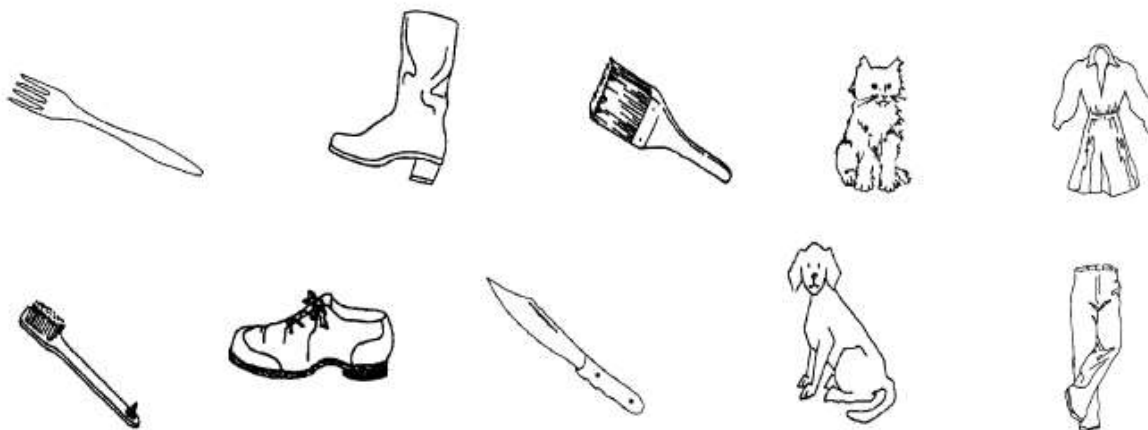


Рис.4.1 б. Второй этап задания с картинками [49].

Чувствительность МОСС-ОРИТ составила 90%, а специфичность 94,6%, если за золотой стандарт принять диагноз делирия по критериям DSM-IV. Прогностическая ценность отрицательного результата была 95,8%, а прогностическая ценность положительного результата - 81,7%.

Отношение правдоподобия положительного результата для МОСС-ОРИТ составило 18, то есть вероятность положительного результата по данной шкале у пациента с делирием была в 18 раз выше, чем у пациента без него. По экспертной шкале показатель отношения правдоподобия более 10 указывает на однозначно высокую вероятность наличия у пациента делирия при положительном результате теста.

Отношение правдоподобия отрицательного результата составило 0,1, то есть во столько раз вероятность получения отрицательного результата у пациентов без делирия выше по сравнению с тем, у кого делирий был. По экспертной шкале

показатель 0,1-0,2 указывает на умеренное снижение вероятности делирия при отрицательном результате теста.

Показатель AUC использовался для оценки клинической значимости теста, и составил 0,9 (рис. 4.2). По экспертной шкале для значений AUC интервал 0,8-0,9 соответствует очень хорошему качеству опросника.

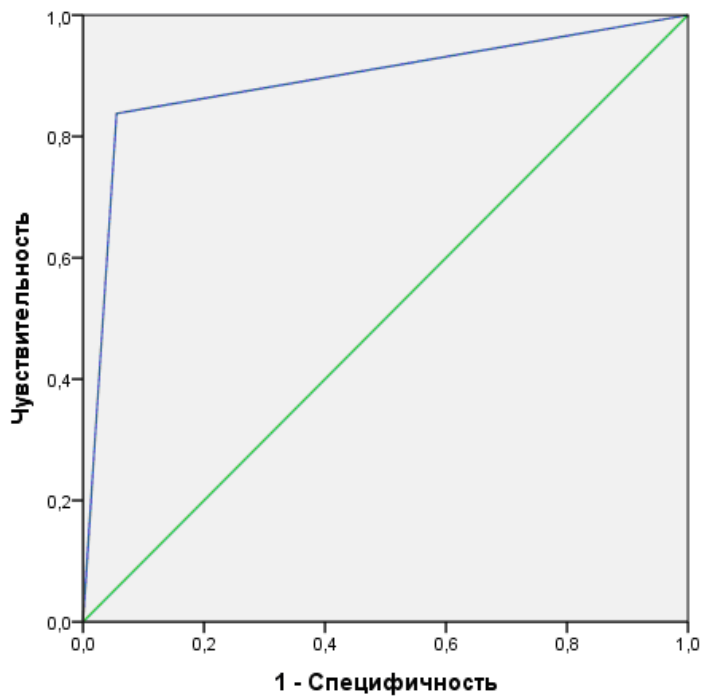


Рис 4.2. ROC-кривая, отражающая диагностическую ценность МОСС-ОРИТ, если за золотой стандарт принят диагноз делирия, установленный по критериям DSM-IV. Область под кривой - 0,9.

Внутренняя согласованность МОСС-ОРИТ составила 0,8 (альфа Кронбаха). Психометрические свойства опросника считаются хорошими при альфе Кронбаха 0,7-1 (максимальное значение - 1). Для более детального исследования психометрических свойств МОСС-ОРИТ был проведен анализ диагностической ценности отдельных его компонентов (табл. 4.1).

Анализ диагностической ценности отдельных компонентов шкалы показал, что наиболее чувствительными компонентами МОСС-ОРИТ были острое начало и волнообразное течение и нарушение внимания. Наиболее специфичными были

нарушение сознания и дезорганизованное мышление. Диагностическая ценность по AUC была на одном уровне для всех четырех компонентов (около 0,8 – «хорошая»).

Таблица 4.1.

Диагностическая ценность отдельных компонентов МОСС-ОРИТ.

Компонент	Чувствительность	Специфичность	ППР*	ПОР**	AUC†
Острое начало и волнообразное течение	100%	86%	68%	100%	0,76
Нарушение внимания	100%	92%	79%	100%	0,8
Нарушение сознания	76%	96%	90%	93%	0,85
Дезорганизованное мышление	85%	97%	86%	96%	0,83

Примечание: * - прогностическая ценность положительного результата МОСС-ОРИТ, ** - прогностическая ценность отрицательного результата МОСС-ОРИТ,

† - область под кривой.

Таким образом, МОСС-ОРИТ высокоспецифичный и умеренно чувствительный психометрический инструмент для скрининга на делирий, в частности среди пациентов в остром периоде инсульта. Он может использоваться во время ежедневного обхода врачом любой специальности или даже специально обученной медицинской сестрой. Выявление делирия по МОСС-ОРИТ является прямым показанием для более детальной оценки состояния пациента и установки диагноза по критериям DSM-IV, а также начала диагностического поиска с целью выявления факторов, запустивших его развитие.

4.2. Диагностика делирия с помощью Четырехфакторного скринингового тест на когнитивные нарушения и делирий.

Краткий опросник 4-АТ был выбран в связи с его универсальностью. По задумке авторов он помогает не только выявить когнитивный дефицит, но также провести элементарную дифференциальную диагностику между острыми

когнитивными нарушениями, характерными для делирия и хроническими – характерными для деменции [233].

Тест был первоначально переведен с английского языка и далее – валидизирован. Было решено не проводить обратный перевод на английский язык в связи с простотой и однозначностью формулировок вопросов. Исследование диагностической ценности 4-АТ проводилось на группе пожилых пациентов с делирием (n=73). Специфичность 4-АТ составила 86%, чувствительность - 93%. Прогностическая ценность положительного результата (наличие делирия) по тесту 4-АТ составила 86%, прогностическая ценность отрицательного результата (отсутствие делирия) - 85,6%.

Отношение правдоподобия положительного результата по 4-АТ составила 6,5. Такой показатель (5-10) соответствует умеренному повышению вероятности наличия делирия при положительном результате теста.

Отношение правдоподобия отрицательного результата составила 0,08. По экспертной шкале показатель менее 0,1 указывает на значимое снижение вероятности наличия делирия при отрицательном результате теста.

Показатель AUC использовался для оценки клинической значимости теста, и составил 0,89 (рис.4.3). По экспертной шкале для значений AUC интервал 0,8-0,9 соответствует очень хорошему качеству опросника. Диагностическая ценность отдельных компонентов теста 4-АТ представлена в таблице 4.2.

Внутренняя согласованность опросника по альфе Кронбаха составила 0,8 – то есть была хорошей. Наиболее чувствительными компонентами данного теста были компоненты, оценивающие внимание и ориентировку; наиболее специфичными – ясность сознания и остроту начала, и волнообразность течения. Диагностическая ценность всех четырех компонентов по AUC составляла около 0,8.

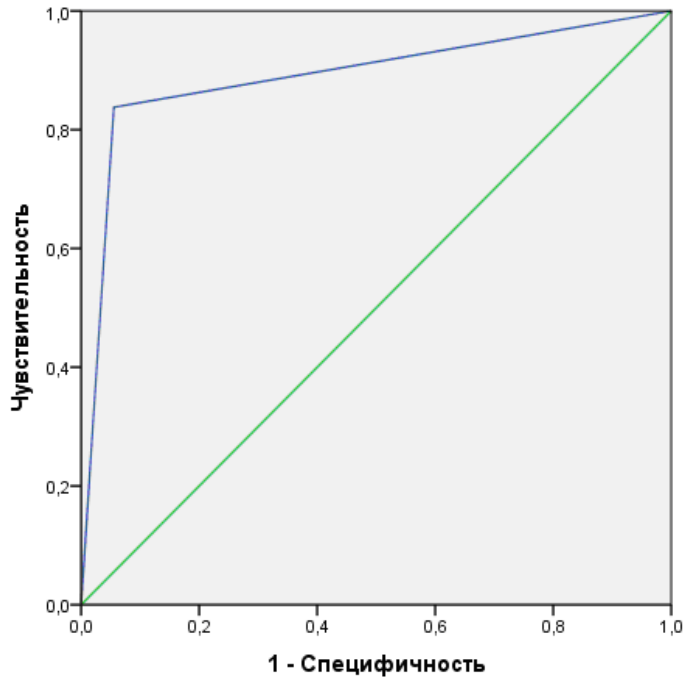


Рис 4.3. ROC-кривая, для 4-А теста, если за золотой стандарт принят диагноз делирия, установленный по критериям DSM-IV. Область под кривой - 0,89.

Таблица 4.2.

Диагностическая ценность отдельных компонентов 4-АТ.

Компонент	балл	Чувствительность	Специфичность	ППР*	ПОР**	AUC †
Ясность сознания	4	51,4%	92,5%	85%	69,7%	0,76
Ориентировка	≥1	84,8%	80%	73,7%	88,9%	0,8
Внимание	≥1	93,8%	75%	75,5%	93,75%	0,85
Острое начало/ волнообразное течение	4	72 %	90%	86%	80%	0,83

Примечание: * - прогностическая ценность положительного результата 4-АТ,
 ** - прогностическая ценность отрицательного результата 4-АТ,
 † - область под кривой.

Таким образом, проведенный анализ 4-АТ как инструмента для выявления делирия показал, что он является валидным психометрическим инструментом.

Его использование, так же, как и в случае с МОСС-ОРИТ, не занимает много времени и не специальной длительной подготовки.

4.3. Оценка патологической усталости с помощью Шкалы оценки усталости

Для диагностики выраженности патологической усталости после инсульта был выбран опросник ШОУ. Его оригинальный (англоязычный) вариант обладал наиболее предпочтительными психометрическими свойствами среди подобных инструментов при оценке патологической усталости после инсульта [228].

Первоначально был осуществлен прямой-обратный перевод и валидизация опросника с английского языка на русский язык (приложение). Значения ответов на все десять вопросов варьировали от минимального (1) до максимального (5) значений.

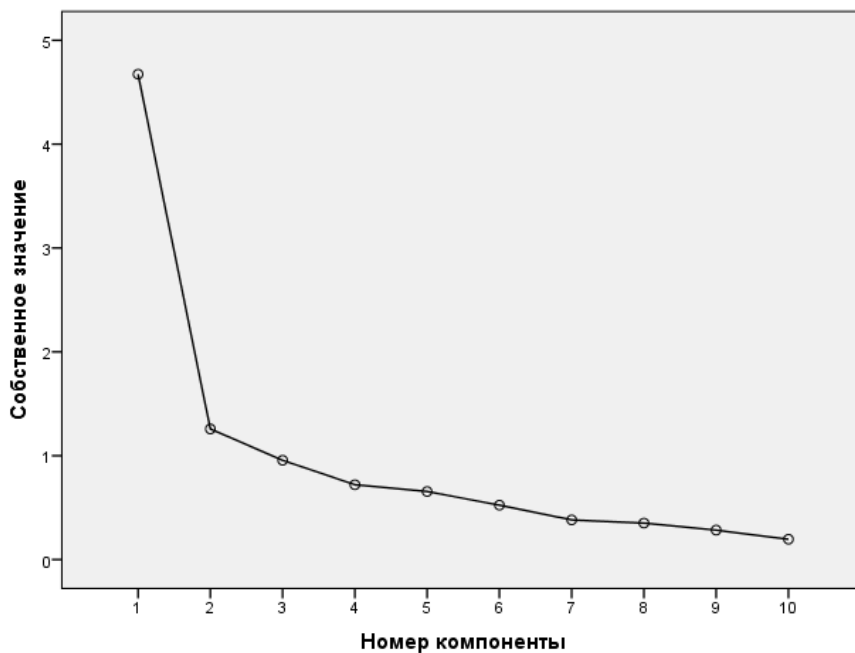


Рис. 4.4. Результаты факторного анализа для Шкалы оценки усталости

Внутренняя согласованность опросника, оцененная по коэффициенту альфа Кронбаха, равнялась 0,853. Факторный анализ выявил два компонента ШОУ. Первый компонент имел собственное значение 4,673; процент дисперсии составлял 46,73. Первый компонент коррелировал с вопросами 1-9 (собственно

усталость). Второй компонент имел собственное значение 1,258; процент дисперсии – 12,58. Он коррелировал со значением по 10 вопросу (способность к концентрации, внимание). Эти данные подтверждаются с помощью критерия каменистой осыпи (рис. 4.4). Диагностическая ценность опросника по критерию AUC составила 0,87 (рис. 4.5).

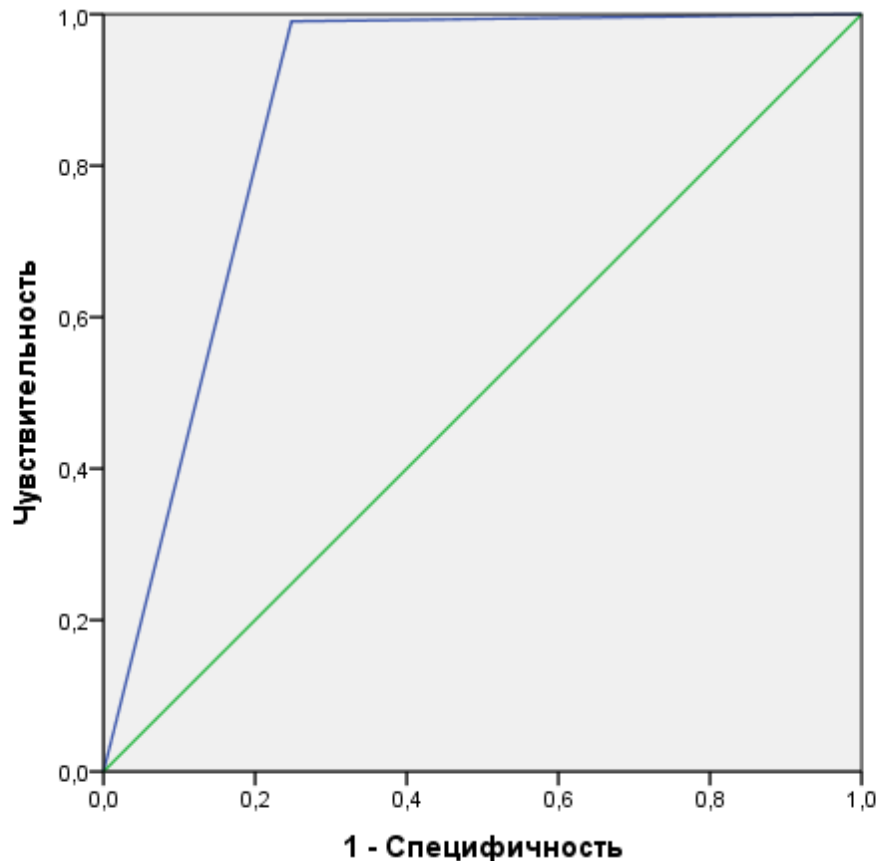


Рис. 4.5. ROC-кривая для Шкалы оценки усталости.

Если за золотой стандарт принять диагноз патологической усталости по клиническому определению, чувствительность ШОУ составила 99%. Значение специфичности было - 76 %. Прогностическая ценность положительного результата была 78%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 98,9%.

Отношение правдоподобия положительного результата составила 4. Показатель 2-5 соответствует небольшому повышению вероятности наличия патологической усталости у пациентов с положительным результатом теста.

Отношение правдоподобия отрицательного результата составила 0,01. По экспертной шкале показатель менее 0,1 указывает на значимое повышение вероятности отсутствия патологической усталости при отрицательном результате ШОУ.

Таким образом, русскоязычная версия ШОУ обладает хорошими психометрическими свойствами – внутренней согласованностью, высокой чувствительностью и умеренной специфичностью. Она может использоваться для оценки тяжести патологической усталости после инсульта.

4.4. Оценка утомляемости с помощью Голландской шкалы оценки утомляемости.

Голландская шкала оценки утомляемости была разработана для оценки патологической утомляемости (в английском варианте – exertional fatigue) среди пожилых (приложение). Она была выбрана в связи с краткостью и простотой вопросов [293].

Первоначально был осуществлен прямой-обратный перевод и валидизация опросника с английского языка на русский язык. Изучение опросника Голландская шкала патологической утомляемости проводилась в группе из 66 человек.

Альфа Кронбаха для ГШОУ составила 0,892. Факторный анализ выявил два основных фактора. Первый фактор имел собственное значение 5,055; процент дисперсии – 56,164. Он коррелировал со значениями по всем вопросам. Этот фактор был связан с утомляемостью в целом.

Второй фактор имел собственное значение 1,26; процент дисперсии – 1,211. Он коррелировал со значениями по 1,2 и 3 вопросам. Этот фактор имел наибольшее отношение к физической утомляемости. График критерия каменистой осыпи для ГШОУ представлен на рисунке 4.6.

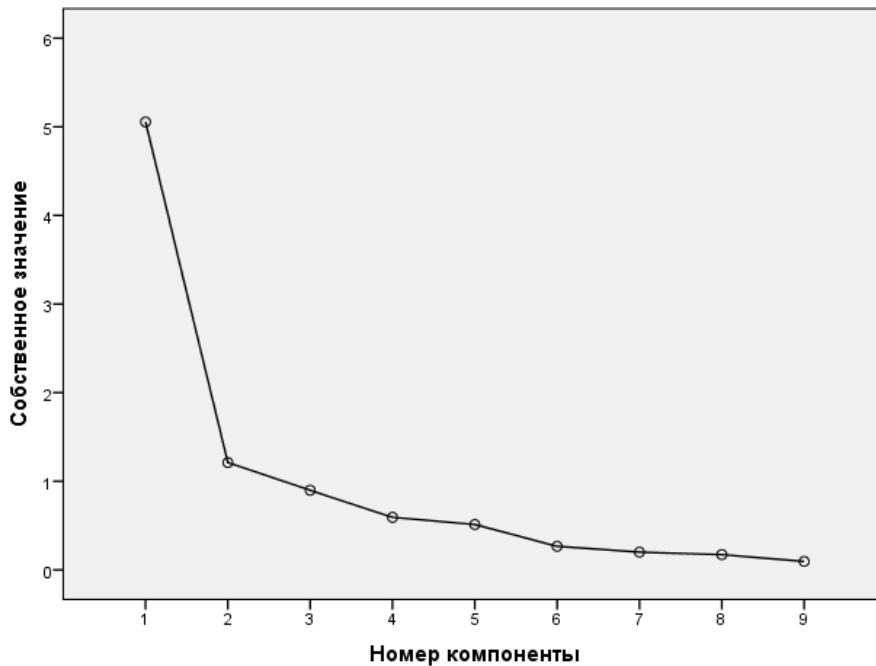


Рис. 4.6. Результаты факторного анализа для Голландской Шкалы патологической усталости.

Таким образом, ГШОУ показал высокую внутреннюю согласованность. В данной работе не удалось вычислить чувствительность и специфичность опросника, так как для выявления патологической утомляемости не разработаны тесты, которые могли бы служить золотым стандартом. Однако, результаты предыдущего этапа работы показали, что значения по ГШОУ коррелируют с показателями пробы Шульте и пробы с ходьбой на 10 м, которые в свою очередь могут рассматриваться как объективные показатели патологической утомляемости.

4.5 Оценка когнитивных функций как причины патологической утомляемости.

Для оценки диагностической ценности русскоязычных версий скрининговых тестов - MMSE, MoCA и теста рисования часов для выявления когнитивного дефицита различной степени выраженности, как причины патологической утомляемости, был проведен анализ их психометрических свойств в сравнительном аспекте. Тест рисования часов в отличие от двух других, не

оценивал все когнитивные домены, но с другой стороны, в теории, он может использоваться как скрининговый инструмент, так как его выполнение требует сохранности целого ряда когнитивных функций (восприятие, регуляторные функции, зрительно-пространственные навыки). Исследование названных диагностических инструментов проводилось в той же группе, в которой исследовалась валидность ГШОУ. Средние показатели по всем трем исследованным тестам представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Средние показатели по трем шкалам для оценки когнитивных функций.

Опросник	Показатель	Норма
MoCA	24,5 (23-27)	>25-26
КШОПС	26 (23,75-28)	>24-25
Тест рисования часов	2 (2-3)	3

У 41 из 66 человек (62%) были выявлены признаки когнитивных нарушений по данным нейропсихологического исследования. Из них у 3 пациентов (4,5%) когнитивные нарушения были квалифицированы как легкая деменция, у 28 (42%) – как умеренные когнитивные нарушения, у 10 человек (15%) как легкие когнитивные нарушения. Остальные пациенты – 25 человек (38%) не имели когнитивных нарушений или имели незначительные нарушения, соответствующие возрастной норме.

По результатам MoCA теста у 33 (50%) из 66 пациентов были когнитивные нарушения (показатель менее 26). Все они соответствовали умеренным когнитивным нарушениям (минимум – 19 баллов). По результатам MMSE – у 26 (39%) пациентов наблюдались признаки когнитивных нарушений (общий балл менее 25). Все они соответствовали умеренной степени выраженности (минимум 18 баллов).

С тестом рисования часов (его результаты брались из MoCA теста) в той или иной степени не справились 28 пациентов (42%). Тринадцать пациентов набрали 1 балл, 15 пациентов набрали 2 балла. Оставшиеся 38 пациентов справились с

заданием, то есть не сделали ошибок при нарисовании контура циферблата, цифр и стрелок, указывающих определенное время («десять минут одиннадцатого»).

Исследование психометрических свойств, названных инструментов показало, что чувствительность MoCA теста в выявлении когнитивного дефицита любой выраженности составляет 85%, а специфичность 92%. Прогностическая ценность положительного результата составила 95%, прогностическая ценность отрицательного результата составила 79%. Отношение правдоподобия положительного результата составила 10,75. Отношение правдоподобия отрицательного результата 0,15. По результатам анализа MoCA показал хорошую способность выявлять когнитивный дефицит и чуть хуже способность его исключать при отрицательном результате.

Исследование психометрических свойств MMSE дало следующие результаты. Чувствительность теста составила 74%, специфичность – 96%. Прогностическая ценность положительного результата составила 96,5 %, прогностическая ценность отрицательного результата составила 72 %. Отношение правдоподобия положительного результата составила 18,5. Отношение правдоподобия отрицательного результата 0,3. Примечательно, что у всех трех пациентов с легкой деменцией MMSE показал относительно низкие результаты – 19-22 балла, которые все же соответствовали умеренным когнитивным нарушениям. По результатам статистического анализа MMSE показал более низкую специфичность в выявлении когнитивного дефицита, чем MoCA, но сопоставимую с ним чувствительность. Другими словами, положительный результат по MMSE делает высоко вероятным наличие когнитивных расстройств у пациента, однако отрицательный результат лишь умеренно снижает вероятность наличия у пациента названных нарушений.

Исследование теста рисования часов в качестве скринингового инструмента на когнитивные нарушения дало следующие результаты: чувствительность 35%, а специфичность 62%. Прогностическая ценность положительного результата составила 62%, прогностическая ценность отрицательного результата составила 35%. Отношение правдоподобия положительного результата составила 1.

Отношение правдоподобия отрицательного результата около 1. По результатам анализа тест рисования часов с той балльной оценке, которую мы использовали, не показал какой-либо диагностической ценности. Для теста были характерны низкие чувствительность и специфичность. Отрицательный или положительный результаты значимо не меняли вероятность наличия или отсутствия когнитивных нарушений у пациента.

Как было показано в предыдущей главе, выраженность патологической утомляемости умеренно сильно обратно коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений по шкале MoCA и лишь слабо коррелирует с показателями по MMSE. Корреляции между показателем по тесту рисования часов и выраженностью патологической утомляемости выявлено не было.

Таким образом, при оценке когнитивных функций у пациентов с патологической утомляемостью наиболее оправданным будет использование MoCA. Этот тест обладает высокой специфичностью и умеренно высокой чувствительностью в выявлении когнитивного дефицита. Положительный результат по этому тесту делает высоковероятным наличие у пациента когнитивных нарушений, в то же время отрицательный результат полностью не исключает наличие у него когнитивного дефицита. Похожие тенденции отмечались и в отношении MMSE, однако в этом случае прогностическая ценность отрицательного результата была еще меньше. Тест рисования часов как самостоятельный инструмент для выявления когнитивного дефицита, приводящего к развитию патологической утомляемости, оказался не пригодным.

4.6. Подходы к дифференциальной диагностике различных форм патологической усталости после инсульта.

Патологическая усталость после инсульта условно подразделяется на первичную и вторичную [96]. Первичная ПИУ связана непосредственно с церебральным инсультом, в то время как вторичная патологическая усталость имеет другие этиологические факторы. В частности, у пациентов с церебральным инсультом и некомпенсированной соматической патологией имеет место

соматогенная патологическая усталость. Однако, обоснованность данной классификации ранее не подтверждалась в клинических исследованиях и носила больше теоретический характер.

В данном исследовании была показана обоснованность данной классификации. Сравнение пациентов после инсульта с некомпенсированной соматической патологией и без нее показало, что в первой группе частота и выраженность патологической усталости была значительно выше.

Для выделения группы лекарственно-индуцированной патологической усталости мы проанализировали фармакотерапию пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта. Среди препаратов, принимаемых пациентами, лишь миорелаксанты и бензодиазепиновые транквилизаторы относились к потенциально опасным в плане развития/усугубления патологической усталости. Бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам) назначались 7 пациентам от 1 до 3 раз на ночь. Учитывая краткосрочность приема препарата, эти пациенты не были выделены в отдельную группу. Два пациента регулярно принимали антиконвульсанты (левотирацетам, карбамазепин). В связи с малочисленностью они также не были выделены в отдельную группу. Сравнение групп пациентов, принимавших центральные миорелаксанты (толперизон, тизанедин, баклофен, $n=15$) более 3 дней и не принимавших препараты данной группы ($n=92$), не выявило различий в выраженности патологической усталости по ШОУ: 23 (19-29,75) и 24 (18-28) $p=0,660$. Другие препараты (трициклические антидепрессанты, неселективные бета-адреноблокаторы и проч.) пациентам из нашей выборки не назначались. Таким образом, нам не удалось выявить связь между развитием патологической усталости и приемом определенных лекарственных средств. Однако данные предыдущих работ [4,23,53] показывают целесообразность выделения лекарственно-индуцированной патологической усталости в отдельную группу.

Психогенная усталость развивается у пациентов с депрессией, апатией и прочими психическими расстройствами невротического круга. По ранее приведенным данным, выраженность патологической усталости связана с

выраженностью депрессии. Вероятно, в определенных ситуациях патологическая усталость и депрессия наслаиваются друг на друга и формируется астеническая депрессия (астеническая дистимия). В нашей выборке у 39 пациентов с симптомами депрессии по HADS и у 34 пациентов с апатией наблюдались признаки клинически значимой патологической усталости, которую можно классифицировать как психогенную. В то же время у 29 пациентов, отмечались симптомы патологической усталости изолированно от апатии и депрессии. В эту группу не вошли пациенты с некомпенсированной соматической патологией или принимавшие препараты, которые потенциально могли вызвать развитие усталости. Патологическая усталость в данной группе пациентов могла быть классифицирована как первичная, потому что обследование не выявило каких-либо возможных причин для ее развития, за исключением инсульта как такового.

Отдельно рассматривалась патологическая утомляемость. Для нее характерны выраженные суточные колебания, связь с определенным видом деятельности, а также с когнитивным и физическим неврологическим дефицитом. Эти данные обобщены в табл. 4.4. Отношения между различными формами патологической усталости после инсульта, апатии и депрессии представлены на рис 4.7.

Таким образом, для дифференциальной диагностики различных форм патологической усталости после инсульта можно придерживаться следующего алгоритма действия:

1. Регистрируются жалобы на повышенную усталость и утомляемость после инсульта. Предъявляя жалобы на усталость, пациенты могут описывать ее как вялость, нехватку энергии, замедленность. После установления факта наличия у пациента субъективного ощущения усталости можно перейти ко второму уровню диагностики.
2. Проводится дифференциальная диагностика различных форм патологической усталости.
 - 2.1. Усталость, связанная с определенными видами деятельности (Усталость возникает после физических (умственных) нагрузок? Быстро ли она проходит после отдыха или смены вида деятельности?) и наличие суточных колебаний

(Усталость всегда одинаково выражена или больше беспокоит во второй половине дня?) указывают на наличие патологической утомляемости. При этом важно оценить неврологический (в том числе и когнитивный) дефицит у пациента, так как патологическая утомляемость, в отличие от усталости, является его прямым следствием. Для количественной оценки утомляемости возможно использование ГШОУ.

2.2. Усталость, присутствующая постоянно, указывает на наличие постинсультной усталости.

2.2.1. Далее проводится скрининг на депрессию, если депрессия присутствует, то речь идет о психогенной усталости в рамках депрессии (астенодистимический синдром).

2.2.2. Далее проводится скрининг на апатию, если она присутствует, у пациента имеет место апатия, и усталость является одним из ее проявлений.

2.2.3. Наличие некомпенсированной соматической патологии указывает на наличие соматогенной патологической усталости.

2.2.4. Связь между началом приема определенного препарата (неселективные бета-адреноблокаторы, миорелаксанты, трициклические антидепрессанты, транквилизаторы, антиконвульсанты и прочие) и развитием патологической усталости указывает на наличие лекарственно-индуцированной усталости.

2.2.5. Отсутствие вышеперечисленных факторов, указывает на наличие у пациента первичной постинсультной усталости.

Таким образом, при наличии у пациента жалоб на чувство усталости и утомляемости, краткая беседа, осмотр для оценки неврологического (когнитивного) дефицита и анализ фармакотерапии позволит дифференцировать тип патологической усталости. При необходимости количественной оценки выраженности усталости и утомляемости могут использоваться валидизированные в данной работе опросники - ШОУ и ГШОУ, соответственно. При более детальном обследовании могут понадобиться инструментально-лабораторные методы исследования для уточнения этиологии соматогенной

патологической усталости. При оценке утомляемости может возникнуть необходимость в консультации пациента логопедом-афазиологом.

Дифференцированный подход к патологической усталости позволяет выбрать потенциально наиболее эффективные методы ее коррекции. В частности, при соматогенной усталости – это выявление и коррекция патологии внутренних органов, при психогенной – скрининг на тревожно-депрессивные расстройства и апатию и их коррекция. При выявлении у пациента с патологической усталостью клинических признаков депрессии или тревожного расстройства целесообразно назначение антидепрессантов. Наиболее предпочтительны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, так как они не усугубляют патологическую усталость и в то же время уменьшают симптомы тревоги и депрессии. По данным проведенного систематического обзора и мета-анализа, они потенциально могут стимулировать восстановление неврологического (в том числе и когнитивного) дефицита после инсульта [343].

Патологическая утомляемость требует реабилитационного лечения, направленного на максимальное уменьшение (компенсацию) неврологического дефицита. В частности, речь идет об индивидуальных программах ЛФК или логопедической коррекции.

Реабилитация постинсультной усталости в настоящее время разработана недостаточно. Описанные методы имеют ограниченную доказательную базу и требуют значительных материальных ресурсов (многократные сеансы рациональной психотерапии, занятия с инструктором при использовании техники релаксации, основанной на осознанности, и другие). Фармакотерапия патологической усталости после инсульта подразумевает назначение препаратов с психостимулирующим действием (метилфенидат, сульбутиамин, фенотропил), что, как правило, оправдано только в тяжелых случаях.

Патогенетическая классификация усталости после инсульта.

Форма		Особенности	Механизмы развития	Выявление	Коррекция
Первичная усталость		Постоянная усталость, связанная с неврологическим дефицитом и некомпенсированной патологией внутренних органов	Разобщение церебральных связей, нейротрансмиттерные, иммунные и эндокринные расстройства.	Психологическое исследование (использование, например, Шкалы оценки усталости); исключение других причин усталости	Рациональная психотерапия, лечебная физическая культура, фармакотерапия.
Вторичная усталость	Соматогенная	Усталость, связанная с некомпенсированной патологией внутренних органов.	Метаболические расстройства, связанные с заболеваниями желез внутренней секреции, почек, печени; заболевания крови (различные формы анемии), хронические воспалительные заболевания.	Скрининг на предмет патологии внутренних органов.	Коррекция патологии внутренних органов.
	Психогенная	Усталость в рамках другого психического расстройства.	Развивается при нарушениях мотивации, аффекта.	Психологический скрининг на тревожные	Медикаментозная и немедикаментозная

				расстройства, депрессию и проч.	коррекция психогенных расстройств.
	Лекарственно-индуцированная*	Усталость как побочный эффект лекарственных препаратов.	Развивается при приеме определенных препаратов (бета-адреноблокаторы, миорелаксанты, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, транквилизаторы).	Анализ назначенных препаратов.	Оптимизация фармакотерапии.
Патологическая утомляемость		Усталость, связанная с определенным видом деятельности, более выражена во второй половине дня.	Развивается как следствие физического или когнитивного дефицита и необходимости в дополнительном усилии при определенных видах деятельности.	Анализ связи между усталостью и определенными видами деятельности, использование шкал, например, Голландской шкалы оценки утомляемости.	Индивидуальная программа реабилитации

Примечание: *- данные, полученные в настоящем исследовании, не подтверждают рациональность выделения данной формы патологической усталости, однако результаты предыдущих наблюдений позволяют говорить о высокой вероятности существования данной формы патологической усталости [4].



Рис. 4.7. Подходы к диагностике патологической усталости после инсульта.

Различные формы патологической усталости могут наблюдаться у одного и того же пациента. Например, у одного пациента может наблюдаться и психогенная усталость в рамках депрессии, и утомляемость. Ранее было показано, что наличие тревоги и депрессии усугубляют патологическую утомляемость за счет усиления восприятия последней. В таких случаях необходимо параллельно воздействовать на оба механизма, делая акцент на более значимом.

Для большей наглядности приводим два клинических наблюдения патологической усталости различной природы.

Клиническое наблюдение 3.

Пациентка Н. 58 лет, пенсионерка, обратилась к неврологу с жалобами на постоянную общую слабость, вялость, отсутствие энергии. Данные симптомы пациентка отмечает в течение 3 месяцев. Около 4 месяцев назад перенесла малый ишемический инсульта в правом каротидной системе с преходящим левосторонним гемипарезом, который редуцировался в течение 3 дней. Лечилась стационарно 2 недели. На момент выписки чувствовала себя хорошо, однако по мере возвращения к повседневной жизни стала отмечать вышеперечисленные жалобы, одинаково выраженные в течение дня, несвязанную с каким-либо видом деятельности.

В анамнезе контролируемая гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия. Регулярно принимает индапамид 1,5 мг в сутки, престариум 10 мг в сутки, аторвастатин 40 мг в сутки, клопидогрель 75 мг в сутки.

При физикальном исследовании отмечаются косвенные признаки умеренной гипертрофии левого желудочка. На ЭКГ ритм синусовый. На момент осмотра очаговой неврологической симптоматики нет. Показатель по NIHSS 0 баллов, mRs – 0 баллов, индекс мобильности Ривермид – 14 баллов.

Проведены лабораторные исследования: общий анализ крови для исключения различных форм анемий, а также латентного воспалительного процесса, общий анализ мочи для исключения уроинфекции, биохимический анализ крови для исключения патологии печени, почек и мышц, включая гепатит и миопатию, ассоциированные с приемом статинов, уровень тиреотропного гормона для исключения гипотиреоза. Все показатели были в пределах референсных значений. По данным шкалы HADS, пациентка набрала 3 балла по подшкале «Депрессия» (в пределах нормы) и 7 баллов по подшкале «Тревога» (субклиническая тревога). По шкале ШОУ – 31 балл (клинически значимая патологическая усталость), по шкале ГШОУ - 9 баллов. По шкале MoCA – 27 баллов (в пределах нормы). Снижение балла по MoCA за счет нарушения памяти (-1 балл), речи (-1 балл) и исполнительных функций (-1 балл). Наличие болей отрицает.

Таким образом, у пациентки имела место патологическая усталость, которая сохраняется на одном уровне в течение всего дня. Была исключена соматическая патология, клинически значимая депрессия и хронические боли как причина вторичной патологической усталости. У пациентки также не было клинически значимого неврологического (в том числе когнитивного) дефицита, что исключает роль патологической утомляемости в формировании усталости. На основании полученных данных можно говорить о наличии у пациентки первичной постинсультной усталости, т.е. усталости, развитие которой связано исключительно с церебральным инсультом.

С пациенткой была проведена беседа о природе церебрального инсульта, о природе постинсультной усталости и о возможностях вторичной профилактики инсульта, так как относительно высокий уровень тревоги был связан со страхом повторного инсульта. Пациентка считала, что усталость является признаком ухудшения ее состояния и повышения риска повторного инсульта. В ходе беседы выявлялись признаки катастрофизации патологической усталости (пациентка постоянно думала о своем состоянии, преувеличивала роль усталости, не видела выхода из ситуации). Пациентка имела возможность задать все интересующие ее вопросы и получить исчерпывающие ответы врача. Рекомендованы дозированные физические нагрузки (ежедневные прогулки на свежем воздухе), даны советы по распределению нагрузок в течение дня.

При осмотре в динамике через 1 месяц пациентка отметила улучшения состояния в виде уменьшения тревожности и выраженности усталости, по субъективной оценке, примерно вдвое. С ней была обсуждена возможность назначения психостимулирующих средств для дальнейшего уменьшения выраженности усталости, от чего она воздержалась в связи с опасением полипрагмазии.

Клиническое наблюдение 4.

Пациент В. 60 лет, пенсионер, обратился к неврологу с жалобами на нарушение речи, чувство усталости, нехватки энергии, последние две жалобы

особенно беспокоят во второй половине дня. Данные жалобы появились сразу после ишемического (атеротромботического) инсульта в левом каротидной системе, который пациент перенес 2 месяца назад.

В анамнезе гипертоническая болезнь, атеросклероз со стенозом левой внутренней сонной артерии (ЛВСА) до 55%, доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Регулярно принимает лозартан 50 мг в сутки, симвастатин 40 мг в сутки, клопидогрель 75 мг в сутки, тамсулозин 4 мг в сутки.

При физикальном осмотре отмечаются косвенные признаки гипертрофии левого желудочка, а также систолический шум над левой внутренней сонной артерией. По ЭКГ – ритм синусовый с ЧСС 75 ударов в минуту. В неврологическом статусе отмечается моторная дисфазия умеренной выраженности, а также легкий правосторонний гемипарез, показатель NIHSS – 2 балла, mRs – 1 балл, индекс мобильности Ривермид – 13 баллов.

Пациенту были проведены те же лабораторные исследования, что и пациентке из клинического наблюдения 3. Патологических изменений выявлено не было. По данным HADS, пациент набрал 5 баллов по подшкале «Депрессия» (в пределах нормы) и 4 балла по подшкале «Тревога» (в пределах нормы). По шкале ШОУ – 12 баллов (в пределах нормы), по шкале ГШОУ - 28 баллов (высокие значения). По шкале MoCA – 23 балла (умеренное снижение когнитивных функций). Общий балл по MoCA снизился за счет нарушения памяти (-3 балла), абстрагирования (- 1 балл), исполнительных и зрительно-пространственных функций (рисования часов, - 1 балл) и речи (- 2 балла). Наличие болей отрицает. При более детальном расспросе пациент отмечает, что названные жалобы возникают преимущественно после разговора, особенно когда в беседе принимает участие несколько человек, длятся они относительно недолго и довольно быстро разрешаются. Особенно полезны в этом плане отдых в тишине или непродолжительный сон.

Таким образом, у пациента имеет место патологическая усталость, которая развивается после определенного вида деятельности, быстро

уменьшается после отдыха и связана с конкретным видом неврологического дефицита – моторной дисfazией. В данном случае речь идет о патологической утомляемости, преимущественно связанной с речевым дефицитом.

Пациент был повторно направлен к логопеду-афазиологу, занятия с которым он прервал после выписки из стационара. Ему также было рекомендовано продолжить заниматься ЛФК в домашних условиях. С родственниками пациента была проведена беседа о природе постинсультной афазии и возможных методах поддержки пациента на пути восстановления после инсульта. Пациенту было разъяснено как он может использовать стратегии по сохранению энергии, а также важность периодического (запланированного) прерывания повседневной деятельности на отдых в течение дня. К лечению был добавлен цитиколин для употребления внутрь по 2 мл 3 раза в день – 1 месяц.

Через 1 месяц занятий пациент явился на контрольный прием. Он отмечал улучшение состояния в виде уменьшения выраженности речевого дефицита и утомляемости. Он также отметил, что стратегии по уменьшению затрат энергии в повседневной жизни позволили ему лучше справляться с патологической утомляемостью в течение дня.

4.7. Оценка апатии с помощью Шкалы оценки апатии

Валидизация Шкалы оценки апатии проводилась на группе пациентов 66 человек. В работе использовался вариант, переведенный на русский язык TransPerfect по заказу United Biosource Corporotaion, полученный от автора - S. Starkstein (Австралия) (приложение) [286].

Надежность опросника оценивалась по внутренней согласованности. Альфа Кронбаха составила 0,8 – внутренняя согласованность оценивалась как хорошая.

Факторный анализ выявил 4 основных компонента. У первого компонента процент дисперсии был 29, собственное значение – 4,057; он коррелировал со значениями по вопросам 5-12 и 14. Первый компонент был связан с апатией в целом, в частности с такими ее аспектами, как целеустремленность, субъективное наличие энергии для повседневной жизни.

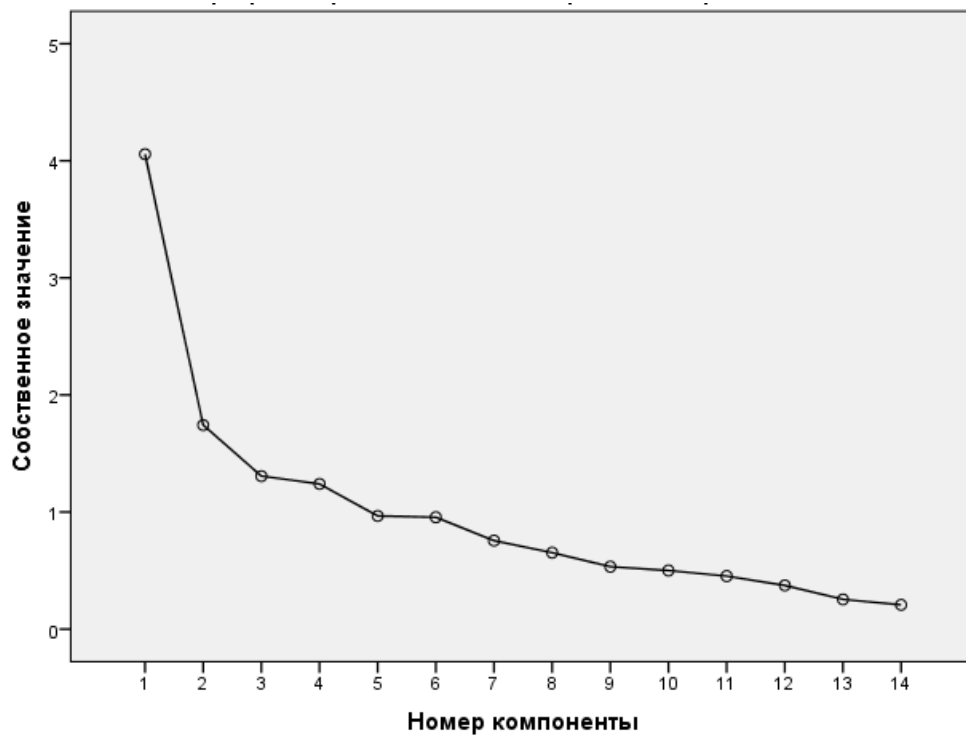


Рис. 4.8. Результаты факторного анализа для Шкалы оценки апатии.

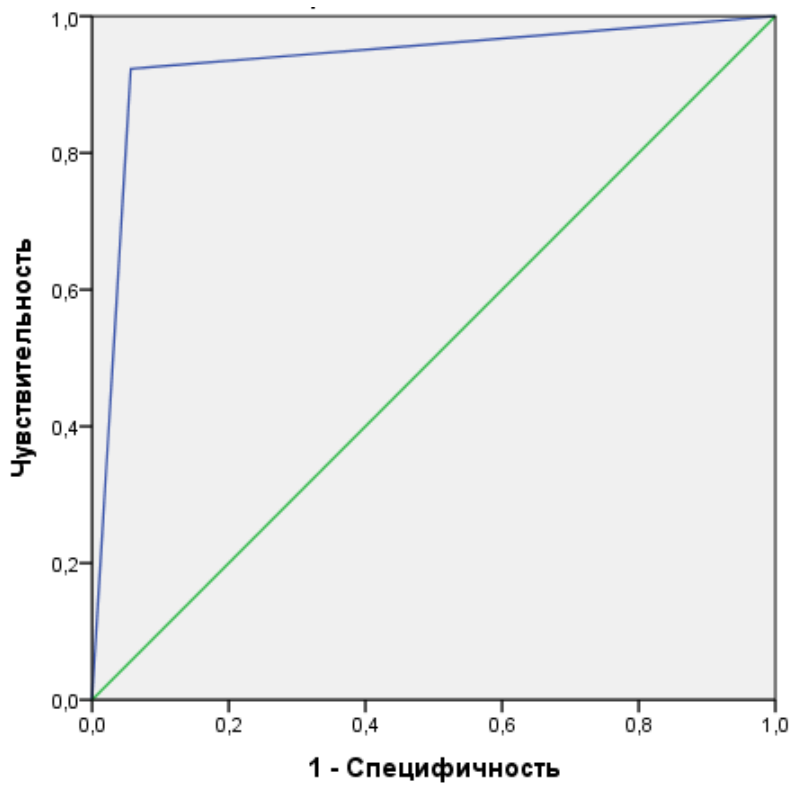


Рис. 4.9. ROC-кривая для опросника Шкала оценки апатии.

Собственное значение второго компонента составило 1,743 процент дисперсии – 12,447. Компонент коррелировал с ответом на вопрос 1 и был связан с интересом пациента к новому.

Собственное значение второго компонента составило 1,307 процент дисперсии – 9,337. Фактор коррелировал с ответами на вопросы 2 и 13 и был связан с эмоциональными аспектами апатии.

Собственное значение второго компонента составило 1,240 процент дисперсии – 8,846. Компонент коррелировал с ответом на вопрос 3,4 и был связан с влиянием апатии на повседневную жизнь и на отношение к болезни. График критерия каменистой осыпи для ШОА представлен на рис. 4.8.

Значение площади под кривой составило 0,93 (рис. 4.9). Если за золотой стандарт принять диагноз апатии по критериям Marin в редакции S. Starkstein, то чувствительность шкалы составила 86,5%, а специфичность 92,2%. Прогностическая ценность положительного результата была 74,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 96,5%.

Отношение правдоподобия положительного результата составило 11. Другими словами, положительный результат по ШОА значительно повышал вероятность наличия у пациента апатии.

Отношение правдоподобия отрицательного результата составило 0,14. Отрицательный результат по ШОА умеренно снижал вероятность отсутствия у пациента апатии.

Таким образом, ШОА является умеренно чувствительным и относительно высокоспецифичным психометрическим инструментом для оценки апатии после инсульта. Она оценивает апатию как таковую, интерес пациента к новому, ее эмоциональные аспекты, а также влияние на повседневную жизнь. Его использование позволяет выявить значимую апатию у пациентов после инсульта и количественно ее оценить.

4.8. Госпитальный вариант Инсультной афатической шкалы оценки депрессии – 10.

Госпитальный вариант опросника ИАШОД-10 представляет собой краткий психометрический инструмент для выявления депрессии у пациентов с афазией, который заполняется с помощью родственников или ухаживающих пациентов (приложение) [290]. Данный опросник показал хорошие психометрические свойства в оригинальной англоязычной версии, поэтому был выбран нами для перевода на русский язык и валидации.

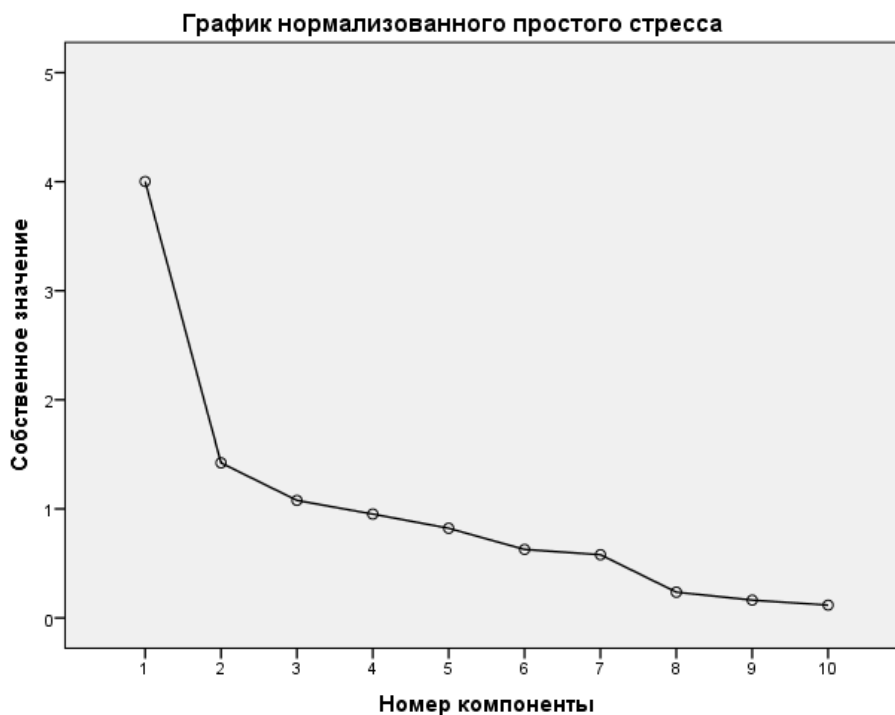


Рис. 4.10. Результаты факторного анализа для ИАШОД-10.

Первоначально был проведен прямой-обратный перевод с английского языка на русский язык и адаптация опросника по стандартной схеме. Исследование диагностической ценности опросника проводилась в группе из 48 пациентов. Внутренняя согласованность опросника (альфа Кронбаха) составила 0,84.

В структуре опросника было выявлено 4 главных компонента, собственные значения (критерий Кайзера) которых были ≥ 1 и составили 4; 1,4; 1 и 1 соответственно. Другими словами, данный опросник оценивал 4 аспекта депрессии. Они вместе объясняли 69% вариабельности (т.е. разброса данных) по

опроснику. По наличию наиболее сильной корреляции с каждым фактором все вопросы были разделены на 4 группы соответственно. Первый фактор объяснял 40% вариабельности и коррелировал с шестью вопросами (1-4,7-8, 10). Этот фактор был связан с эмоциональной лабильностью и симптомами повышенной тревожности. Второй фактор объяснял 14,22 % вариабельности и был связан с болью и избеганием зрительного контакта. Он коррелировал с 3 вопросами (5,6). Третий фактор объяснял 10,75 % вариабельности и был связан с апатией. Он коррелировал с вопросом 9. Четвертый фактор объяснял 10,3% вариабельности и коррелировал с вопросом 7. Он был связан с социальной изоляцией.

Диагностическая ценность опросника по показателю AUC составила 0,85 (рис. 4.11). Специфичность опросника составила 75%. Чувствительность ИАШОД-10 была значительно выше и составила 96%. За золотой стандарт был принят диагноз депрессии, установленный психотерапевтом (в некоторых случаях после обсуждения с логопедом и лечащим врачом-неврологом).

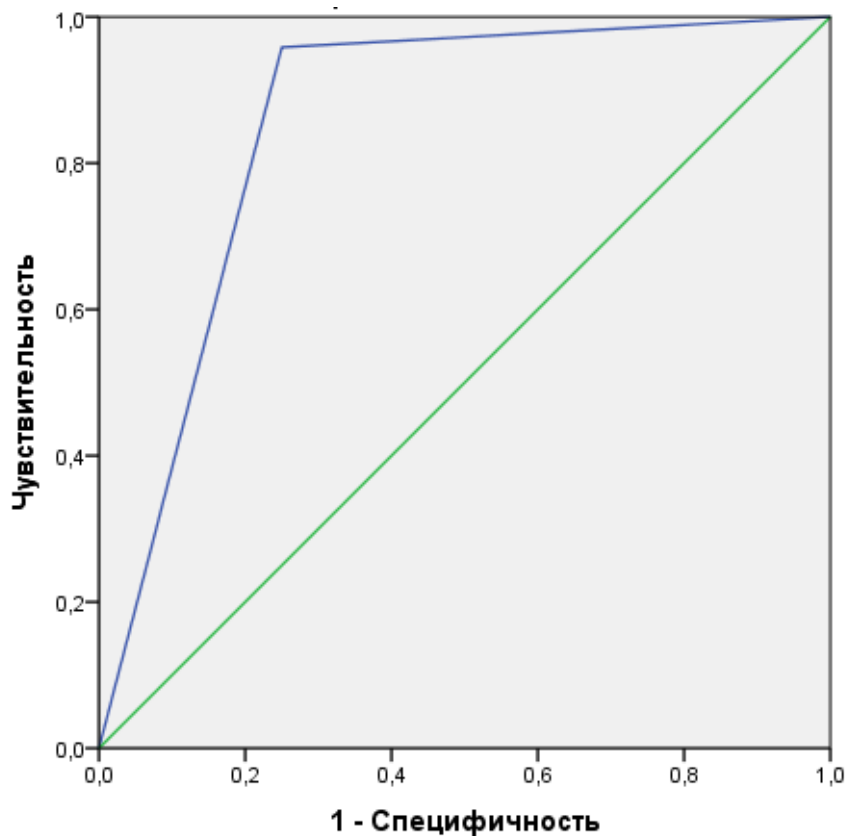


Рис. 4.11. ROC-кривая для опросника Шкала оценки апатии.

Отношение правдоподобия положительного результата составило около 4. Другими словами положительный результат по ИАШОД немного (ближе к степени умеренного) повышал вероятность наличия у пациента с постинсультной афазией депрессии.

Отношение правдоподобия отрицательного результата составило 0,05. Отрицательный результат по ИАШОД-10 значительно снижал вероятность отсутствия у пациента с постинсультной афазией депрессии.

Таким образом, ИАШОД-10 показал хорошие психометрические свойства в диагностике депрессии у пациентов со значимыми нарушениями речи после инсульта. Использование опросника занимает непродолжительное время и не требует специальной подготовки. Положительный результат по ИАШОД-10 позволяет выявить группу пациентов с высокой вероятностью наличия депрессии.

ГЛАВА. 5. МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПРОФИЛАКТИКУ ДЕЛИРИЯ И КОРРЕКЦИЮ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ.

5.1. Подходы к профилактике делирия в остром периоде инсульта.

Частота делирия очень высока в остром периоде инсульта, достигая 23% по ранее полученным нами данным. Среди пожилых пациентов частота делирия в два раза выше. В связи с этим актуальным является поиск методов предотвращения развития делирия после инсульта в группах риска. С этой целью была использована концепция преабилитации, которая ранее была использована в группе пациентов, перенесших операцию по эндопротезированию тазобедренного сустава [51, 240]. Концепция была модифицирована с учетом данных, полученных на предыдущих этапах исследования. В итоге был разработан комплекс мер для коррекции модифицируемых факторов риска развития делирия. В первую очередь они касались профилактики инфекционно-воспалительных осложнений – пневмонии и уроинфекции, а также снижения уровня стресса и поддержанию гомеостаза.

В исследование набирались пациенты с тяжелыми и среднетяжелыми инсультами, которые проходили лечение в палате интенсивной терапии. К ним целенаправленно применялись следующие меры:

1. Профилактика и ранне лечение инфекционно-воспалительных осложнений (пневмония, уроинфекция).

- чистка зубов утром и вечером и полоскание рта раствором хлоргексидином ежедневно 3 раза в день после еды,

- ранняя мобилизация после инсульта (вертикализация, щадящая лечебная физкультура) – начиная со вторых суток после инсульта, при отсутствии противопоказаний, таких как: ухудшение общего состояния в первые часы после поступления, прогрессирование неврологического дефицита, острый коронарный синдром, выраженная сердечная недостаточность (ст. IIБ - III), терминальное состояние, систолическое артериальное давление менее 120 или

более 220 мм. рт. ст., повышение температуры тела более 38,5° С, сатурация кислорода в крови менее 92%, пульс менее 40 или более 100 ударов в минуту, - минимальное использование мочевого катетера (установка катетера, только если объем остаточной мочи составлял более 200 мл), объем остаточной мочи исследовался либо путем катетеризации, либо ультразвуковым методом, в зависимости от клинической ситуации,

2. Контроль водно-электролитного баланса для недопущения обезвоживания по клиническим признакам, а также по показателям общего и биохимического анализов крови.
3. Внедрялись меры по уменьшению стресса. Использовался «Термометр стресса» (текст приведен ниже), который позволял выявлять наиболее стрессогенные факторы и проводить их прицельную коррекцию. Опросник заполнялся самими пациентами при помощи ухаживающих. При этом особое внимание уделялось следующим мероприятиям:
 - a. Адекватное обезболивание (по показаниям использовались нестероидные противовоспалительные средства, простые анальгетики в стандартных дозах).
 - b. Коррекция цикла сон-бодрствование, при дневной сонливости использовались различные формы стимуляции для предотвращения инверсии цикла. Использование бензодиазепиновых транквилизаторов сводилось к минимуму.
 - c. Активная помощь родственников в уходе. Медицинские процедуры в дневное время выполнялись одной и той же медицинской сестрой.
4. Улучшение ориентировки и стимуляция самообслуживания.
 - a. Использование календаря, часов в палате.
 - b. Стимуляция самообслуживания (личная гигиена, одевание).

При назначении фармакотерапии учитывались антихолинергические свойства препаратов. По возможности исключались препараты с явными антихолинергическими свойствами.

При развитии психомоторного возбуждения использовался галоперидол 5 мг/мл в форме раствора для инъекций. Препарат вводился внутримышечно по 0,5-1 мл в зависимости от выраженности симптоматики, возраста и массы тела пациента и наличия сопутствующей патологии, под строгим контролем артериального давления. При наличии противопоказаний для использования нейролептиков (тяжелая декомпенсированная кардиальная патология, артериальная гипотензия, экстрапирамидные расстройства и прочие) назначался диазепам 5 мг/мл – 2 мл внутримышечно.

При развитии осложнений инсульта (в частности инфекционно-воспалительных) лечение проводилось по стандартным схемам. Скрининг на наличие делирия проводился ежедневно во время утреннего и вечернего обходов, а также при ухудшении состояния с помощью, переведенной и адаптированной нами ранее шкалы МОСС-ОРИТ.

В исследование было включено 57 человек. Их данные сравнивались с данными 57 пациентов, которые проходили лечение в тех же условиях и были набраны при валидации МОСС-ОРИТ.

Сравнительные характеристики пациентов из двух групп даны в таблице 5.1. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по демографическим показателям, характеристикам инсульта (тяжесть неврологического дефицита, степень инвалидизации, сосудистая система), наличию рефлексов орального автоматизма, развитию соматических осложнений (уроинфекции, пневмонии), показателям КТ головного мозга (лейкоареоз и церебральная атрофия). В первой группе было больше пациентов, в уходе за которыми помогали их родственники, пациентам реже был установлен мочевой катетер, что было связано с концепцией преабилитации.

Частота делирия достоверно не отличалась в двух группах. В основной группе пациентов явления делирия наблюдались у 11 пациентов, в контрольной группе – у 8 пациентов ($p=0,308$). Медиана длительности делирия составила 2 дня в группе контроля и достоверно меньше - 1,5 дня в основной группе ($p=0,041$).

Сравнительный анализ данных пациентов, получавших специальный уход, направленный на профилактику делирия и контрольной группы

Параметры	Контрольная группа	Основная группа	P
Пол (м/ж), число пациентов (%)	28/29 (49/51)	27/30 (47/53)	0,5
Возраст, годы	66 (59-72,5)	65 (58-69,5)	0,451
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	7 (3-11,5)	6 (4-12)	0,670
Функциональные возможности по mRS, баллы	2 (2-3)	2 (1-3)	0,993
Сосудистая система, число пациентов (%) †	21/23/13 (37/40/23)	28/16/13 (49/28/23)	0,324
Рефлексы орального автоматизма, число пациентов (%)	17 (30)	21(37)	0,276
Мочевой катетер, число пациентов (%)	30 (52,5)	19 (33)	0,03
Уроинфекция	18 (31,5)	14 (24,5)	0,266
Пневмония	3 (5)	2 (3,5)	0,5
Центральная атрофия, баллы	1 (1-2)	1 (1-2)	0,124
Корковая атрофия, баллы	2 (1-2)	2 (1-2)	0,413
Задний лейкоареоз, баллы	1 (1-2)	1 (0-1)	0,376
Передний лейкоареоз, баллы	1 (0,5-2)	1 (0,5-2)	0,121
Наличие ухаживающего родственника, число пациентов (%)	24 (42)	36 (63)	0,02
Делирий, число пациентов (%)	11 (19)	8 (14)	0,308
Длительность делирия, дни	2 (2-4)	1,5 (1-2)	0,041

Таким образом, исследованная программа профилактики делирия в остром периоде инсульта не позволила достоверно сократить частоту делирия. Однако,

она позволила достоверно снизить длительность делирия в остром периоде инсульта. Результаты исследования указывают на потенциальную эффективность программы профилактики делирия в остром периоде инсульта, но в то же время на важную роль немодифицируемых факторов, таких как, например, тяжесть инсульта и хронические структурные изменения головного мозга, предшествовавшие инсульту.

5.2. Реабилитация пациентов с патологической усталостью после инсульта.

Лечение и реабилитация пациентов с постинсультными психоневрологическими нарушениями в настоящее время разработаны недостаточно. В частности, коррекция постинсультной депрессии проводится антидепрессантами и методами когнитивно-поведенческой терапии. Методы коррекции постинсультной апатии систематически не исследовались, однако имеющиеся данные указывают на потенциальную эффективность препаратов, влияющих на функциональную активность лобно-подкорковых связей, таких как агонисты D2-рецепторов, эффективность которых может быть оценена лишь в рандомизированных исследованиях. Лечение пациентов с ПТСР после инсульта проводится по общим принципам этого заболевания, так как оно принципиально не отличается от подобных состояний, вызванных другими стрессорами.

Коррекция патологической усталости остается во многом нерешенной проблемой. Это связано с гетерогенностью феномена патологической усталости, а также малой изученностью ее патогенеза. В связи с этим было решено провести исследование эффективности реабилитации патологической усталости в раннем восстановительном периоде инсульта. В исследование набирались пациенты с патологической усталостью по результатам опросника ШОУ, перед вмешательством (в данном случае – курсом обучения) и после него оценивалась выраженность не только патологической усталости, но и апатии по ШОА, депрессии и тревоги по HADS. В качестве вмешательства по ряду причин было выбрано обучение. С одной стороны, оно позволяет пациентам самостоятельно регулировать повседневную активность для того, чтобы не усугублять

патологическую усталость, с другой – информированность пациентов о природе их заболевания и его проявлений (в частности патологической усталости) должно позволить нивелировать факторы, приводящие к усилению восприятия патологической усталости, в частности – тревоги, депрессии, уровня катастрофизации усталости. Обучение не требует значительных материальных ресурсов и потенциально может играть положительную роль в реабилитации больных и их дальнейшей жизни за счет повышения их комплаентности к приему средств для вторичной профилактики сосудистых заболеваний.

Подавляющее большинство пациентов, перенесших инсульт, принимает антиагреганты/антикоагулянты, статины или другие средства, снижающие уровень холестерина, гипотензивные, антиаритмические, антиангинальные, ноотропы, вазоактивные средства, а также при наличии сопутствующей соматической патологии – препараты для ее коррекции. Поэтому попытка коррекции патологической усталости без использования медикаментозных средств особенно оправдана в связи с высоким риском полипрагмазии у данной категории пациентов. Учитывая успешный опыт проведения образовательных курсов при других заболеваниях, в первую очередь при сахарном диабете, а также при некоторых болезнях нервной системы, было решено создать образовательную программу по инсульту и его последствиям.

При составлении программы реабилитации пациентов с постинсультной усталостью исходили из того, что у пациента имеется как патологическая усталость как таковая (ее наличие по ШОУ было критерием включения), а также патологическая утомляемость. Исходя из этого, реабилитация постинсультной усталости включала в себя ЛФК в рамках стандартной постинсультной реабилитации, стандартную фармакотерапию (профилактические средства, ноотропы, другие препараты – по показаниям), а также в основной группе пациенты проходили короткий курс обучения.

В рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) эффективности обучения пациентов о сути церебрального инсульта и постинсультной усталости включались пациенты с патологической усталостью после инсульта. Пациенты

первой группы проходили стандартное лечение ОНМК согласно Федеральному стандарту оказания помощи больным данной категории. Во второй группе пациенты дополнительно проходили обучение в группах по 2-3 человека. Обучение состояло из 3 занятий. Длительность одного занятия составляла около 30-40 минут, в конце каждого занятия пациенты имели возможность задать все интересующие вопросы по своему заболеванию и обсудить проблемы. Перерыв между занятиями составлял от 3 до 5 дней. Пациенты из контрольной группы также имели возможность получить ответы на интересующие вопросы и побеседовать с лечащим врачом об инсульте и методах его профилактики и реабилитации. Однако в отличие от основной группы они целенаправленного обучения не проходили.

Содержание занятий:

1 занятие. Общее понятие об инсульте. Патологическая усталость и прочие психологические расстройства после инсульта. Освещались следующие вопросы:

- Что такое инсульт?
- Типы инсульта.
- Механизмы развития инсульта.
- Факторы риска развития инсульта.
- Лечение инсульта.
- Профилактика инсульта.
- Патологическая усталость после инсульта.
- Причины и следствия патологической усталости после инсульта.
- Депрессия после инсульта.
- Другие психологические проблемы после инсульта.
- Вопросы и ответы. Пациенты получали возможность получить ответы на все интересующие их вопросы, касающиеся инсульта, а также сопутствующих заболеваний.

2 занятие. Лечебная физкультура. Стресс-менеджмент. Задание на дом.

- Физическая активность после инсульта.
- Контроль общего состояния при выполнении физических упражнений.

- Жизнь после инсульта – ограничения.
- Стресс-менеджмент. Техники релаксации.
- Задание на дом.
- Вопросы и ответы.

3 занятие. Повторение. Обсуждение домашнего задания. Обсуждение жизни пациента после выписки.

- Инсульт: понятие, профилактика.
- Обсуждение домашнего задания.
- Обсуждение жизни после инсульта.
- Вопросы и ответы

В исследование было включено по 40 человек в каждую группу. В 1-ой группе 3 человека было исключено в связи с досрочной выпиской и незавершением курса реабилитации, у 1 пациента развился повторный инсульт, 2 пациента отказались заполнять опросники повторно. Во 2-ой группе 5 человек выписались досрочно и поэтому не смогли завершить курс обучения, 1 человек отказался заполнять опросники повторно. В итоге из 80 рандомизированных пациентов только 68 завершили исследование и были включены в анализ.

При сравнении основных характеристик пациентов в двух группах не было выявлено статистически значимых различий. Другими словами, на исходном этапе отбора рандомизация позволила набрать две совершенно равноценные группы пациентов.

В контрольной группе после курса стандартной реабилитации у 1 (2,8%) пациента балл по шкале ШОУ соответствовал отсутствию патологической усталости. Апатия по опроснику ШОА присутствовала у 10 (28%) пациентов при включении и у 8 (23,5%) – при повторном тестировании. Депрессия по опроснику HADS присутствовала у 12 пациентов (35,3%) при включении и у 8 (23,5%) – при повторном тестировании. Тревога по шкале HADS имела место у 17 (50%) пациентов при включении и у 11 (32,3%) при повторном тестировании. Антидепрессанты принимали 5 (14%) пациентов, они были представлены

селективными ингибиторами обратного захвата серотонина – флувоксамином и циталопрамом.

Таблица 5.2.

Сравнительный анализ основных характеристик пациентов в обеих группах.

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
Пол (муж./жен.), пациенты	20/14	19/15	0,500
Возраст, годы	68,5 (64-76)	71 (60,50-80,25)	0,888
Тип инсульта (ишемический/геморрагический), пациенты	32/2	31/3	0,500
Сосудистая система*, пациенты	14/8/12	15/11/8	0,430
Неврологический дефицит по NIHSS, баллы	2,5 (1-5,75)	2 (1-3)	0,187
Степень инвалидизации по mRs, баллы	2 (1-3)	1 (0-2)	0,121
Когнитивный статус по MMSE, баллы	27,5 (25-28,75)	28 (25-29)	0,572
Использование антидепрессантов, пациенты	5	11	0,076

Примечание: * - правая каротидная/левая каротидная/вертебробазилярная

В основной группе после курса стандартной реабилитации у 4 (11,8 %) пациентов балл по ШОУ соответствовал отсутствию патологической усталости. Апатия по опроснику ШОА присутствовала у 8 (23,5%) пациентов до обучения и у 2 (5,9%) – после. Депрессия по опроснику HADS присутствовала у 12 пациентов (35,3%) до обучения и у 8 (23,5%) – после. Тревога по шкале HADS имела место у 21 (61,6%) пациентов до обучения и у 18 (53%) после.

Антидепрессанты принимали 11 человек (32%), они также были представлены флувоксамином и циталопрамом. Все пациенты начали прием антидепрессантов после поступления в стационар и плановой консультации психотерапевта, которая проводилась в течение 3 дней.

В группе стандартного лечения отмечалось снижение уровня депрессии по HADS, а также тенденция к снижению патологической усталости по ШОУ и тревоги по HADS после стандартного курса реабилитации. В то же время во

второй группе отмечалось достоверное снижение выраженности патологической усталости по ШОУ и тревоги по HADS, а также тенденция к снижению уровня депрессии. Патологическая утомляемость, оцененная по ГШОУ, достоверно снизилась после курса реабилитации в обеих группах, более значимо – в группе обучения.

Таблица 5.3.

Сравнительный анализ выраженности патологической усталости, апатии, депрессии и тревоги до и после курса реабилитации.

	Группа 1 (контрольная)			Группа 2 (группа обучения)		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Патологическая усталость по ШОУ	27,5 (23-32,25)	27 (24-30,25)	0,068	26,5 (23,75-34)	26 (23-32,5)	0,01
Апатия по ШОА	10 (4,75-13,75)	9 (4-14)	0,101	7,5 (5-12,5)	6,5 (3,75-10)	0,076
Депрессия по HADS	6 (5-8)	6 (3-8)	0,074	7 (4-9,25)	6 (4-9)	0,059
Тревога по HADS	7,5 (5-9,25)	6 (5-8)	0,064	8 (4,75-11)	7,5 (5-11)	0,046
Патологическая утомляемость по ГШОУ	14,5 (8-19,25)	13,5 (10-18)	0,015	15 (11-18,25)	13,5 (10-17)	0,0001

Таким образом, стандартное реабилитационное лечение позволяет снизить выраженность патологической усталости, депрессии, тревоги у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта. Однако положительный эффект стандартной реабилитации не достиг статистической достоверности. Добавление к стандартной реабилитации обучения позволило более значимо снизить уровень патологической усталости и тревоги и добиться статистической достоверности в разнице между показателями до начала реабилитации и после.

Достоверно уменьшилась выраженность патологической утомляемости по ГШОУ в обеих группах. Это указывает на то, что стандартная реабилитация, которая включает в первую очередь ЛФК, позволяет уменьшить выраженность неврологического дефицита, как следствие – степени инвалидизации и

патологической утомляемости. Более выраженное снижение патологической утомляемости в группе обучения вероятно связано с более значимым снижением уровня тревоги и депрессии в данной группе, которые, как было показано выше, косвенно влияют восприятие патологической утомляемости.

Выраженность патологической усталости и других некогнитивных нервно-психических нарушений уменьшается после проведения стандартной реабилитации. Обучение пациентов представляет собой доступный способ оптимизации курса постинсультной реабилитации. Оно позволяет более значимо уменьшить выраженность патологической усталости, утомляемости и тревоги, не требуя при этом значительных материальных затрат. Обучение может проводиться как лечащим врачом, так и психологом, врачом ЛФК, врачами – клиническими ординаторами.

Обсуждение полученных результатов.

Психоневрологические нарушения занимают важное место в клинической картине различных периодов инсульта. Они тесно связаны с классическими симптомами очагового поражения головного мозга, однако представляют собой самостоятельные проявления инсульта. Изучение частоты психоневрологических расстройств, их клинических и клинико-патогенетических коррелятов, а также разработка методов их ранней диагностики и коррекции представляют собой актуальную проблему реабилитации пациентов, перенесших инсульт.

Постинсультный делирий

Делирий наиболее актуален для пациентов в остром периоде инсульта. В данном исследовании примерно у четверти пациентов в первые сутки после инсульта отмечались признаки делирия. Среди пожилых пациентов частота делирия была примерно в 2 раза выше, что, вероятно, связано с большим количеством факторов риска развития данного состояния: высокой частотой хронических структурных изменений головного мозга и сопутствующих заболеваний. Наличие последних, как правило, требует приема значительного числа лекарственных препаратов (более 5), что также расценивается как дополнительный фактор риска по развитию делирия [111,146]. Примечательно, что пациенты во второй группе были в среднем лишь на 4-5 лет старше пациентов из первой группы, но даже такая разница привела к увеличению частоты делирия вдвое. Длительность делириозного эпизода составила в среднем около 2 дней. Другими словами, у большинства пациентов явления делирия разрешались в течение острейшего периода инсульта [322,324,329].

Нами был выявлен целый ряд факторов, предрасполагающих к развитию делирия в остром периоде инсульта. Все эти факторы можно условно разделить на 3 группы [324,336].

Первая группа – факторы, связанные с инсультом, как таковым: тяжесть неврологического дефицита, связанного с инсультом, по NIHSS, степень инвалидизации по mRS. Данная группа факторов обуславливает развитие делирия

за счет развития аберрантной стресс-реакции, которая реализуется через повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и целый каскад последующих реакций в виде нейроиммунных расстройств, нарушения свободно-радикального окисления в нервной ткани, нарушения баланса различных нейротрансмиттеров в головном мозге и других механизмов. Тяжесть стресс-реакции, вероятно, прямо пропорциональна тяжести неврологического дефицита, отсюда, соответственно, связь между тяжестью инсульта и развитием делирия. Эта связь отчасти может быть обусловлена высокой частотой когнитивных нарушений среди пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом. Когнитивные нарушения являются одним из основных проявлений делирия, и их наличие значительно повышает риск развития последнего.

В плане коррекции данная группа факторов риска в наименьшей мере поддается модификации. Однако потенциально стресс-реакцию можно уменьшить, сведя к минимуму болевые ощущения (от неправильного положения конечности, головные боли), привлечением к уходу родственников, установкой уретрального катетера, который может быть значимым источником боли, только в случаях исключительной необходимости.

Вторая группа – факторы, обусловленные хроническим структурным поражением головного мозга, в частности выраженность лейкоареоза, церебральной атрофии (за счет уменьшения объема коры), наличие хронических гиподенсивных очагов по КТ головного мозга, наличие аксиальных рефлексов, как показатель хронического поражения лобных долей и чрезмерное употребление алкоголя в анамнезе. Эти факторы прямо (лейкоареоз, атрофия) или косвенно (злоупотребление алкоголем) приводят к развитию делирия за счет разобщения межнейрональных связей в головном мозге и увеличения его уязвимости перед различными изменениями, происходящими в рамках аберрантной стресс-реакции, упомянутой выше.

В данном случае особая роль отводится нарушению лобно-подкорковых связей, а именно фронто-стриато-таламо-кортикальных петель обратной связи.

Выделяют 5 основных петель. Каждая из них состоит из прямого (активирующего) и непрямого (тормозного) путей [152].

Моторная петля отвечает за модуляцию произвольных движений. Окуломоторная петля во многом напоминает моторную и отвечает за контроль произвольных движений глаз и визуальный поиск. Оставшиеся 3 петли связаны с контролем когнитивной и поведенческой сфер.

Дорсолатеральная петля начинается в ассоциативной дорсолатеральной префронтальной коре, откуда волокна следуют к головке хвостатого ядра, отсюда через паллидостриарные пути идут к вентромедиальному и дорсомедиальному ядрам таламуса. Таламокортикальные волокна возвращаются к дорсолатеральной коре. Эта петля отвечает за исполнительные (ранее известные как «лобные») функции, а ее поражение проявляется нарушением когнитивных функций по «лобному» или дизрегуляторному типу.

Латеральная орбитофронтальная петля начинается с латеральной орбитофронтальной коры, далее ее волокна следуют к вентральным и вентромедиальным отделам головки хвостатого ядра, отсюда - к магноцеллюлярной порции вентральных и дорсомедиальным ядер таламуса (в отличие от дорсолатеральной петли, которая проходит через парвоцеллюлярную порцию вентрального таламуса и диффузно – через дорсомедиальный таламус). Заканчивается она также в орбитофронтальной коре. Эта петля отвечает за контроль поведения, контроль эмоциональной сферы. С поражением данной петли связывают развитие растормаживания, нарушения контроля поведения в обществе.

Лимбическая петля начинается с передней поясной извилины, с медиальных отделов орбитофронтальной коры, гиппокампа, ее волокна далее следуют через прилежащее ядро, вентральный отдел стриатума и паллидум к дорсомедиальным ядрам таламуса, и возвращаются к коре головного мозга. Она отвечает за мотивацию, эмоциональность, спонтанность. Повреждение данной петли приводит к развитию апатико-абулического синдрома.

При делирии наиболее вероятно имеет место дисфункция последних трех петель обратной связи. Она развивается за счет структурного повреждения белого вещества головного мозга (лейкоареоз на КТ), которое длительно может существовать, не проявляясь клинически, и резко декомпенсироваться в условиях выраженной стресс-реакции. В частности, при гиперактивных формах, вероятно, имеют место преимущественно нарушения функционирования латеральной орбитофронтальной петли, что проявляется снижением критики, расторможенностью, игнорированием социальных норм поведения. При гипоактивных формах делирия в наибольшей степени поражаются структуры лимбической петли, в результате пациенты малоподвижны и аспонтанны. При любой форме делирия отмечается нарушение исполнительных (регуляторных) функций, которое связано с поражением структур, формирующих дорсолатеральную петлю.

Вторую группу факторов также трудно корректировать. В теории использование фармакологических средств, действующих на нейротрансмиттерные процессы, таких как, например, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, а также использование методов немедикаментозной стимуляции когнитивных функций могут дать положительный эффект.

Третья группа факторов – инфекционно-воспалительные осложнения инсульта: пневмония и увеличение СОЭ по данным клинического анализа крови. При системном воспалении нередко развиваются нарушения поведения, в рамках так называемого болезненного поведения (*sickness behavior*) [135,314,323]. В основе данного феномена – нейротрансмиттерные нарушения. Наиболее типичным проявлением болезненного поведения является снижение двигательной активности, апатия, ангедония, которые позволяют снизить потребление энергии организмом, что необходимо для саногенеза.

Эта группа факторов тесно связана с первой группой факторов: инфекционно-воспалительные осложнения инсульта (пневмония, уроинфекция, пролежни) чаще развиваются при тяжелых инсультах, которые сопровождаются нарушением глотания и аспирацией, нарушением мочеиспускания, мобильности и вторичным

иммунодефицитом. Последний может развиваться в рамках постинсультной вегетативной дисфункции. В частности, симпатикотония приводит к преобладанию Т2-хелперной реакции над Т1, в результате чего развивается Т1-лимфоцитопения и нарушение отношения Т1/Т2 лимфоцитов. Ваготония приводит к снижению концентрации цитокинов в крови. Это связано с действием на Н-холинергические рецепторы макрофагов. Также у пациентов активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, что приводит к повышению уровня кортизола в крови и, как следствие, апоптозу Т-лимфоцитов и лимфопении [330].

Очаговое поражение головного мозга, вследствие инсульта может вносить свой вклад в развитие иммунодефицита. В частности, повреждение коры островка снижает его ингибирующее влияние на гипоталамус, и как следствие развивается гиперкортизолемиа. Иммунодефицит может быть связан с поражением паравентрикулярного ядра, ядра солитарного тракта и голубого пятна. Психологический стресс, связанный с инсультом (страх, тревога, связанные с острым развитием неврологического дефицита), также играет определенную роль в развитии иммунодефицита после инсульта. Несмотря на тесную связь факторов первой и третьей групп, мы выделили последнюю в отдельную группу, так как она связана с конкретным механизмом: развитием нейроиммунных изменений и феномена болезненного поведения [323].

Развитие болезненного поведения связано с избыточной выработкой цитокинов и их действием на головной мозг [135]. Болезненное поведение моделируется у животных введением провоспалительных интерлейкинов, например, ИЛ-1, что приводит к развитию характерных поведенческих нарушений. При этом цитокины реализуют свои эффекты через головной мозг: при введении цитокинов в желудочки головного мозга доза, необходимая для развития болезненного поведения, в сотни раз меньше, чем при интраперитонеальном введении. Эффекты провоспалительных цитокинов на головной мозг можно заблокировать введением противовоспалительных цитокинов или блокаторов рецепторов интерлейкинов [135].

Рис. 7.1. Схема патогенеза делирия в остром периоде инсульта



Цитокины могут реализовывать свои нейротропные эффекты через блуждающий нерв. Цитокин-ассоциированное повышение активности блуждающего нерва приводит к стимуляции выработки эндогенных цитокинов в головном мозге. Экспериментально было показано, что субдиафрагмальная резекция блуждающего нерва предотвращает развитие болезненного поведения после введения провоспалительных цитокинов животным интраперитонеально [314,323].

Цитокины действуют на головной мозг посредством нескольких механизмов. Провоспалительные цитокины вызывают синтеза кортикотропин релизинг-фактора вне гипоталамуса; развитие резистентности к глюкокортикоидам; повышение активности фермента - индоламин 2,3-деоксигеназа, который принимает участие в переключении синтеза с 5-гидрокситриптофана на токсичный кинуренин из триптофана; повышается уровень протеина – транспортера серотонина [314].

Три упомянутые группы могут быть связаны между собой, в частности у пациентов с хроническим поражением головного мозга территориальные (нелакунарные) инсульты протекают тяжелее, чем у пациентов без таковых (первая и вторая группы факторов риска). С другой стороны, у пациентов с тяжелыми инсультами выше риск инфекционно-воспалительных осложнений, за счет низкой двигательной активности, высокой вероятности аспирации, а также развития нейрогенных расстройств мочеиспускания и последующей катетеризации мочевого пузыря (первая и третья группы) [322].

Исходя из полученных данных можно говорить о патогенезе делирия у пациентов в остром периоде инсульта, который схематически изображен на рис. 7.1. и представляет собой сочетание эффекта острого стресса, связанного с инсультом и его осложнениями, на фоне хронических изменений головного мозга. Роль каждой группы факторов в конкретном случае развития делирия, вероятно, варьирует.

Для быстрой диагностики делирия врачу важно иметь в своем арсенале краткий психометрический инструмент, который можно использовать, не

прерывая обычного обхода. К таковым относятся переведенные и валидизированные в данной работе МОСС-ОРИТ и тест 4-АТ [328,336].

Данное исследование показало, что русскоязычные версии этих инструментов имеют хорошие психометрические свойства и высокую клиническую значимость. Использование данных тестов занимает несколько минут и не требует от врача специальной подготовки [331].

В обоих тестах наиболее чувствительным компонентом являлся вопрос, направленный на выявление нарушения внимания, а наиболее специфичным – вопрос, касающийся ясности сознания. Преимуществом 4-АТ перед МОСС-ОРИТ в том, что первый инструмент не только позволяет выявить делирий, но и предварительно дифференцировать между острыми и хроническими когнитивными нарушениями. Безусловно, такие инструменты особенно актуальны для начинающих специалистов. В данной работе мы исследовали только способность 4-АТ выявлять делирий [336,353].

Комплекс мер, направленный на предотвращение развития делирия, или так называемая преабилитация, ранее была разработана для пациентов перед операцией по эндопротезированию суставов [215]. Она включает в себя контроль оксигенации, водного баланса, боли, а также предотвращение полипрагмазии и улучшение окружающей среды до операции. Использование методов преабилитации делирия будет оправдано и среди пациентов в острейшем периоде инсульта.

Профилактика делирия в остром периоде церебрального инсульта в данной работе направлена на коррекцию известных модифицируемых факторов риска. Данное исследование показало, что комплекс мер, направленный на коррекцию известных факторов риска (снижение уровня стресса за счет привлечения к уходу за пациентом его родственников, минимизация использования мочевого катетера, использования термометра стресса для оценки наиболее значимых источников стресса для пациента, целенаправленная профилактика инфекционно-воспалительных осложнений, стимуляция и поощрение самообслуживания, ранняя мобилизация [333,354]), снижает продолжительность делирия, но не

уменьшает его частоту. Последнее, вероятно, указывает на важную роль немодифицируемых факторов в развитии делирия, в частности тяжести инсульта, наличие хронических изменений в головном мозге. В то же время наши данные указывают на то, что уменьшение модифицируемых факторов риска позволяет снизить продолжительность делирия за счет, вероятно, снижения частоты инфекционных осложнений и уменьшения уровня стресса. Другими словами, с помощью вышеописанных мер можно нейтрализовать некоторые механизмы развития делирия, связанные с модифицируемыми факторами и сократить его продолжительность.

Таким образом данный фрагмент исследования продемонстрировал высокую частоту делирия в остром периоде инсульта. Полученные данные позволяют выявить пациентов с высоким риском развития делирия после инсульта на самых ранних этапах обследования. Для скрининга на делирий можно использовать валидизированные нами психометрические инструменты – МОСС-ОРИТ или 4-АТ. Для уточнения этиологии делирия достаточно клинических данных (данные анамнеза, результаты осмотра), результатов стандартных анализов крови, мочи и КТ головного мозга. Даже в отсутствие делирия пациентов с факторами риска из одной и более групп, обозначенных выше, можно отнести к группе повышенного риска по развитию делирия и начать мероприятия по его профилактике которые в случае развития последнего позволяют снизить его длительность [354].

Некогнитивные психоневрологические расстройства после инсульта.

В раннем восстановительном периоде инсульта, по результатам данной работы, патологическая усталость являлась наиболее частым психоневрологическим расстройством. Она наблюдалась примерно у половины пациентов, набранных в исследование [334,363].

Постинсультная депрессия наблюдалась примерно у трети пациентов [335, 334]. Апатия после инсульта отмечалась у менее чем пятой части пациентов [320, 334]. Между этими расстройствами наблюдалось определенное наложение. В частности, у ряда пациентов имели место депрессия и патологическая усталость,

депрессия и апатия. В таких случаях речь шла о вторичной усталости и апатии - как синдромах в рамках депрессии после инсульта. Аналогично отмечались сочетания патологической усталости и апатии. Принимая во внимание, что апатия является более четко очерченным синдромом с известным патогенезом, в таких случаях патологическая усталость рассматривалась как одно из проявлений нарушения мотивации при апатии. Даже после исключения из группы пациентов с патологической усталостью тех, у кого также отмечались депрессии и апатия, остались 29 пациентов (12%) с изолированной (первичной) патологической усталостью. Такая же ситуация отмечалась с изолированной (первичной) апатией (22 человека). В дальнейшем мы рассматривали патологическую усталость, апатию и депрессию вне зависимости являлись ли они изолированными феноменами или осложнениями друг друга, полагая, что вне зависимости от природы в конечном итоге патогенез и клинические особенности феноменов не отличались [334].

Патологическая усталость чаще наблюдалась у женщин. Схожие данные были получены в исследованиях синдрома хронической усталости [261]. Высокая частота астенических расстройств среди женщин можно объяснить нейроэндокринными факторами, а также относительно более низкой устойчивостью к стрессу [334,337]. Связь между патологической усталостью и уровнем инвалидизации по mRS, вероятно, отражает роль тяжести физической инвалидизации в развитии усталости. Патологическая усталость чаще наблюдалась у пациентов с инсультами в ВБС. Вероятно, эта связь обусловлена поражением структур восходящей активирующей ретикулярной формации, проходящей в стволе головного мозга. Её поражение приводит к снижению общей активности больших полушарий головного мозга и как следствие - развитию симптомов патологической усталости [366,368].

У пациентов с патологической усталостью отмечались более выраженные симптомы апатии, депрессии, тревоги и дневной сонливости, что указывает на тесную связь между этими феноменами, а также между ними и дневной сонливостью, которая является результатом нарушения ночного сна.

Примечательно, что мы не обнаружили связи между патологической усталостью после инсульта и усталостью до инсульта, что указывает на коренные отличия в природе этих двух феноменов. Другими словами, усталость после инсульта является самостоятельным феноменом, а не продолжением усталости, имевшей место до инсульта.

Корреляционный анализ подтвердил находки сравнительного анализа. Корреляционный анализ случаев изолированной патологической усталости показал связь только с симптомами депрессии. Регрессионный анализ позволил выделить наиболее значимые факторы, влияющие на развитие патологической усталости после инсульта – женский пол, наличие/выраженность симптомов депрессии, а также поражение структур, кровоснабжаемых из ВБС.

Патологическая усталость также может развиваться вследствие декомпенсации соматических заболеваний. Сравнительный анализ пациентов с различными, некомпенсированными на момент оценки усталости, заболеваниями и без них, показал более выраженную усталость у пациентов в первой группе. Механизмы развития вторичной (соматогенной) усталости могут быть разнообразны: нейроиммунные, эндокринно-метаболические, связанные с соматогенной депрессией. Инсульт может служить триггером декомпенсации соматической патологии или может усилить ее, сделав клинически значимой [337]. Лечение некомпенсированной соматогенной патологии является основным методом лечения данной формы усталости [337].

Отдельно исследовалась патологическая утомляемость. Для оценки патологической утомляемости использовался валидизированный нами опросник ГШОУ. Анализ показал, что патологическая утомляемость в отличие от усталости тесно связана с неврологическим дефицитом – по шкалам NIHSS и mRS и когнитивным – по шкале MoCA. Патологическая утомляемость, в отличие от усталости, наблюдалась только у пациентов с физическим или когнитивным дефицитом. Анализ объективных проявлений патологической утомляемости – моторных и когнитивных – подтвердил данные, полученные с помощью опросника [363].

Двигательные нарушения могут привести к развитию так называемой нервно-мышечной утомляемости. Было показано, что нервно-мышечная утомляемость после инсульта имеет центральное происхождение и связана с невозможностью адекватного повышения возбудимости головного мозга в ответ на корковое торможение, развивающееся при мышечном утомлении. Вторичные атрофические изменения в паретических мышцах также могут вносить свой вклад в развитие нервно-мышечной утомляемости после инсульта [195].

Снижение когнитивных функций может приводить к развитию когнитивной утомляемости. Например, пациент с постинсультной дисfazией может испытывать выраженное утомление после даже короткой беседы (клиническое наблюдение 3), а пациент с умеренным гемипарезом или атаксией – после ходьбы. Какой вид утомляемости будет доминировать в клинической картине, зависит от характера неврологического дефицита у конкретного пациента [337,363].

Результаты данного исследования показали, что аффективные расстройства оказывают выраженное влияние на восприятие утомляемости, тем самым косвенно ограничивая повседневную активность пациента. Корреляция между выраженностью патологической усталости и утомляемости после инсульта указывает на тесную связь между двумя этими феноменами. Более того, у большинства пациентов одновременно отмечается и усталость как таковая и патологическая утомляемость. Однако различие в коррелятах подтверждает гипотезу о различной природе патологической усталости и утомляемости [337].

В отличие от патологической утомляемости механизмы развития патологической усталости менее очевидны. В связи с этим было проведено дополнительное исследование роли нейроанатомических, биохимических, гематологических, эндокринных и клинико-психологических факторов в ее развитии [337,363].

Патологическая усталость после инсульта была связана из всех лабораторных показателей только с воспалительными изменениями в крови – уровнем С-реактивного белка. В основе феномена болезненного поведения лежит патологическое действие избыточного количества цитокинов на головной мозг

[323]. Другие потенциальные механизмы развития патологической усталости, связанные с аспетическим воспалением, включают дисфункцию ионных каналов вследствие оксидативного и нитрозативного стресса, активацию толл-подобных рецепторов, митохондриальную дисфункцию [323,341,343,347,348,356,361,364].

Патологическая усталость была также связана с наличием и выраженностью болей в конечностях [337]. Эту связь можно объяснить тем, что боль является источником постоянного стресса и тем самым может приводить к развитию патологической усталости вследствие истощения нервной деятельности [358].

Связь между физической активностью до инсульта и усталостью после инсульта может быть обусловлена низкой физической выносливостью, которая обуславливает низкую физическую активность и после инсульта. А роль физической активности в развитии усталости известна, она реализуется через предотвращение нейротрансмиттерных нарушений, несовершенства церебрального кровообращения (плохое развитие коллатеральной сети), атрофии мозга и прочих механизмов [359,360]. Низкий уровень физической активности до инсульта может быть маркером предрасположенности к развитию патологической усталости [334,337,343].

Патологическая усталость была связана с высоким уровнем ее катастрофизации. Связь между усталостью и катастрофизацией можно объяснить тем, что чрезмерно повышенное внимание пациента к его/ее усталости (в рамках катастрофизации) может приводить к снижению мотивации и, как следствие, невозможности начать или поддерживать интеллектуальную, или физическую деятельность на определенном уровне [338]. Снижение мотивации более характерно для апатии, однако может играть определенную роль и при патологической усталости [320].

Согласно гипотезе А. Куррусвами, в основе развития патологической усталости лежит дефицитарность особой церебральной системы, позволяющей предварительно оценить сенсорные последствия двигательных актов. Процесс возбуждения двигательной коры состоит из премоторного коркового возбуждения и так называемой постмоторной (после двигательного акта) обработки сенсорной

афферентной информации. При патологической усталости снижается корковая возбудимость, как следствие происходит снижение спонтанной нейрональной активности [198]. Высокая катастрофизация может быть маркером дефицитарности данной системы.

Исследование с использованием ANT показало снижение двух основных видов внимания у пациентов с патологической усталостью, которое не достигло статистической значимости. В то же время скорость реакции оказалась достоверно ниже в группе пациентов с патологической усталостью и с депрессией. Снижение скорости мыслительных операций, вероятно, является одним из проявлений патологической усталости и депрессии. В основе снижения скорости реакции, вероятно, лежит снижение функциональной активности головного мозга, связанное с нейротрансмиттерными нарушениями и разобщением межнейрональных связей.

Снижение скорости реакции может рассматриваться как фактор, снижающий трудоспособность пациентов с патологической усталостью и депрессией после инсультов с минимальным неврологическим дефицитом. Целенаправленная коррекция данных нарушений может повысить шансы возвращения пациентов после малых инсультов к трудовой деятельности.

Регрессионный анализ с учетом новых данных показал, что патологическая усталость после инсульта была связана с выраженностью симптомов депрессии по HADS-D, инсультом в ВБС и наличием боли в верхней конечности, а также степенью физической активности после инсульта [337].

Апатия после инсульта встречалась реже и имела отличные от патологической усталости корреляты [362]. У пациентов с апатией была выше степень лейкоареоза в передних отделах головного мозга (т.е. в лобных долях). Эти данные были подтверждены результатами корреляционного анализа, более того, была выявлена связь между апатией и лейкоареозом оцененным как по КТ, так и МРТ головного мозга, а также между апатией и обеими видами церебральной атрофии, однако в последнем случае сила связи была низкой. В основе данной связи лежит нарушение лобно-подкорковых связей и, как следствие, снижение

мотивации, целенаправленного поведения. Также у пациентов с апатией чаще были повторные инсульты, что в свою очередь повышало вероятность поражения лобно-подкорковых связей. Корреляция между выраженностью апатии и усталости до инсульта также свидетельствует о важной роли хронических сосудистых изменений головного мозга. Вероятно, усталость до инсульта в данном случае может служить показателем наличия апатии до инсульта. Исходя из этого, можно предположить, что механизм развития апатии после инсульта связан с декомпенсацией уже имеющейся патологии лобно-подкорковых связей, а именно лимбической фронто-стриато-таламо-кортикальной петли обратной связи, на фоне очагового поражения головного мозга [320,359].

Другой предполагаемый механизм развития апатии после инсульта – снижение чувствительности к подкреплению условно-рефлекторной деятельности за счет поражения вентральной стриопаллидарной системы, досальных отделов таламуса, островка или префронтальной коры. Эта гипотеза была подтверждена работой L. Rochat и соавт [267], в которой было показано, что у пациентов с постинсультной апатией нарушена мотивация в поведении (снижено ускорение выполнения задания за счет подкрепления), что указывает на снижение чувствительности к подкреплению. Результаты данного исследования, указывающие на связь между выраженностью апатии и степенью лейкоареоза, отчасти подтверждают эту гипотезу.

Как упоминалось выше апатия тесно связана с другими феноменами, однако разные корреляты, а также достаточно большое количество пациентов с изолированной апатией, без признаков патологической усталости и депрессии подтвердили самостоятельность данного феномена. В целом, апатия с точки зрения феноменологии находится очень близко к патологической усталости [349,350]. Главное отличие апатии в том, что это синдром, связанный с поражением конкретных структур головного мозга (лобные доли, базальные ганглии, таламус), и проявляется снижением мотивации и дефицитом целенаправленного поведения. Патологическая усталость, напротив, может развиваться при поражении любых структур головного мозга и, по сути, состоит

из множества компонентов – собственно усталости (которая в тяжелых случаях может достигать степени близкой к апатии), физической и психической утомляемости, вторичных форм усталости, которые могут сочетаться у одного пациента [320,337].

Главное отличие депрессии после инсульта – значимая, более сильная, чем в случае с патологической усталостью, связь с неврологическим дефицитом по шкалам NIHSS и mRs. Это указывает на то, что во многом развитие депрессии после инсульта может носить реактивный характер, в ответ на инвалидизацию пациента. С другой стороны, более значимый неврологический дефицит повышает вероятность вовлечения в патологический процесс областей мозга, отвечающих за регуляцию эмоциональной сферы. Когнитивные нарушения могут быть как причиной, так и следствием депрессии после инсульта. Нарушения внимания и памяти могут быть проявлением псевдодеменции, нередко наблюдаемой при депрессии, они же, с другой стороны, нарушая адаптацию больного в повседневной жизни, могут приводить к развитию депрессии реактивного характера [335,345,351].

Связь между головной болью напряжения и депрессией была предсказуема. Головная боль напряжения у пациентов с постинсультной депрессией очевидно, развивается по тем же закономерностям, что и у пациентов с типичной невротической депрессией. Один из возможных механизмов – сенситизация центральных ноцицептивных структур вследствие нейротрансмиттерных нарушений [358].

Обращают на себя внимание случаи выявления у одного пациента как признаков депрессии, так и патологической усталости и/или апатии. В таких случаях можно говорить об определенных формах депрессии – астенодистимическом синдроме и адинамической (апатической) депрессии, соответственно. В данных случаях, вероятно, происходит наложение одного феномена на другой.

Таким образом, если рассматривать три феномена: патологическую усталость, апатию и депрессию, они имеют явное клиническое сходство. Для всех трех

феноменов характерно снижение мотивации, общей активности пациента, вялость. Учитывая, что все три феномена развиваются у значительного числа пациентов после инсульта, можно предположить, что они развиваются по схожим патогенетическим механизмам. Инсульт, с одной стороны, сопровождается очаговым поражением головного мозга, что приводит к нарушению деятельности корково-подкорковых связей, нейротрансмиттерным и нейроэндокринным расстройствам. С другой стороны, развивающийся острый неврологический дефицит, представляет собой серьезный источник психологического стресса. Действие выраженного психологического стрессора на измененный мозг, вероятно, и лежит в основе развития некогнитивных психоневрологических нарушений после инсульта. Более детальное исследование показало, что эти феномены имеют индивидуальные черты, отличающие один от другого. Если у пациента отмечается выраженный стресс, связанный с неврологическим дефицитом, то более вероятно, что в структуре психоневрологических нарушений будут доминировать аффективные нарушения, а клинически будут выявляться симптомы депрессии. Если у пациента имеются значимые хронические изменения головного мозга – лейкоареоз, атрофия, то выраженный стресс приведет к развитию апатии. Она может быть изолированной или, если имеет место выраженный стресс, связанный с развитием неврологического дефицита, может сочетаться с депрессией. В последнем случае развивается апатическая или адинамическая депрессия. У пациентов с низким уровнем физической активности до инсульта, поражением структур, кровоснабжаемых из ВБС, с болевыми синдромами, катастрофизацией – выше вероятность развития патологической усталости. У пациентов с минимальным неврологическим дефицитом больше вероятность развития изолированной усталости, а при наличии неврологического дефицита и связанного с ним стресса – выше вероятность развития астенодистимического синдрома. Краткая схема патогенеза депрессии, апатии и патологической усталости после инсульта с точки зрения биопсихосоциальной модели представлена на схеме 7.2.

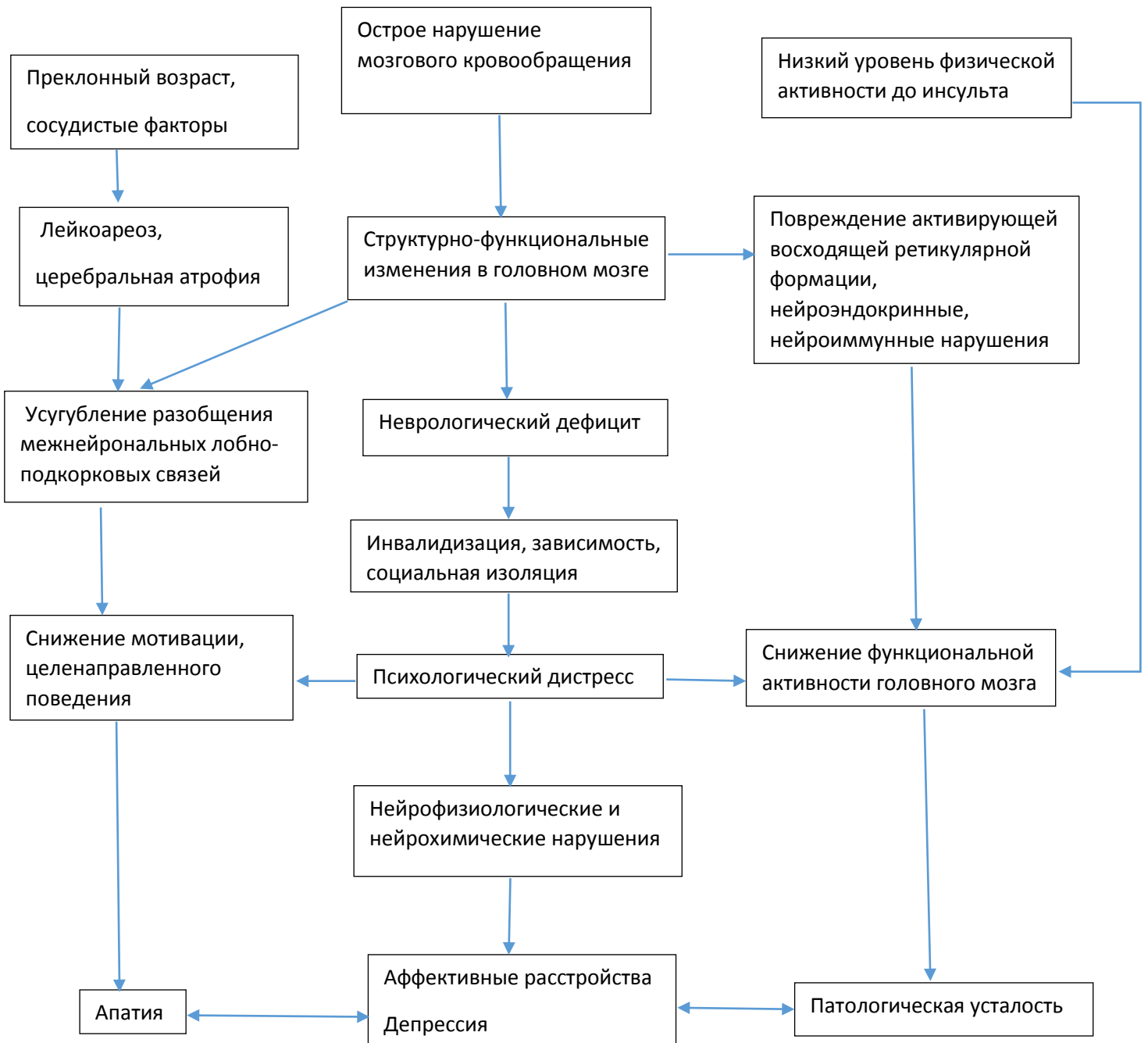


Рис.7.2. Краткая схема клинико-патогенетических отношений аффективных расстройств, апатии и патологической усталости после инсульта.

Посттравматическое стрессовое расстройство после инсульта представляет собой особую форму данного расстройства. Она связана с внутренней персистирующей угрозой [141], но при этом отвечает всем критериям диагностики ПТСР. В данном исследовании симптомы посттравматического стресса после инсульта были выявлены примерно у трети пациентов, при этом

степени болезни они достигли только у 19%. Симптомы ПТСР чаще наблюдались у мужчин относительно молодого возраста. У пациентов с симптомами ПТСР было ниже качество жизни в целом и такие его компоненты, как тревога/депрессия и боль/дискомфорт, а также уровень тревоги по HADS. Связь между тревогой и симптомами ПТСР легко объяснима, так как ПТСР является одной из форм тревожных расстройств [326,332].

По мнению некоторых авторов, в основе развития ПТСР лежит повреждение связей между амигдалой, гиппокампом и медиальной префронтальной корой. А именно чрезмерная активность амигдалы на фоне ослабленных контролирующих влияний гиппокампа и медиальной префронтальной коры приводят к развитию симптомов посттравматического стресса. Повышенная активность амигдалы приводит к закреплению когда-то пережитого страха на условно-рефлекторном уровне, а ослабление влияний гиппокампа приводит к чрезмерной генерализации страха. Отсутствие регулирующих влияний медиальной префронтальной коры способствует поддержанию высокой активности нейронов миндалевидного тела. В теории можно предположить, что в основе ПТСР после инсульта лежит повреждение связей между названными структурами. Однако в данной работе не было обнаружено какой-либо связи между характеристиками инсульта (тип, локализация очага и другие) и симптомами ПТСР. Другими словами, по результатам данного исследования, ПТСР после инсульта является не проявлением непосредственно очагового поражения головного мозга, а проявлением инсульта – как источника психологического стресса.

В частности, развитие ПТСР связано с такими факторами как неожиданность развития неврологического дефицита, что характерно для инсультов, особенно САК. Важная роль в развитии ПТСР принадлежит болевым синдромам. Согласно результатам собственных исследований, болевые синдромы характерны не только для САК, для которого головная боль является типичным симптомом, но и для ишемических инсультов. Связь между компонентом EuroQL-5D - боль/дискомфорт и выраженностью ПТСР, вероятно, отражает важную роль болевых синдромов в развитии ПТСР после инсульта [356,357].

Другой важный психологический аспект развития ПТСР после инсульта – выбор пациентом непродуктивной (нерациональной) стратегии преодоления стресса. Такая стратегия не способствует устранению стресса, более того, она усиливает его. В данном исследовании оценивалась стратегия преодоления стресса у пациентов после САК и была выявлена связь между развитием ПТСР и использованием непродуктивных стратегий преодоления стресса. Эта находка с одной стороны объясняет развитие ПТСР после САК, с другой - позволяет предположить, что психотерапевтическое вмешательство, направленное на коррекцию копинг-стратегии (переключение на продуктивные стратегии), может позволить снизить выраженность симптомов посттравматического стресса.

Посттравматический стресс приводил к нарушениям сна после инсульта за счет повышения возбудимости и уровня тревоги. Нарушение сна, вероятно, является одним из механизмов, посредством которых ПТСР снижает качество жизни пациентов и приводит к развитию других коморбидных психических расстройств, таких как депрессия и патологическая усталость [356].

Исследование подгруппы пациентов с САК также выявило высокую частоту патологической усталости, апатии, депрессии и ПТСР. Развитие психоневрологических расстройств после САК может быть связано с рядом механизмов, которые условно можно подразделить на психологические и биологические. Психологические механизмы связаны с выраженным дистрессом, которым сопровождается развитие САК [357].

Биологические механизмы развития некогнитивных психоневрологических нарушений после САК связаны с целым рядом факторов. В частности, непосредственное воздействие излившейся крови на кору головного мозга может нарушать возбудимость нейронов определенных, в том числе стратегических, зон головного мозга. Такое же воздействие может оказывать и сама аневризма, за счет сдавления прилежащей коры. Опосредованно излившаяся кровь может приводить к нарушению баланса нейротрансмиттеров, за счет механического воздействия на определенные отделы головного мозга. Например, имеются данные о снижении уровня нейротрансмиттера орексина в головном мозге, который отвечает за цикл

сон-бодрствование, регуляцию пищевого поведения, у пациентов с САК. Асептическое системное воспаление, упомянутое выше, также может развиваться после САК и приводить к нейротрансмиттерным нарушениям за счет воздействия высоких концентраций цитокинов на головной мозг (феномен «болезненного поведения») [323].

Гипопитуитаризм – еще она потенциальная причина психоневрологических нарушений после САК. По данным некоторых авторов, до трети пациентов после САК страдают от снижения функции гипофиза. Осложнения САК – вторичный вазоспазм и гидроцефалия могут приводить к повреждению структур головного мозга, ответственных за регуляцию поведенческой сферы, например, структур, входящих в корково-стриато-таламо-корковые петли. Повреждение структур головного мозга может развиваться и вследствие оперативного вмешательства при клипировании аневризмы. Однако в настоящее время нет убедительных данных по связи между развитием психоневрологических расстройств и методом лечения аневризмы (клипирование против эмболизации).

Механизмы развития патологической усталости после САК могут также быть связаны с приемом определенных лекарственных средств (бета-адреноблокаторы, антиконвульсанты и прочие). Длительный постельный режим и последующее снижение физической выносливости могут приводить к развитию патологической усталости и утомляемости.

В данном исследовании статистический анализ показал, что развитие патологической усталости после САК было связано с когнитивными нарушениями по МоСА (в данном случае вероятно идет речь о патологической усталости за счет когнитивной утомляемости). В то же время апатия была связана с тяжестью САК. Это, вероятно, связано с тем, что при более тяжелых кровоизлияниях выше вероятность поражения структур кортико-стриато-таламо-кортикальных петель обратной связи, в частности лимбической петли, в которую входят передняя поясная извилина, медиальные отделы орбитофронтальной коры, гиппокамп. Поражение названных корковых структур может быть связано с компрессией коры излившейся кровью или вторичным вазоспазмом. Тревожность

по шкале HADS и симптомы посттравматического стресса по ШОВТС были связаны с тяжестью САК и выраженностью когнитивных нарушений по MoCA. Тревога и посттравматический стресс имели схожие предрасполагающие факторы, вероятно, потому что ПТСР является, по сути, тревожным расстройством. Связь между тревогой, ПТСР и тяжестью САК может быть обусловлена тем, что их развитие отчасти обусловлено страхом перед повторением кровоизлияния. Поэтому чем более выражена симптоматика САК (головная боль, нарушение сознания), тем больше страх и, как следствие, тревога и посттравматический стресс [326]. Снижение когнитивных функций является важным фактором снижения социально-бытовой адаптации у пациентов с САК и также может быть источником тревоги.

Все исследованные формы некогнитивных психоневрологических (патологическая усталость, апатия, ПТСР) после САК, за исключением депрессии, были связаны с непродуктивными стратегиями преодоления стресса. Это указывает на важную роль непродуктивных копинг-стратегий в развитии названных расстройств. Психотерапевтическая коррекция стратегий преодоления стресса является потенциально эффективным методом немедикаментозного воздействия при психоневрологических расстройствах после САК.

Сравнительный анализ не выявил факторов, предрасполагающих к развитию депрессии после САК. Можно предположить, что такие факторы, как возраст, тяжесть САК, когнитивный статус по MoCA, тип копинг-стратегии, связаны в основном с развитием парадепрессивных расстройств. Депрессия же развивается уже в рамках парадепрессивных расстройств, при их персистировании и наличии дополнительных факторов (наследственная склонность к депрессии, отсутствие поддержки и прочее). Это предположение подтверждает корреляционный анализ, который выявил тесную прямую и достоверную связь между всеми исследованными феноменами.

Исходя из этого, можно говорить о том, что у пациентов после САК развивается состояние предрасположенности к психоневрологическому неблагополучию, и в зависимости от тяжести клинической симптоматики, объема

излившейся крови, степени нарушения когнитивных функций развивается патологическая усталость, апатия, явления посттравматического стресса. Важным фактором, значительно увеличивающим риск развития всех этих феноменов, были непродуктивные стратегии преодоления стресса, избранные пациентами. В свою очередь депрессия была связана только с другими психоневрологическими расстройствами и, вероятно, в большинстве случаев развивалась как их осложнение. Более того, можно предположить наличие единого континуума парадепрессивных-депрессивных нарушений после САК [342].

Золотым стандартом диагностики психических нарушений является использование критериев DSM-IV. Однако их применение требует специальной подготовки в области психиатрии, поэтому неврологам необходимы более простые диагностические инструменты. Роль таких инструментов выполняют опросники. Они, безусловно, не могут полностью заменить диагностические критерии, так как зачастую не учитывают длительность симптомов, не исключают другие заболевания, не позволяют оценить влияние симптомов на повседневную жизнь пациента. В то же время они позволяют выявить наличие конкретных симптомов, а также оценить их тяжесть. Этого достаточно, чтобы заподозрить с высокой степенью вероятности то или иное заболевание/состояние.

В данном исследовании мы перевели, адаптировали и валидизировали Метод оценки спутанности сознания для отделений реанимации и интенсивной терапии, 4-компонентную шкалу оценки делирия и когнитивных нарушений, Шкалу оценки усталости, Голландскую шкалу оценки утомляемости и Инсультную афатическую шкалу оценки депрессии – 10 (госпитальный вариант), а также валидизировали русскоязычную версию Шкалы оценки апатии. Все эти опросники показали хорошие психометрические свойства, что указывает на то, что они могут использоваться для выявления определенных расстройств, а в некоторых случаях – для оценки тяжести симптомов [321,327,328,331,336].

Несмотря на кажущееся сходство патологической усталости, апатии и депрессии, их дифференциальная диагностика является важным условием для рациональной реабилитации пациентов после инсульта. Связь между апатией,

депрессией и различными формами патологической усталости представлены в рис. 7.2.

Использование валидизированных нами опросников доступно врачу любой специальности. Они позволяют говорить о высокой вероятности того или иного расстройства у пациента и организовать консультацию специалиста - психиатра, а также начать мероприятия по выявлению причин выявленного синдрома и предпринять меры по его коррекции.

Например, при диагностике причин патологической усталости необходимо исключить некомпенсированную соматическую и психическую патологию, употребление некоторых лекарственных средств. Также необходимо определить роль патологической утомляемости в формировании патологической усталости. Для этого выясняют, связано ли развитие усталости с каким-то видом деятельности (например, разговор, ходьба) и есть ли суточные колебания в выраженности названных состояний.

Важную роль занимает правильная оценка неврологического дефицита (включая когнитивный) как причины развития патологической утомляемости. При неврологическом осмотре особое внимание обращают на те виды дефицита, которые могут влиять на повседневную жизнь пациента (нарушение ходьбы, мелкой моторики, речевые расстройства). При оценке когнитивных функций необходимо использовать наиболее чувствительные и специфичные скрининговые инструменты. В данном исследовании тест МоСА показал себя наиболее предпочтительным для этих целей по своим психометрическим свойствам. В то же время MMSE значительно уступал данному тесту. Это, вероятно, связано с тем, что MMSE не оценивает исполнительные функции, нарушение которых связано с разобщением лобно-подкорковых связей и часто наблюдается после инсульта. Треть заданий MMSE посвящены оценке возможных нарушений ориентации во времени и пространстве, что нечасто встречается после нетяжелых и среднетяжелых инсультов. Тест рисования часов показал свою непригодность для оценки когнитивных функций как причины патологической утомляемости после инсульта. Такой результат, вероятно, связан

с тем, что результаты этого теста отражают только зрительно-пространственные навыки пациента и, отчасти, - исполнительные функции. Простой вариант балльной оценки результатов теста, выбранный нами, также мог стать причиной ухудшения психометрических свойств данного скринингового метода оценки когнитивных функций [325].

Исходя из полученных нами данных, можно говорить, что выявление характерных признаков усталости совместно с определенными этиопатогенетическими факторами (соматическая, психогенная патология, физический или когнитивный дефицит) позволяет говорить о конкретной форме усталости и начать соответствующее лечение (коррекция соматической или психической патологии, отмена определенных лекарственных препаратов, реабилитация, направленная на восстановление/компенсацию определенных функций). Отсутствие всех названных этиологических факторов позволяет говорить о том, что у пациента первичная патологическая утомляемость после инсульта, требующая особых подходов к лечению.

На основе выявленных данных по патогенезу патологической усталости после инсульта была разработана программа обучения пациентов. Ее задачей было снижение уровня патологической усталости и, возможно, - апатии и депрессии за счет информирования пациентов об инсульте и его осложнениях, а также возможных путях борьбы с ними.

Анализ результатов данного исследования показал, что стандартная реабилитация без каких-либо вмешательств оказывает положительное влияние на выраженность патологической усталости, депрессии и тревоги после инсульта [339,340,344,355,365,367]. Однако только дополнительное обучение позволило достичь статистически значимых изменений в данной работе. Примечательно, что в группе обучения отмечалась тенденция к уменьшению выраженности апатии, чего не наблюдалось в группе контроля.

Механизмы положительного эффекта стандартной реабилитации многообразны и связаны с использованием рациональной психотерапии, психотропных препаратов (анксиолитиков и антидепрессанты) [355] по

показаниям, а также с лечебной физической культурой. Физическая активность, по данным различных авторов, улучшает кровообращение в области префронтальной коры, активизирует симпатическую нервную систему, уменьшает проявления асептического воспаления и тем самым может оказывать положительное влияние на проявления психоневрологических нарушений после инсульта.

Добавление к программе реабилитации обучения позволило уменьшить выраженность патологической усталости за счет ряда механизмов: избегание ситуаций, усиливающих усталость, уменьшения катастрофизации усталости, изменение отношения к усталости. Уменьшение тревоги было, вероятно, связано с обучением о природе инсульта и методах его профилактики, так как у большинства пациентов тревога была связана с опасением повторения острого нарушения мозгового кровообращения [355].

Обучение как метод реабилитации ценно тем, что не требует дополнительной подготовки врача, который его использует, в отличие от других методов, которые были предложены для коррекции психоневрологических нарушений после инсульта. Речь идет о таких методах, как когнитивно-поведенческой терапии или техники релаксации, основанной на осознанности. Их эффективность доказана, но они не всегда доступны, так как могут использоваться только врачами-психотерапевтами со специальной подготовкой. Обучение также потенциально может повысить приверженность пациентов к приему препаратов для вторичной профилактики инсульта [326,346,366,369].

Таким образом, на основе полученных данных показана высокая частота и описаны основные патогенетические механизмы развития психоневрологических расстройств после инсульта, предложены методы их ранней диагностики и реабилитации.

Заключение.

Актуальность проблемы психоневрологических расстройств после инсульта определяется их высокой частотой, а также их выраженным негативным влиянием на социально-трудовую и бытовую адаптацию пациентов. Психоневрологические расстройства могут развиваться в любые периоды инсультов. Они нередко остаются вне поля зрения медицинских работников в связи с отсутствием валидизированных русскоязычных диагностических инструментов для их выявления. Лечение постинсультных психоневрологических расстройств разработано недостаточно и в основном касается постинсультной депрессии.

Клиническая картина инсульта включает в себя как очаговые неврологические, так и психопатологические расстройства. При этом если у пациентов с выраженной неврологической симптоматикой психопатологические нарушения стоят на втором плане, у пациентов с незначительным дефицитом они могут быть основным последствием инсульта.

В различные периоды инсульта отмечаются различные взаимоотношения между неврологическими и психопатологическими расстройствами. Неврологический дефицит в остром периоде запускает патологическую стресс-реакцию и, через ряд механизмов, приводит к развитию спутанности сознания - делирию, в долгосрочной перспективе длительный дистресс связанный с ограничением функциональных возможностей приводит к развитию аффективных нарушений, а повышение энергозатратности определенных видов деятельности связано с развитием патологической утомляемости.

Хроническое поражение головного мозга в форме атрофии и лейкоареоза снижают его компенсаторные возможности и в остром периоде инсульта связаны с развитием делирия, а в раннем восстановительном периоде – со снижением мотивации, спонтанности и развитием апатии. С клинической точки зрения апатия имеет сходство с гипоактивным делирием.

Соматогенные факторы в остром периоде инсульта способствуют нарушению гомеостаза головного мозга и вносят свой вклад в развитие делирия, в последующем некомпенсированные заболевания внутренних органов, болевые

синдромы приводят к развитию/усилению патологической усталости. Роль психологических факторов наиболее очевидна в развитии ПТСР, патологической усталости и депрессии после инсульта.

В представленной работе проанализированы данные, полученные от более чем шестисот пациентов в остром и раннем восстановительном периодах инсульта, Оценка частоты психоневрологических расстройств показала, что у четверти пациентов в остром периоде инсульта развиваются симптомы делирия, в более пожилом возрасте этот показатель увеличивается вдвое. Примерно одинакова частота различных подтипов делирия – гиперактивного, гипоактивного и смешанного. Отдельная категория – пациенты с так называемым субделирием – состоянием при котором отмечается только часть признаков делирия, однако высок риск развития полной картины делирия в ближайшем будущем.

В раннем восстановительном периоде инсульта чаще всего развивалась патологическая усталость (46%), затем по частоте следовали депрессия (27%), ПТСР (19%) и апатия (19%). У пациентов, перенесших САК отмечалась относительно высокая частота ПТСР (48%). Наличие афазии после инсульта было связано с повышенным риском развития депрессии (63%).

Проведенное исследование клинико-демографических и инструментально-лабораторных коррелятов психоневрологических расстройств после инсульта показало, что развитие делирия связано с тремя условными группами факторов. Первая группа - факторы связанных с тяжестью инсульта (выраженность неврологического дефицита, функциональных ограничений); вторая – факторы связанные с тяжестью хронического поражения головного мозга (лейкоареоз и атрофия головного мозга по КТ головного мозга) и третья – факторы связанные с соматическими осложнениями (инфекционно-воспалительные заболевания).

Инсульт, как биопсихосоциальный феномен, запускал развитие всех изученных некогнитивных психоневрологических расстройств, однако дополнительные факторы определяли то, какое именно расстройство разовьется. Развитие депрессии после инсульта было связано в первую очередь с психологическим стрессом, обусловленным неврологическим дефицитом и

последующей инвалидизации. Примечательно, что даже небольшой неврологический дефицит может стать причиной постинсультной депрессии. Острое нарушение мозгового кровообращения со значимым неврологическим дефицитом на фоне выраженных структурных изменений головного мозга приводило к развитию апатии в сочетании с депрессией. В то же время у пациентов с хроническими изменениями в головном мозге без выраженной реакции на развитие инвалидизации отмечалась изолированная апатия без выраженных нарушений аффекта. Такие же тенденции отмечались в отношении патологической усталости. Она может развиваться в сочетании с депрессией (астеническая дистимия) или изолированно. Развитие патологической усталости было связано с низким уровнем физической активности до инсульта, поражением структур, кровоснабжаемых из ВБС, высоким уровнем катастрофизации, наличием болей в конечностях, некомпенсированной соматической патологии, повышением уровня С-реактивного белка в крови.

Детальный анализ феномена патологической усталости позволил выделить в ее структуре ряд форм: первичную патологическую усталость, вторичную (соматогенную, психогенную, лекарственно-индуцированную) патологическую усталость, патологическую утомляемость. Последняя форма тесно связана с неврологическим дефицитом и является его следствием. Каждая из форм требует своего подхода к реабилитации.

Важное место среди постинсультных психоневрологических расстройств занимает особая форма ПТСР. Оно имеет все черты характерные для типичной формы заболевания, которая развивается после чрезвычайных ситуаций или эпизода насилия, но при этом отмечались и уникальные свойства. В частности, ПТСР после инсульта связано с ОНМК, как жизнеугрожающим заболеванием, и источником травматического стресса. При этом угроза для пациента исход не извне, а изнутри (внутренняя, соматогенная угроза), а персистирующий неврологический дефицит может быть постоянным источником стресса. Избегание напоминаний об инсульте, в том числе медицинский процедур и лекарственных препаратов, может иметь тяжелые последствия для пациента. В

данном наблюдении развитие ПТСР было связано с нарушениями сна, молодом возрасте и принадлежностью к мужскому полу. Главным фактором развития ПТСР было восприятие инсульта как источника травматического стресса.

Для диагностики психоневрологических расстройств были валидизированы психометрические инструменты. В частности, МОСС-ОРИТ, тест 4-АТ – для раннего выявления делирия, ШОУ, ГШОУ, ШОА - для оценки патологической усталости, утомляемости и апатии, ИАШОД-10 - для оценки депрессии у пациентов с постинсультной афазией.

На основании изученных клинических и клинико-патогенетических корреляций были разработаны методы профилактики делирия в остром периоде инсульта и коррекции патологической усталости в раннем восстановительном периоде инсульта. Программа профилактики делирия в остром периоде инсульта дала возможность сократить длительность эпизода делирия. Включение в курс стандартной реабилитации обучения пациентов с патологической усталостью позволило достоверно уменьшить выраженность патологической усталости и тревоги после инсульта.

Результаты проведенного исследования позволили сделать следующие выводы.

Выводы

1. Сочетание неврологических и психопатологических расстройств составляет основу клинической картины острого и раннего восстановительного периодов инсульта. В случаях нетяжелого неврологического дефицита психопатологические расстройства могут быть основным клиническим проявлением инсульта. Тяжесть неврологических расстройств, выраженность хронических структурных изменений головного мозга, наличие некомпенсированных соматических заболеваний

коррелируют с развитием делирия в остром периоде и некогнитивных психоневрологических расстройств (патологическая усталость, апатия, депрессия) в раннем восстановительном периоде инсульта. Особенности психологической реакции на инсульт и ограничение функциональных возможностей играют важную роль в развитии особого варианта ПТСР и депрессии.

2. В остром периоде инсульта делирий наблюдается примерно у четверти пациентов, среди пожилых людей его частота примерно в 2 раза выше; в раннем восстановительном периоде инсульта высока частота некогнитивных психоневрологических расстройств: патологической усталости (46%), депрессии (27%), ПТСР (19%) и апатии (19%).
3. Развитие делирия в остром периоде инсульта связано с церебральными (острыми и хроническими), соматогенными и ятрогенными факторами. Патологическая усталость – наименее специфичное постинсультное психоневрологическое расстройство, ее развитие связано с различными факторами: церебральными (инсульт в ВБС), клинико-физиологическими (низкая базовая физическая активность, наличие болевых синдромов), лабораторными (повышение уровня С-реактивного белка), психологическими (высокий уровень катастрофизации усталости, депрессии, тревоги). Развитие апатии обусловлено структурным поражением передних отделов головного мозга, приводящих к дезинтеграции лобно-подкорковых связей. Развитие депрессии в первую

очередь связано с тяжестью неврологического дефицита через психологическую реакцию пациента на ограничение функциональных возможностей. Развитие ПТСР чаще наблюдается после САК, а также у молодых пациентов, у пациентов с болевыми синдромами и нарушениями сна, а также при использовании нерациональных стратегий преодоления стресса.

4. Депрессия у пациентов с постинсультной афазией развивается в 2 раза чаще, чем после инсульта в целом, ее развитие связано с тяжестью неврологического (включая речевой) дефицита.
5. Переведенные и адаптированные в ходе исследования шкалы могут использоваться для выявления и оценки соответствующих психоневрологических расстройств. Монреальская шкала когнитивной оценки может использоваться для оценки нарушений когнитивных функций, как причины патологической утомляемости после инсульта.
6. В классификации патологической усталости после инсульта, наряду с первичной и вторичной формами, рационально дополнительно рассматривать патологическую утомляемость, развитие которой связано непосредственно с неврологическим дефицитом – физическим или когнитивным.
7. Программа ухода, направленная на коррекцию модифицируемых факторов риска по развитию делирия (снижение риска инфекционно-воспалительных осложнений, уменьшение стресса и стимуляция самообслуживания),

снижает длительность делирия после инсульта. Разработанная программа обучения пациентов, перенесших инсульт, в дополнение к стандартной реабилитации в условиях стационара, достоверно снижает выраженность патологической усталости и тревоги.

Практические рекомендации.

1. Для оптимальной тактики ведения пациентов в различные периоды инсульта необходима ранняя диагностика и коррекция психоневрологических расстройств.
2. Пациенты с тяжелым неврологическим дефицитом, с выраженными хроническими структурными изменениями в головном мозге и соматическими осложнениями должны выделяться в группу высокого риска по развитию делирия в остром периоде инсульта.
3. Пациенты с инсультами в ВБС, низким уровнем базовой физической активности, болевыми синдромами, высоким уровнем катастрофизации, некомпенсированными соматическими заболеваниями и высоким уровнем С-реактивного белка в крови находятся в группе высокого риска по развитию патологической усталости. У пациентов с клинически значимым неврологическим дефицитом высока вероятность развития патологической утомляемости. Пациенты с выраженным передним лейкоарезом – в группе риска по развитию апатии, с выраженным неврологическим дефицитом – в группе риска по развитию депрессии. Пациенты после САК - в группе риска по развитию ПТСР.

4. На основании клинико-anamнестических данных патологическую усталость можно условно подразделять на первичную, вторичную и дополнительно на патологическую усталость, связанную с повышенной утомляемостью (когнитивной и/или физической).
5. Для диагностики делирия после инсульта можно использовать шкалы МОСС-ОРИТ или 4-АТ, для оценки тяжести патологической усталости после инсульта - ШОУ, патологической утомляемости – ГШОУ, апатии - ШОА, депрессии у пациентов с постинсультной афазией – ИАШОД-10.
6. Внедрение мер по профилактике делирия у пациентов в остром периоде инсульта позволяет снизить его длительность.
7. Для повышения эффективности реабилитации после инсульта в отношении патологической усталости и тревоги рационально проводить короткий курс обучения об инсульте и его проявлениях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

ВБС – вертебробазилярная система

ГШОУ – Голландская шкала оценки утомляемости

ИАШОД-10 – инсультная афатическая шкала оценки депрессии - 10

ИРФ-1 – инсулиноподобный ростковый фактор

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

РШВС – Ричмондская шкала возбуждения и седации

СМА – средняя мозговая артерия

САК – субарахноидальное кровоизлияние

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ШОА – шкала оценки апатии

ШОВТС – Шкала оценки влияния травматического события

ШОУ – шкала оценки усталости

ЦАДАСИЛ – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией

AUC – area under the curve, площадь под кривой.

ASPECTS - шкала ранних КТ-признаков инфаркта мозга

DSM-IV – руководство по статистике и диагностике психических болезней IV

HADS – Hospital anxiety and depression scale, Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии

MMSE – Mini-mental state examination, Краткая шкала оценки психического статуса

MoCA – Montreal Cognitive assessment scale, шкала Монреальской когнитивной оценки

mRs – modified Rankin scale, модифицированная шкала Рэнкина

NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale, Шкала тяжести инсульта
Национального института здоровья США.

PASE – Шкала оценки физической активности для пожилых

TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Список литературы.

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М: Медицина, 2000. 300 с.
2. Александровский Ю.А. Инновации в современной психиатрии и взаимодействие клинической, биологической и социальной психиатрии при изучении непсихотических психических расстройств. Российский психиатрический журнал. – 2012;6: С.28.
3. Байдина Т.В., Исакова Н.В., Невоструева О.Н. Динамика постинсультной астении в процессе восстановительного лечения. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2004;6:15-17.
4. Бамдас Б.С. Астенические состояния. М.: Медицина, 1961 –120 с.
5. Бойко Н.А., Лебедева А.В., Щукин И.А. и соавт. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией. Журнал неврол и психиат. 2013;11:27-33
6. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И., Смирнова М.Ю. и соавт. Опыт применения вальдоксана в терапии постинсультной депрессии. Журн неврол и психиат. 2011;111:42-46.
7. Брусов О.С., Фактор М.И., Катасонов А.Б. Структурные и функциональные изменения в головном мозге при эмоциональных расстройствах: основы нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы депрессии. Журн неврол и психиат. 2012;7:83-88.
8. Вандыш-Бубко В.В. Органические, включая симптоматические, психические расстройства. Энциклопедия психиатрии. Глав. ред. вып. Ю.А. Александровский. М: РЛС 2004, 2003; 39-69.
9. Вандыш-Бубко В.В., Тарасова Г.В., Гиленко М.В. Органическое психическое расстройство у лиц с сердечно-сосудистой патологией (возрастной аспект). Психическое здоровье, 2014;6;40-43.
10. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). М: 2007.- 208 с.

11. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2009;2:9-12
12. Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2010;15; 4–18.
13. Вознесенская Т.Г. Синдром апатии. Неврологический журнал. 2013;3;4–10.
14. Вознесенская Т.Г. Генерализованное тревожное расстройство: дифференциальный диагноз и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;2;19–22.
15. Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Сорокина И.Б. Депрессия после инсульта: опыт применения ципрамила. Журн неврол и психиат. 2002; 102: 36–40.
16. Гехт А.Б., Сорокина И.Б., Боголепова А.Н. и соавт. Опыт применения иксела (милнаципрана гидрохлорида) в лечении постинсультной депрессии. Тер. архив, 2003;75:34–38.
17. Горбачев В.И., Шпрах В.В., Горбачева С.М. и др. Особенности оказания помощи больным с инсультом в рамках реализации Федеральной программы в Иркутской области. Журн неврол и психиат 2013;113(9 Вып. 2):73-76.
18. Гурак С.В., Парфенов В.А. Астения после инсульта и инфаркта миокарда и ее лечение энегрионом. Клиническая геронтология. 2005;8:1-4.
19. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. 2001; 328.
20. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Сорокина И.Б. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт. Журн неврол и психиат. 2001;3:28–31.
21. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн неврол и психиат 2007;107:4-10.
22. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. Журн неврол и психиат. 2005;10:55–56.
23. Доброхотова Т.А. Нейропсихиатрия. М., Медицина. 2006 - 232 с.

24. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Орлов С.В. и соавт. Постинсультная депрессия. Фарматека. 2011;19:15-19
25. Задираченко В.С., Петухов О.И., Хруленко С.Б., Цыганков Б.А. Психические нарушения у больных артериальной гипертонией с метаболическими расстройствами. Журн неврол и психиат. 2002;8:8-13
26. Зилов В.Г. Системная интеграция доминирующей мотивации. Вестн. Рос. АМН. 1994;10:24-28
27. Иванец Н. Н., Кинкулькина М.А. Лечение непсихотических депрессий в амбулаторных условиях. Журн неврол и психиат. 2006;5:60-62
28. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И. Кластерный анализ симптомов депрессии у больных пожилого возраста. Журн неврол и психиат. 2012;112:10-19
29. Иванова Г.Е., Савина М.А., Петрова Е.А. Лечение постинсультных депрессий. Лечащий врач. 2012;5:22-24.
30. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Ишемический инсульт и его лечение. Трудный пациент. 2004;2(10):19-22.
31. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Восстановительное лечение и профилактика инсульта. Нервы. 2005;1;4-5.
32. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Гришина Д.А. Постинсультная депрессия. Взгляд невролога. Атмосфера. Нервные болезни. 2009;4:41-42.
33. Калинин В.В. Взаимоотношения аффективных и тревожных расстройств у больных эпилепсией. Эпилепсия. Под ред. Н.Г. Незнанова. С-Пб. 2010 - с. 491-506.
34. Калинин В.В. Депрессии при эпилепсии. Современная эпилептология. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2011:299 -311.
35. Калинин П.П., Назаров В.В., Самарец Н.Н., Улитин М.Н. Особенности лечения астенического синдрома в остром периоде ишемического инсульта. Журн. неврол и психитр. 2008;108:72-74.
36. Камчатнов П.Р. Основные принципы ведения больного, перенесшего ишемический инсульт. Фарматека. 2012;9:43-46

37. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Казаков А.Ю. Хроническая поясничная боль: возможности предупреждения и лечения. Нервно-мышечные болезни. 2013;3:16-21
38. Кекелидзе З.И., Портнова А.А. Критерии диагностики посттравматического стрессового расстройства. Журн. неврол и психитр. 2009;12:4-7
39. Концевой В. А. Сосудистые депрессии. Вестник РАМН. 2011;4:31-38.
40. Краснов В.Н. Неврастения как вариант астенического синдрома: фармакотерапевтический анализ на модели терапии танаканом. Журн. неврол и психитр. 1999;99:37-40.
41. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессии. Журн. неврол и психитр. 2012;11:3-11
42. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Герасимов А.Н. и др. Выраженность усталости и ее связь с депрессией, болью и воспалительной активностью при ревматоидном артрите. Тер. архив, 2013;5:8-15.
43. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Краснов В.Н., Насонов Е.Л. Клинико-патогенетические взаимосвязь иммуно-воспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. Клин. медицина, 2014;1;12-21
44. Малкина – Пых И.Г. Психологическая помощь в кризисных ситуациях. Издательство: Эксмо, 2009 – 928 с.
45. Малыгин Я.В., Добровольская Ю.В., Цыганков Д.Б. Дифференциальная диагностика расстройств со стёртыми сочетанными тревожно-депрессивными проявлениями. Психическое здоровье. 2009;35:35-41.
46. Мелкумова К.А., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Особенности когнитивных функций у пациентов с хронической болью в спине. Журн неврол и психиатр 2009;11:20-24
47. Менделевич В.Д. Психиатрическая пропедевтика. — М.: «Медицина», 1997 – 528 с.
48. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. — М.: «МЕДпресс-информ», 1998 - 592 с.

- 49.Мордвинцева Е.Р. Постинсультная депрессия: клинические аспекты диагностики и подходы к лечению: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: М., 2008. — 28 с.
- 50.Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). Журн неврол и психиат 2012; 11: 29-40
- 51.Мякотных В.С., Мякотных К.В., Леспух Н.И., Боровкова Т.А. Депрессивные расстройства у больных пожилого и старческого возраста в периоде восстановительного лечения после перенесенного ишемического инсульта. Успехи геронтологии. 2012;3:433-441
- 52.Незнанов Н.Г., Борцов А.В. Новое качество терапии расстройств тревожно-депрессивного спектра – эсциталопрам. Журн неврол и психиат 2005;105:79-84.
- 53.Незнанов Н.Г. Психиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 512 с.
- 54.Новикова Л.Б. Организация специализированной медицинской помощи больным с инсультом в Республике Башкортостан. Журн неврол и психиат 2012;112(12 Вып 12):72-76.
- 55.Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Динамика нервно-психических нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. 2013;44:85–86.
- 56.Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Апатия при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014;19:9–15.
- 57.Нодель М.Р. Нервно-психические расстройства при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни пациентов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: М., 2015. — 48 с.
- 58.Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. -312 с.
- 59.Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2014;4:84–88

60. Петрова Е.А., Поневежская Е.В., Савина М.А., Скворцова В.И. Клинические особенности постинсультной апатии. Журн неврол психиат 2012;112(12 Прил 2):15-19.
61. Пограничная психиатрия. Под ред. Ю.А. Александровского. - М., 2006. – 1270 с.
62. Подымалова И.Г., Данилов А.Б. Влияние дезадаптивных установок на клиническую картину и прогноз хронической головной боли напряжения. Журн неврол и психиат 2011;4:4-7
63. Полунина А.Г., Гехт А.А. Депрессия как особый режим функционирования мозга: данные нейровизуализационных исследований. Журн неврол и психиат. 2013;1:69-76.
64. Путилина М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции. Журн неврол и психиат. 2014;6:86-92
65. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica М., МедиаСфера, 2006. - 312 с.
66. Савина М.А. Постинсультные депрессии: Дисс. канд. мед. наук. М., 2006. – 28 с.
67. Скворцова В.И., Концевой В.А., Петрова Е.А., Савина М.А. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска. Журн неврол и психиат 2009;109;4-10.
68. Скворцова В.И., Концевой В.А., Савина М.А., и др. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, диагностика, клиническая типология. Журн неврол и психиат 2010;110:4-7
69. Скворцова В.И., Концевой В.А., Савина М.А. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, диагностика, клиническая типология. Журн неврол и психиат. 2010;9:4-7.

- 70.Скворцова В.И., Петрова Е.А., Шаклунова Н.В. и др. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств. Журнал неврол и психиат 2010;7:35-40.
- 71.Скворцова В.И., Петрова Е.А., Шаклунова Н.В. и др. Биоэлектрическая активность головного мозга при различных аффективных расстройствах у больных с церебральным инсультом. Журнал неврол и психиат 2010;6:77-85.
- 72.Скворцова В.И., Петрова Е.А., Шаклунова Н.В. и др. Постинсультные аффективные расстройства. Журнал неврол и психиат 2011;10:12-17.
- 73.Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицинской практике. М., 2000. – 160 с.
- 74.Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б., Тхостов А. Ш. и др. Психопатология депрессий (к построению типологической модели). Депрессии и коморбидные расстройства. М., 1997.: 28-53.
- 75.Сорокина И.Б. Депрессия у больных ишемическим инсультом. Дисс. канд. мед. наук. М., 2005. – 28 с.
- 76.Сорокин С.А. Эндогенные апатические депрессии (вопросы психопатологии, клиники и терапии). Дисс. канд. мед. наук. М., 2015. – 30 с.
- 77.Старчина Ю.А. Постинсультная депрессия: научно обоснованные подходы к выбору терапии. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2012;1:116-120
- 78.Степанова И.А., Пышкина Л.И., Цыганков Б.Д., Абрамова М.Ф. Церебральные венозные нарушения при депрессии невротического уровня. Журнал неврол и психиат. 2012;11:18-20
- 79.Суслина З.А., Танашан М.М., Румянцева С.А. и др. Коррекция астеноневротического синдрома (по материалам многоцентрового рандомизированного исследования). Поликлиника. 2007;1:21–24.
- 80.Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет проблемы). Журн неврол и психиат. 2014;11:5-13.
- 81.Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб., Питер, 2001. – 272 с.

82. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве (обзор). Журн неврол и психиат. 2012;11:67-76
83. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Сафиуллина А.А. Эффективность вальдоксана в профилактике и лечении постинсультной депрессии. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2012;3:48-54
84. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В. Применение эсциталопрама для профилактики синдрома депрессии и когнитивных нарушений в остром периоде инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(спецвыпуск 2):16–22.
85. Цукурова Л.А., Тимченко Л.В., Головкин Е.Н. Организация специализированной медицинской помощи больным с инсультом в Краснодарском крае. Журн неврол и психиат 2013;113(9 Вып. 2):77-80.
86. Цыганков Б.Д., Малыгин Я.В., Добровольская Ю.В., Ханнанова А.Н. Возможности психометрической оценки коморбидных тревожных и депрессивных расстройств (по данным зарубежной литературы). Журн неврол и психиат. 2009;6:91-94
87. Чурюканов М.В., Алексеев В.В., Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н. Психологические особенности больных с центральным болевым синдромом при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2011;2:42-51.
88. Шаклунова Н.В. Клинические и патогенетические особенности развития тревожно-депрессивных расстройств у больных с церебральным инсультом: Дисс. канд. мед. наук. М., 2013. – 30 с.
89. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Реабилитация больных с постинсультной депрессией. Атмосфера. Нервные болезни. 2005;3:22-24
90. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., Кашина Е.М. Эмоционально-волевые нарушения после инсульта. Клиническая неврология. 2007;4:15-17.
91. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. Доктор.ру. 2013;5:50–54.

92. Alagiakrishnan K., Wiens C.A. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J.* 2004;80:388-393.
93. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSM-IV)*. 1994 Washington DC: APA.
94. Anderson C.S., Hackett M.L., House A. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2:1-55.
95. Andersen G., Christensen D., Kirkevold M., Johnsen S.P. Post-stroke fatigue and return to work: a 2-year follow-up. *Acta Neurol Scand.* 2012;125:248-253
96. Annoni J.M., Staub F., Bogousslavsky J., et al. Frequency, characterisation and therapies of fatigue after stroke. *Neurol Sci.* 2008;29 Suppl 2:S244-246.
97. Angelelli P., Paolucci S., Bivona U. et al. Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110:55-63.
98. Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study. *Int J Rehabil Res.* 2006;29:329-333.
99. Baisch S.B., Schenk T., Noble A.J. What is the cause of post-traumatic stress disorder following subarachnoid haemorrhage? Post-ictal events are key. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153:913-922.
100. Björkelund K.B., Hommel A., Thorngren K.G. et al. Reducing delirium in elderly patients with hip fracture: a multi-factorial intervention study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:678-688.
101. Bhatia K.P., Marsden C.D. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain.* 1994;117(Pt 4):859-876.
102. Bhogal S.K., Teasell R., Foley N., Speechley M. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke.* 2004;35:794-802.
103. Bogousslavsky J., Regli F. Anterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry. Clinical and etiologic patterns. *Arch Neurol.* 1990;47:144-150.

104. Bolla-Wilson K., Robinson R.G., Starkstein S.E. et al. Lateralization of dementia of depression in stroke patients. *Am J Psychiatry*. 1989;146:627–634.
105. Brainin M., Pinter M. Poststroke fatigue: a hint, but no definite word on therapy yet. *Stroke*. 2012;43:933-934.
106. Brioschi A., Gramigna S., Werth E. et al. Effect of modafinil on subjective fatigue in multiple sclerosis and stroke patients. *Eur Neurol* 2009; 62:243-249
107. Brodaty H., Sachdev P.S., Withall A. et al. Frequency and clinical, neuropsychological and neuroimaging correlates of apathy following stroke - the Sydney Stroke Study. *Psychol Med*. 2005;35:1707-1716.
108. Bruggimann L., Annoni J.M., Staub F. et al. Chronic posttraumatic stress symptoms after nonsevere stroke. *Neurology*, 2006;66:513-516.
109. Campbell Burton C.A., Murray J. et al. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2013;8:545-559
110. Caeiro L., Ferro J.M., Albuquerque R., Figueira M.L. Delirium in the first days of acute stroke. *J Neurol*. 2004;251:171-178.
111. Caeiro L., Ferro J.M., Claro M.I. et al. Delirium in acute stroke: a preliminary study of the role of anticholinergic medications. *Eur J Neurol*. 2004;11:699-704
112. Caeiro L., Santos C.O., Ferro J.M., Figueira M.L. Neuropsychiatric disturbances in acute subarachnoid haemorrhage. *Eur J Neurol*. 2011;18:857-864.
113. Caeiro L., Ferro J.M., Figueira M.L. Apathy in acute stroke patients. *Eur J Neurol*. 2012;19:291-297.
114. Caeiro L., Ferro J.M., Costa J. Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:23-39.
115. Caplan L.R, Schmahmann J.D., Kase C.S. et al. Caudate infarcts. *Arch. Neurol.*, 1990;47:133-143.
116. Caplan L.R. Delirium: a neurologist's view--the neurology of agitation and overactivity. *Rev Neurol Dis*. 2010;7:111-118.

117. Caraceni A., Grassi L. *Delirium. Acute Confusional States in Palliative Medicine*, 2ndEdn. Oxford: Oxford University Press; 2011.
118. Carrera E., Bogousslavsky J. The thalamus and behavior: effects of anatomically distinct strokes. *Neurology*. 2006;66:1817–1823.
119. Carin-Levy G., Mead G.E., Nicol K. et al. Delirium in acute stroke: screening tools, incidence rates and predictors: a systematic review. *J Neurol*. 2012;259:1590-1599
120. Carlsson G.E., Moller A., Blomstrand C. Consequences of mild stroke in persons < 75 years – A 1 year follow-up. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:383-388.
121. Carlsson GE, Möller A, Blomstrand C. Managing an everyday life of uncertainty--a qualitative study of coping in persons with mild stroke. *Disabil Rehabil*. 2009;31:773-782
122. Carson A.J., MacHale S., Allen K. et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet*. 2000;356:122–126.
123. Carson A., Ryan T. Managing acute behavioural disturbance in a neurology ward. *Pract Neurol*. 2010;10:67-81.
124. Chaudhuri A., Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363: 978-988
125. Chen Y., Guo J.J., Zhan S., Patel N.C. Treatment effects of antidepressants in patients with poststroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006;40:2115–22.
126. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015 Jun 16;9:303. doi: 10.3389/fnhum.2015.00303
127. Choi-Kwon S., Han S.W., Kwon U. et al. Poststroke fatigue: characteristics and related factors. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19:84-90.
128. Choi-Kwon S., Kim J.S. Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine. *Int J Stroke*. 2011;6:328-336.

129. Choi-Kwon S., Choi J., Kwon S.U. et al. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc. Dis.* 2007;23:103-108.
130. Christinsen D., Johansen S.P., Wau T., et al. Dimensions of poststroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc. Dis.* 2008;26:134-141.
131. Clarke A., Barker-Collo S.L., Feigin V.L. Poststroke fatigue: does group education make a difference? A randomized pilot trial. *Top Stroke Rehabil.* 2012;19:32-39.
132. Cole M.G., You Y., McCusker J. et al. The 6 and 12 month outcomes of older medical inpatients who recover from delirium. *Int.J.Geriatr. Psychiatry* 2008;23:301–307.
133. Dahl M.H., Rønning O.M., Thommessen B. Delirium in acute stroke--prevalence and risk factors. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2010;190:39-43.
134. Danielsson A., Meirelles C., Willen C., Sunnerhagen K.S. Physical activity in community-dwelling stroke survivors and a healthy population is not explained by motor function only. *PM R.* 2014;6:139-145
135. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurol Clin.* 2006;24:441-460.
136. De Rooij S.E. Melatonin Deficiency Hypothesis in Delirium. A Synthesis of Current evidence. *Rejuvenation Res.* 2013;16:273-278.
137. Donnellan C., Hickey A., Hevey D., O'Neill D. Effect of mood symptoms on recovery one year after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25:1288–1295.
138. Duncan F., Wu S., Mead G.E. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies. *J Psychosom Res.* 2012;73:18-27.
139. Edmondson D., Richardson S., Falzon L. et al. Posttraumatic stress disorder prevalence and risk of recurrence in acute coronary syndrome patients: A meta-analytic review. *PLoS ONE.*2012;7:e38915.

140. Edmondson D., Richardson S., Fausett J.K. et al. Prevalence of PTSD in Survivors of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Meta-Analytic Review. *PLoS One*. 2013;8:e66435
141. Edmondson D. An Enduring Somatic Threat Model of Posttraumatic Stress Disorder Due to Acute Life-Threatening Medical Events. *Soc Personal Psychol Compass*. 2014;8:118-134.
142. Ely E.W., Margolin R., Francis J. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29:1370-1379.
143. Fan J., McCandliss B.D., Sommer T. et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*; 2002;14, 340–347.
144. Favrole P., Jehel L., Levy P. et al. Frequency and predictors of post-traumatic stress disorder after stroke: a pilot study. *J Neurol Sci*. 2013;327:35-40.
145. Field E.L., Norman P., Barton J. Cross-sectional and prospective associations between cognitive appraisals and posttraumatic stress disorder symptoms following stroke. *Behaviour Research and Therapy*. 2008; 46:62-70.
146. Fong T.G., Tulebaev S.R., Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:210-220.
147. Fong T.C, Chan J.S., Chan C.L. et al. Psychometric properties of the Chalder Fatigue Scale revisited: an exploratory structural equation modeling approach. *Qual Life Res*. 2015 Feb 17. [Epub ahead of print].
148. Gaudreau J.D., Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: The central role of the thalamus. *Med. Hypotheses*, 2005;64:471-475.
149. Glader E.L., Stegmayr B., Asplund K. Poststroke fatigue: a 2 year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke* 2002;33:1327-1333.
150. Goldfinger J.Z., Edmondson D., Kronish I.M. et al. Correlates of Post-traumatic Stress Disorder in Stroke Survivors. 2014;23:1099-1105.

151. Grade C., Redford B., Chrostowski J. et al. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79:1047–1050.
152. Greenberg, B. D., Dougherty, D., Rauch, S. L. in Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (eds Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P.) 3314–3322 (Lippincott Williams and Wilkins, 2011).
153. Grover S, Mattoo SK, Gupta N. Usefulness of atypical antipsychotics and choline esterase inhibitors in delirium: a review. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44:43-54.
154. Gustafson Y., Olsson T., Eriksson S., Bucht G. Acute confusional state (delirium) in stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 1991;1:257–264.
155. Gustafson Y., Olsson T., Asplund K., Hagg E. Acute confusional state (delirium) soon after stroke is associated with hypercortisolism. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:33–38.
156. Hachinski V., Donnan G.A., Gorelick P.B. et al. Stroke: working toward a prioritized world agenda. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30:127-147.
157. Hackett M.L., Anderson C.S., House A.O. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;3:1–48
158. Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke.* 2005;36:1330-1340
159. Hackett M.L., Anderson C.S. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke.* 2005;36:2296-301.
160. Hackett M.L., Köhler S., O'Brien J.T., Mead G.E. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol.* 2014;13:525-534
161. Hall R.J., Shenkin S.D., MacLullich A.M. A systematic literature review of cerebrospinal fluid biomarkers in delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:79–93.

162. Hama S., Yamashita H., Shigenobu M. et al. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;257:149-152.
163. Hama S., Yamashita H., Yamawaki S., Kurisu K. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics.* 2011;11:68-76.
164. Hammarberg M. Penn inventory for PTSD: Psychometric properties. *Psychological Assessment.* 1992;4:67-76.
165. Harbison J., Walsh S., Kenny R.A. Hypertension and daytime hypotension found on ambulatory blood pressure is associated with fatigue following stroke and TIA. *QJM;* 2009;102:109-115.
166. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976;54:541-553.
167. Hedlund M., Zetterling M., Ronne-Engström E. et al. Depression and post-traumatic stress disorder after aneurysmal subarachnoid haemorrhage in relation to lifetime psychiatric morbidity. *Br J Neurosurg.* 2011;25:693-700.
168. Hénon H., Lebert F., Durieu I. et al. Confusional state in stroke: relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome. *Stroke.* 1999;30:773-779.
169. Henon H., Leys D. Delirium and confusional state in stroke patients. In *The Behavioral and Cognitive Neurology of Stroke.* Eds Godefroy O. and Bogousslavsky J. Cambridge University Press 2007.
170. Horowitz M., Wilner N.R., Alvarez W. Impact of event scale: A measure of subjective stress. *Psychosom Med.* 1979;41:209-218.
171. House A., Knapp P., Bamford J., Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke.* 2001;32:696–701.
172. Hshieh T.T., Fong T.G., Marcantonio E.R., Inouye S.K. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:764-72.

173. Huijts M., Duits A., Staals J., van Oostenbrugge R.J. Association of vitamin B12 deficiency with fatigue and depression after lacunar stroke. *PLoS One*. 2012;7:e30519.
174. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011;7;17:796-808
175. Ingles J.L., Eskes G.A., Phillips S.J. Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 173-178.
176. Jacobson S., Jerrier H. EEG in delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5:86-92.
177. Jarvis A., Talbot L. Multiprofessional follow up of patients after subarachnoid haemorrhage. *Br J Nurs*. 2004;13:1262-1267.
178. Javidi H., Yadollahie M. Post-traumatic Stress Disorder. *Int J Occup Environ Med*. 2012;3:2-9.
179. Johansson B., Bjuhr H., Rönnbäck L. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2012;26:1621-1628.
180. Jorge R.E., Robinson R.G., Tateno A. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 2004;55:398–405.
181. Jorge R.E., Starkstein S.E., Robinson R.G. Apathy following stroke. *Can J Psychiatry*. 2010;55:350-354
182. Joubert J., Joubert L., Reid C. et al. The positive effect of integrated care on depressive symptoms in stroke survivors. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:199-205
183. Jouvent E., Reyes S., Mangin J.F. et al. Apathy is related to cortex morphology in CADASIL: A sulcal-based morphometry study. *Neurology*. 2011;76:1472-1477.
184. Kalinin V.V. Between neurology and psychiatry. *Epilepsy Behav*. 2014;40:102. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.09.004.

185. Kang S.Y., Kim J.S. Anterior cerebral artery infarction: stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients. *Neurology*. 2008;70(24 Pt 2):2386–2393.
186. Karaiskos D., Tzavellas E., Spengos K. et al. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24:349-353
187. Kelley K.W., Bluthé R.M., Dantzer R. et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2003;17 Suppl 1:S112-118.
188. Khan B.A., Zawahiri M., Campbell N.L., Boustani M.A. Biomarkers for delirium—a review. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(Suppl 2):S256–261.
189. Kim P., Louis C., Muralee S., Tampi R.R. Sun downing in the elderly patient. *Clin. Geriatr*. 2005;13, 32–36.
190. Kim D-Y., Lim J-Y., Kang E.K. et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89:879–886.
191. Kiphuth I.C., Utz K.S., Noble A.J. et al. Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in patients after transient ischemic attack. *Stroke*. 2014;45:3360-3366.
192. Kluger B.M., Krupp L.B., Enoka R.M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013;80:409-416.
193. Kohno N., Abe S., Toyoda G. et al. Successful treatment of post-stroke apathy by the dopamine receptor agonist ropinirole. *J Clin Neurosci*. 2010;17:804-806.
194. Kohno N, Nabika Y, Toyoda G, Bokura H, Nagata T, Yamaguchi S. The effect of ropinirole on apathy and depression after herpes encephalitis. *Cogn Behav Neurol*. 2012;25:98-102.
195. Knorr S., Rice C.L., Garland C.J. Perspective on neuromuscular factors in poststroke fatigue. *Disabil Rehabil*. 2012;34:2291-2299

196. Kronish I.M., Edmondson D., Goldfinger J. et al. Posttraumatic stress disorder and adherence to medications in survivors of strokes and transient ischemic attacks. *Stroke*, 2012;43:2192–2197.
197. Kumral E., Bayulkem G., Evyapan D., Yuntun N. Spectrum of anterior cerebral artery territory infarction: Clinical and MRI findings. *Eur. J. Neurol.*, 2000; 9:615-624
198. Kuppuswamy A, Clark E.V., Turner I.F. et al. Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability? *Brain*. 2015;138(Pt 1):136-148.
199. Lane-Brown A.T., Tate R.L. Apathy after acquired brain impairment: a systematic review of non-pharmacological interventions. *Neuropsychol Rehabil.* 2009;19:481-516.
200. Langhorne P., Stott D.J., Robertson L. et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*. 2000;31:1223-1229.
201. Lawrence M., Booth J., Mercer S., Crawford E. A systematic review of the benefits of mindfulness-based interventions following transient ischemic attack and stroke. *Int J Stroke*. 2013;8:465-474.
202. Lazarus L.W., Moberg P.J., Langsley P.R., Lingam V.R. Methylphenidate and nortriptyline in the treatment of poststroke depression: a retrospective comparison. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:403–406.
203. Lees R., Corbet S., Johnston C. et al. Test accuracy of short screening tests for diagnosis of delirium or cognitive impairment in an acute stroke unit setting. *Stroke*. 2013;44(11):3078-3083.
204. Lenti L., Brainin M., Titianova E. et al. Stroke care in Central Eastern Europe: current problems and call for action. *Int J Stroke*. 2013;8:365-371.
205. Lerdal A., Bakken L.N., Rasmussen E.F. et al. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke. *Disabil Rehabil*. 2011;33:334-342.
206. Lerdal A., Gay C.L. Fatigue in the acute phase after first stroke predicts poorer physical health 18 months later. *Neurology*. 2013;81:1581-1587.

207. Leung L. Pain Catastrophizing: An Updated Review. *Indian J Psychol Med.* 2012;34:204–217.
208. Levy R., Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 2006;16:916–928.
209. Lincoln N.B., Flannaghan T. Cognitive behavioral psychotherapy for depression following stroke: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2003;34(1):111–115.
210. Lukkahatai N., Saligan L.N. Association of catastrophizing and fatigue: A systematic review. *J Psychosom Res* 2013;74:100–109
211. Lynch J., Mead G., Greig C. et al. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition. *J Psychosom Res.* 2007;63:539-544.
212. Maclullich A.M., Ferguson K.J., Miller T., et al. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res.* 2008;65:229–238.
213. Manes F., Paradiso S., Robinson R.G. Neuropsychiatric effects of insular stroke. *J Nerv Ment Dis.* 1999;187:707-712.
214. Marin R.S. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991;3:243-254
215. Marcantonio E.R., Flacker J.M., Wright R.J., Resnick N.M. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:516-522.
216. Martins S., Fernandes L. Delirium in elderly people: a review. *Front Neurol.* 2012;3:101.
217. Masand P., Murray G.B., Pickett P. Psychostimulants in post-stroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991;3(1):23–27.
218. Mayo N.E., Fellows L.K., Scott S.C. et al. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke.* 2009;40:3299-3307.
219. McKechnie F., Lewis S., Mead G. A pilot observational study of the association between fatigue after stroke and C-reactive protein. *J R Coll Physicians Edinb.* 2010;40:9-12.

220. McManus J., Pathansali R., Stewart R. et al. Delirium post-stroke. *Age Ageing*. 2007;36:613-618.
221. McManus J., Pathansali R., Hassan H. et al. The evaluation of delirium post-stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:1251-1256
222. McManus J., Pathansali R., Hassan H. The course of delirium in acute stroke. *Age Ageing*. 2009;38:385-389
223. Mead G.E., Graham C., Dorman P. et al. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. Analysis of data from UK patients recruited in the International Stroke Trial. *PLoS One*. 2011;18:e16988.
224. Meagher D.J., McLoughlin L., Leonard M. et al. What Do We Really Know About the Treatment of Delirium With Antipsychotics? Ten Key Issues for Delirium Pharmacotherapy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Mar 25. pii: S1064-7481(12)00051-6. doi: 10.1016/j.jagp.2012.09.008. [Epub ahead of print]
225. Melkas S., Laurila J.V., Vataja R. et al. Post-stroke delirium in relation to dementia and long-term mortality. 2012;27:401-408.
226. Merriman C., Norman P., Barton J. Psychological correlates of PTSD symptoms following stroke. *Psychology, Health and Medicine*. 2007;12:592-602.
227. Mesulam M.M., Waxman S.G., Geschwind N., Sabin T.D. Acute confusional states with right middle cerebral artery infarctions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1976;39,84-89.
228. Michielsen H.J., De Vries J., Van Heck G.L. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale (FAS). *J Psychosom Res* 2003; 54:345–352
229. Mitasova A., Kostalova M., Bednarik J. et al. Poststroke delirium incidence and outcomes: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). 2012;40:484-490.
230. Morris P.L., Robinson R.G., Samuels J. Depression, introversion and mortality following stroke. *Aust N Z J Psychiatry*. 1993;27:443–449.
231. Murray G.B., Shea V., Conn D.K.. Electroconvulsive therapy for poststroke depression. *J Clin Psychiatry*. 1986;47:258–260.

232. Murray C., Sanderson D.J., Barkus C. et al. Systemic inflammation induces acute working memory deficits in the primed brain: relevance for delirium. *Neurobiol Aging* 2012;33:603-616.
233. Naess H., Nyland H.I., Thomassen L., et al. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:245-250.
234. Naess H., Lunde L., Brogger J., et al. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study. *J Neurol.* 2010; 257:1446-1452.
235. Neidert S., Katan M., Schuetz P. et al. Anterior pituitary axis hormones and outcome in acute ischaemic stroke. *J Intern Med.* 2011;269:420-432
236. NICE. (2010). *Delirium: Diagnosis, Prevention and Management. (Clinical Guideline103)*. National Institute for Health and Clinical Excellence. Available at: www.nice.org.uk/CG103 (дата обращения: 25.10.2012).
237. Nishio Y., Hashimoto M., Ishii K., Mori E. Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Nov;82(11):1195-1200.
238. Noble A.J., Schenk T. Posttraumatic stress disorder in the family and friends of patients who have suffered spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2008;109:1027-1033.
239. Noble A.J., Baisch S., Mendelow A.D. et al. Posttraumatic stress disorder explains reduced quality of life in subarachnoid hemorrhage patients in both the short and long term. *Neurosurgery.* 2008;63:1095-1104.
240. Noble A.J., Baisch S., Covey J et al. Subarachnoid hemorrhage patients' fears of recurrence are related to the presence of posttraumatic stress disorder. *Neurosurgery.* 2011;69:323-332.
241. Noonan K., Carey L.M., Crewther S.G. Meta-analyses indicate associations between neuroendocrine activation, deactivation in neurotrophic and neuroimaging markers in depression after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:e124-135
242. Norman P., O'Donnell M.L., Creamer M., Barton J. (2012) *Posttraumatic Stress Disorder after Stroke: A Review of Quantitative Studies, Post Traumatic*

Stress Disorders in a Global Context, Prof. Emilio Ovuga, MD, PhD (Ed.), ISBN: 978-953-307-825-0, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/post-traumatic-stress-disorders-in-a-globalcontext/posttraumatic-stressdisorder-after-stroke-a-review-of-quantitative-studies> (дата обращения: 15.11.2012).

243. O'Hanlon S., O'Regan N., MacLulich A.M. et al. Improving delirium care through early intervention: from bench to bedside to boardroom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:207-213
244. Okada K., Kobayashi S., Yamagata S. et al. Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. *Stroke*. 1997;28:2437-2441.
245. O'Keeffe S.T., Lavan J.N. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing*. 1999;28:115-119.
246. Oldenbeuving A.W., de Kort P.L., Jansen B.P. Delirium in acute stroke: a review. *Int J Stroke*. 2007;2:270-275.
247. Oldenbeuving A.W., de Kort P.L., Jansen B.P. et al. Delirium in the acute phase after stroke: incidence, risk factors, and outcome. *Neurology*. 2011;76:993-999.
248. Olsson T. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:345-349
249. O'Malley G, Leonard M, Meagher D, O'Keeffe ST. The delirium experience: a review. *Journal Psychosomatic Res* 2008;65:223–228.
250. Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, et al. Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients. *J Neurol*. 2011;258:670-676.
251. Ormstad H., Aass H.C., Amthor K.F. et al. Serum levels of cytokines, glucose, and hemoglobin as possible predictors of poststroke depression, and association with poststroke fatigue. *Int J Neurosci*. 2012;122:682-690.
252. Ormstad H., Verkerk R., Amthor K.F., Sandvik L. Activation of the kynurenine pathway in the acute phase of stroke and its role in fatigue and depression following stroke. *J Mol Neurosci*. 2014;54:181-187

253. Pascoe M.C., Crewther S.G., Carey L.M., Crewther DP. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception. *Int J Stroke*. 2011;6:128-135
254. Parikh R.M., Robinson R.G., Lipsey J.R. et al. The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol*. 1990;47:785–789.
255. Park J.Y., Chun M.H., Kang S.H. et al. Functional outcome in poststroke patients with or without fatigue. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88:554-558.
256. Pendlebury S.T., Markwick A., de Jager C.A. et al. Differences in cognitive profile between TIA, stroke and elderly memory research subjects: a comparison of the MMSE and MoCA. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:48-54.
257. Pohjasvaara T., Vataja R., Leppavuori A. et al. Depression is an independent predictor of poor long-term functional outcome post-stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8:315–319.
258. Posner M.I., Petersen S.E. The attention systems of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 1990;13,25–42.
259. Radman N., Staub F., Aboulafia-Brakha T. et al. Poststroke fatigue following minor infarcts: a prospective study. *Neurology*. 2012;79:1422-1427.
260. Ramasubbu R. Therapy for prevention of post-stroke depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:2177–2187.
261. Ranjith G. Epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)* 2005;55:13–19.
262. Reyes S., Viswanathan A., Godin O. et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology* 2009;72:905-910
263. Rinne P., Hassan M., Goniotakis D. et al. Triple dissociation of attention networks in stroke according to lesion location. *Neurology*. 2013;81:812-820
264. Robinson R.G. *The clinical neuropsychiatry of stroke*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.

265. Robinson R.G., Jorge R.E., Clarence-Smith K. Double-blind randomized treatment of poststroke depression using nefiracetam. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008;20:178–184.
266. Robinson R.G., Spalletta G. Poststroke depression: a review. *Can J Psychiatry.* 2010;55:341-349.
267. Rochat L., Van der Linden M., Renaud O. Poor reward sensitivity and apathy after stroke: implication of basal ganglia. *Neurology.* 2013;81(19):1674-1680.
268. Rossi C., Cordonnier C., Popescu V. et al. Prevalence and determinants of fatigue 1 year after spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(suppl 2):21
269. Sampson M.J., Kinderman P., Watts S., Sembi S. Psychopathology and autobiographical memory in stroke and non-stroke hospitalized patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18:23-32.
270. Santa N., Sugimori H., Kusuda K., et al. Apathy and functional recovery following first-ever stroke. *Int J Rehabil Res.* 2008;31(4):321–326.
271. Saxena S., Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgrad. Med. J.* 2009;85,405–413.
272. Sembi S., Tarrier N., O'Neill P. et al. Does post-traumatic stress disorder occur after stroke: A preliminary study. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1998;13:315-322.
273. Shaughnessy M., Resnick B.M., Macko R.F. Testing a model of post-stroke exercise behaviour. *Rehabilitation Nursing.* 2006; 31: 15-21
274. Sharkey M. Post-traumatic stress symptomatology following stroke. *PSIGE Newsletter,* 2007;99:14-17.
275. Shi Q., Presutti R., Selchen D., Saposnik G. Delirium in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2012;43:645-649.
276. Sheldrick R., Tarrier N., Berry E., Kincey J. Post-traumatic stress disorder and illness perceptions over time following myocardial infarction and subarachnoid hemorrhage. *Br J Health Psychol.* 2006;11:387– 400.

277. Sheng A.Z., Shen Q., Cordato D. et al. Delirium within three days of stroke in a cohort of elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:1192-1198.
278. Shepers V.P., Visser-Meily A.M., Ketelaar M., et al. Post-stroke fatigue: course and its relation to personal and stroke related factors. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2006;87:184-188
279. Snaphaan L., van der Werf S., de Leeuw F.E. Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study. *Eur J Neurol.* 2011;18:611-617.
280. Soiza R.L., Sharma V., Ferguson K. et al. Neuroimaging studies of delirium: a systematic review. *J Psychosom Res* 2008;65:239–248.
281. Spalletta G., Bossù P., Ciaramella A. et al. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiatry.* 2006;11:984-991.
282. Speck V., Noble A., Kollmar R., Schenk T. Diagnosis of Spontaneous Cervical Artery Dissection may be Associated with Increased Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Jul 10. pii: S1052-3057(13)00115-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.033. [Epub ahead of print]
283. Spiegel D.R., Kim J., Greene K. et al. Apathy due to cerebrovascular accidents successfully treated with methylphenidate: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009;21:216-219.
284. Starkstein S.E., Robinson R.G., Price T.R. Comparison of spontaneously recovered versus nonrecovered patients with poststroke depression. *Stroke.* 1988;19:1491–1496.
285. Starkstein S.E., Manes F. Apathy and depression following stroke. *CNS Spectr.* 2000;5:43–50.
286. Starkstein S.E., Leentjens A.F. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Oct;79(10):1088-1092.
287. Staub F., Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:75-81.

288. Sugawara N., Yasui-Furukori N., Umeda T. et al. Ankle brachial pressure index as a marker of apathy in a community-dwelling population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:409-414.
289. Sullivan M J L, Bishop S, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524-532.
290. Sutcliffe LM1, Lincoln NB. The assessment of depression in aphasic stroke patients: the development of the Stroke Aphasic Depression Questionnaire. *Clin Rehabil*. 1998;12:506-513.
291. Tang W.K., Chen Y.K., Mok V. et al. Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study. *J Neurol*. 2010;257:178-182.
292. Tang W.K., Liang H.J., Chen Y.K. et al. Poststroke fatigue is associated with caudate infarcts. *J Neurol Sci*. 2013;324:131-135.
293. Tiesinga L.J., Dassen T.W., Halfens R.J. DUFSS and DEFS: development, reliability and validity of the Dutch Fatigue Scale and the Dutch Exertion Fatigue Scale. *Int J Nurs Stud*. 1998;35:115-123.
294. Thomas C., Hestermann U., Kopitz J. et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC Neurosci* 2008;15:86.
295. Thompson JN, Sheldrick R, Berry E. Cognitive and mental health difficulties following subarachnoid haemorrhage. *Neuropsychol Rehabil*. 2011;21:92-102.
296. Trzepacz P.T., Leavitt M., Ciongoli K. An animal model for delirium. *Psychosomatics* 1992;33:404-415.
297. Trzepacz P.T. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5:132-148
298. Tseng B.Y., Billinger S.A., Gajewski B.J., et al. Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke. *Stroke*. 2010;41:2908-2912.
299. van Dalen J.W., Moll van Charante E.P., Nederkoorn P.J. et al. Poststroke apathy. *Stroke*. 2013;44:851-860.

300. van der Mast R.C., Vinkers D.J., Stek M.L. et al. Vascular disease and apathy in old age. The Leiden 85-Plus Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Mar;23(3):266-271.
301. van Rijsbergen M.W., Oldenbeuving A.W., Nieuwenhuis-Mark R.E. et al. Delirium in acute stroke: a predictor of subsequent cognitive impairment? A two-year follow-up study. *J Neurol Sci*. 2011;15:138-142.
302. van Swieten JC, Hijdra A, Koudstaal PJ, van Gijn J. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:1080-1083.
303. van der Werf SP, van den Broek HL, Anten HW, et al. Experience of severe fatigue long after stroke and its relation to depressive symptoms and disease characteristics. *Eur Neurol*. 2001;45:28-33.
304. Vickrey B.G., Williams L.S. Posttraumatic stress disorder after cerebrovascular events: broadening the landscape of psychological assessment in stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2014;45:3182-3183.
305. Visser-Meily J.M., Rinkel G.J., Vergouwen M.D. et al. Post-traumatic stress disorder in patients 3 years after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(2):126-130.
306. Wang X., Chung M.C., Hyland M.E., Bahkeit M. Posttraumatic stress disorder and psychiatric co-morbidity following stroke: the role of alexithymia. *Psychiatric Research*. 2011;188; 51-57.
307. Watanabe M.D., Martin E.M., DeLeon O.A. et al. Successful methylphenidate treatment of apathy after subcortical infarcts. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7:502-504.
308. Weathers F., Litz B., Herman D. et al. The PTSD Checklist (PCL): Reliability, validity, and diagnostic utility. Annual Convention of the International Society for Traumatic Stress Studies, San Antonio, Texas, October 1993.
309. Wei N., Yong W., Li X. et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *J Neurol*. 2014 262:81-90

310. Withall A, Brodaty H, Altendorf A, Sachdev PS. A longitudinal study examining the independence of apathy and depression after stroke: the Sydney Stroke Study. *Int Psychogeriatr*. 2011;23:264-273.
311. Williams LS, Ghose SS, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1090–1095.
312. Williams L.S., Kroenke K., Bakas T. et al. Care management of poststroke depression: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007;38(3):998–1003.
313. Winklewski P.J., Radkowski M., Demkow U. Cross-talk between the inflammatory response, sympathetic activation and pulmonary infection in the ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2014;11:2.
314. Winward C., Sackley C., Metha Z., et al. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke*. 2009;40:757-761.
315. White P.D., Goldsmith K.A., Johnson A.L. et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 2011;377:823-836.
316. Whyte E.M., Lenze E.J., Butters M., et al. An open-label pilot study of acetylcholinesterase inhibitors to promote functional recovery in elderly cognitively impaired stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:317–321.
317. Yi Z.M., Liu F., Zhai S.D. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1310–1317.
318. Zedlitz A.M., Rietveld T.C., Geurts A.C., Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2012;43:1046-1051.
319. Zhou Y, Zhou GY, Li SK, Jin JH. Clinical observation on the therapeutic effect of electroacupuncture combined with cupping on post-stroke fatigue. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2010;35:380-383.

Работы, опубликованные по теме диссертации:

320. Кутлубаев М.А. Постинсультная апатия/М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112:4:99-102
321. Бикбулатова Л.Ф. Шкала оценки усталости: перевод на русский язык, адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии/Л.Ф. Бикбулатова, М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева// Медицинский вестник Башкортостана 2012;7:1:37-42
322. Кутлубаев М.А. Делирий в острейшем периоде церебрального инсульта/ М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112:8:100-105
323. Кутлубаев М.А. Нейроиммунные механизмы в развитии постинсультной депрессии/ М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013; 2: 76-79.
324. Кутлубаев М.А. Делирий в остром периоде церебрального инсульта: частота развития и предрасполагающие факторы /М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева, Л.Ф. Бикбулатова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013; 3: 37-41
325. Кутлубаев М.А. Когнитивные нарушения в остром периоде церебрального инсульта: сравнительный анализ Краткой Шкалы Оценки Психического Статуса, Монреальской Шкалы Когнитивной Оценки и Теста рисования часов / М.А. Кутлубаев, А.Р. Саитгареева, Л.Р. Ахмадеева //Российские медицинские вести 2014;2:63-67.
326. Кутлубаев М.А. Стрессовое расстройство после инсульта: частота, факторы риска, подходы к профилактике и лечению /М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):70–74.
327. Кутлубаев М.А. Депрессия у пациентов с постинсультной афазией: диагностика и клинические особенности/ М.А. Кутлубаев, А.Ф. Насретдинова, Л.К. Фаткуллина, В.А. Воеводин, Л.Р. Ахмадеева // Практическая медицина 2014;3(79):112-115

328. Кутлубаев М.А. Метод оценки спутанности сознания для отделения реанимации и интенсивной терапии (МОСС-ОРИТ)/ М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;3:122-125
329. Кутлубаев М.А. Делирий в клинической практике врача-терапевта /М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева // Терапевтический архив. 2014;3:83-87
330. Кутлубаев М.А. Инфекционно-воспалительные осложнения церебрального инсульта/ М.А. Кутлубаев// Клиническая медицина 2014;10:66-72
331. Кутлубаев М.А. Выявление когнитивного дефицита в практике врача терапевта: обзор скрининговых шкал /М.А. Кутлубаев//Терапевтический архив 2014;11:135-138
332. Кутлубаев М.А. Симптомы посттравматического стрессового расстройства у пациентов с церебральным инсультом. /М.А. Кутлубаев, Э.Р. Сабитова, В.А. Воеводин, Л.Р. Ахмадеева //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;12:16-18
333. Кутлубаев М.А. Ранняя мобилизация после инсульта/ М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева//Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2015; 1:46-50
334. Кутлубаев М.А. Симптомы патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов после церебрального инсульта/ М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):16–21.
335. Терегулова Д.Р. Депрессия в неврологической практике (на примере болевых синдромов и инсульта) / Д.Р. Терегулова, М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева// Вестник современной клинической медицины. 2015;8(3):32-36.
336. Кутлубаев М.А. Ранняя диагностика делирия у пожилых пациентов с острым церебральным инсультом/ М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева, Л.Ф. Бикбулатова// Успехи геронтологии. 2015;3(28):493-499

337. Кутлубаев М.А. Феноменология постинсультной усталости/ М.А. Кутлубаев, В.Д. Менделевич, Л.Р. Ахмадеева// Практическая медицина. 2015;5(90):11-15
338. Кутлубаев М.А. Феномен катастрофизации при болевых синдромах и патологической усталости/ М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева// Неврологический журнал. 2015;5:48-54.
339. Mead G.E. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke (protocol) / G.E. Mead, G.J. Hankey, M.A. Kutlubaev et al.//Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.: CD009286. DOI: 10.1002/14651858.CD009286.
340. Mead G.E. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery/ G.M. Mead, C-F Hsieh, R Lee et al.// Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.:CD009286. DOI: 10.1002/14651858.CD009286.
341. Kutlubaev M.A. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review/ M.A. Kutlubaev, F.H. Duncan, G.E. Mead //Acta Neurol Scand. 2012;125(4):219-227.
342. Kutlubaev M.A. Fatigue after subarachnoid hemorrhage: a systematic review/ M.A. Kutlubaev, A.J. Barugh, G.E. Mead// J Psychosom Res. 2012 Apr;72(4):305-310.
343. Duncan F. Fatigue after stroke: a systematic review of associations with impaired physical fitness/ F. Duncan, M.A. Kutlubaev, M.S. Dennis et al.// Int J Stroke. 2012 Feb;7(2):157-162.
344. Mead G.E. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis/G.M. Mead, C-F Hsieh, R Lee R et al.// Stroke. 2013;44:844-850.
345. Kutlubaev M.A. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies/M.A. Kutlubaev, M.L. Hackett// Int J Stroke. 2014 ;9:1026-1036

346. Wu S. Interventions for post-stroke fatigue /Wu S, Kutlubaev MA, Chun HYY et al// Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD007030. DOI: 10.1002/14651858.CD007030.pub3.
347. Кутлубаев М.А. Постинсультная усталость / М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110 (4 Прил. 2):60-66.
348. Kutlubaev M.A. CT and Clinical Predictors of Fatigue at One Month after Stroke /M.A. Kutlubaev, S.D. Shenkin, A.J. Farral et al.// Cerebrovasc Dis Extra 2013;3:26–34.
349. Саитгареева А.Р. Патологическая усталость в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Предварительные данные // А.Р. Саитгареева, М.А, Кутлубаев /76-ая Республиканская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины»: материалы конференции. Том 2. – Уфа. – 2011.- с. 99
350. Кутлубаев М.А. Апатия в остром периоде инсульта // М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева, А.Р. Саитгареева/ Материалы съезда X Всероссийского съезда неврологов с международным участием, Нижний Новгород 2012,102
351. Ахмадеева Л.Р. Боль, апатия, утомляемость и усталость у пациентов неврологического и терапевтического профиля в стационаре//Л.Р. Ахмадеева, М.А. Кутлубаев, Л.Р. Шамсиярова, А.Р. Ямалов/ Российский журнал боли. 2013. № 1 (36). С. 71.
352. Ахмадеева Л.Р. Постинсультный делирий у пожилых пациентов// М.А. Кутлубаев, Л.Ф. Бикбулатова, Л.Р. Ахмадеева/ Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114 (8):101-102.
353. Кутлубаев М.А. Использование 4А-теста для выявления постинсультного делирия у пожилых пациентов// М.А. Кутлубаев, Л.Ф. Бикбулатова, Л.Р. Ахмадеева/ Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114 (8):138-140.

354. Кутлубаев М.А. Преабилитация делирия в остром периоде инсульта// М.А. Кутлубаев, Л.Ф. Ахмадеева/ Неврология Сибири. 2015;1:130.
355. Ахмадеева Л.Р. Роль обучения в коррекции постинсультной усталости// Л.Р. Ахмадеева, М.А. Кутлубаев / Неврология Сибири. 2015;1:118.
356. Кутлубаев М.А. Посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с жизнеугрожающим заболеванием (на примере субарахноидального кровоизлияния) // М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева/Материалы Республиканской научно-практической конференции «Задачи и пути совершенствования психотерапевтической службы РБ в современных условиях». 2015;121-124.
357. Кутлубаев М.А. Инсульта как источник травматического стресса// М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева/ Неврология Сибири. 2015;2:137.
358. Ахмадеева Л. Р. Боль в клинической практике. [Л. Р. Ахмадеева, Э. Н. Ахмадеева, М.А. Кутлубаев и др.]; – Уфа, 2011. – 185 с.
359. Kutlubaev MA, Mead GE. Fatigue after stroke. In Godefroy O. ed. The Behavioral and Cognitive Neurology of Stroke. 2nd Ed. Cambridge University Press; 2013:375-386
360. Kutlubaev M.A. Letter by Kutlubaev and Mead regarding article, "Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke"//M.A. Kutlubaev, G.M. Mead/ Stroke. 2011 May;42(5):e377
361. Kutlubaev M.A. Association between post-stroke fatigue and biological factors: a systematic review//M.A. Kutlubaev, F. Duncan, G.E. Mead/ Cerebrovasc Dis 2011;31(suppl 2):1–322
362. Kutlubaev M. Apathy after stroke in Russian population: preliminary results// M.A. Kutlubaev, L.R. Akhmadeeva, A. Saitgareeva/ Eur J Neurol 2011; 18: Suppl 2: 380.
363. Kutlubaev M.A. Fatigue and related phenomena soon after stroke/ M.A. Kutlubaev, L.R. Akhmadeeva, A. Saitgareeva //Eur J Neurol 2012, 19 (Suppl. 1), 483

364. Duncan F. Post-stroke fatigue: is it associated with cortisol levels?/ F. Duncan, G.E. Mead, M.A. Kutlubaev et al.//*Cerebrovasc Dis* 2012; 33 (suppl 2); 874-875
365. Kutlubaev M.A. Comparative analysis of fatigue and fatigability in stroke survivors: a pilot study// M.A. Kutlubaev, L.R. Shafikova, I.M. Zaitov, L.R. Akhmadeeva/ *Eur J Neurol* 2012, 19 (Suppl. 1), 496
366. Kutlubaev M.A. One step closer to understanding poststroke fatigue//M.A. Kutlubaev, G.E. Mead/ *Neurology*. 2012;79(14):1414-1415.
367. Mead GE. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis// G.E. Mead, C.F. Hsieh, R Lee, M Kutlubaev et al./ *Sao Paulo Med J*. 2013; 131(3):208-209
368. Kutlubaev M.A. Fatigue after stroke – perspectives and future directions//M.A. Kutlubaev, G.E. Mead, A. Lerdal/ *Int J Stroke*. 2015; 10:280-281
369. Wu S. Interventions for post-stroke fatigue: systematic review and meta-analysis// S. Wu, M.A. Kutlubaev, H.Y. Chun et al./ *Int J Stroke*. 2015;10;S2;111

ПРИЛОЖЕНИЕ (ШКАЛЫ И ОПРОСНИКИ)

Шкала катастрофизации.

Когда я чувствую усталость:

1. Я постоянно беспокоюсь, разрешится ли когда-нибудь эта усталость
 2. Я чувствую, что я не могу продолжать что-то делать
 3. Это ужасно, и я думаю, что она никогда не разрешится
 4. Это страшно и это переполняет меня
 5. Я чувствую, что не могу больше ее терпеть
 6. Я пугаюсь, что она станет хуже
 7. Я продолжаю вспоминать другие эпизоды, когда я уставал
 8. Я с тревогой желаю, чтоб усталость ушла
 9. Я не могу не думать об усталости
 10. Я продолжаю думать о том, как болезненно чувство усталости
 11. Я продолжаю думать о том, как сильно я хочу, чтоб усталость ушла
 12. Нет ничего, такого, чтобы я мог бы сделать, для уменьшения усталости
 13. Я думаю о том, что что-то серьезное может случиться
- 0 – совсем нет, 1 – да, немного, 2 – да, в умеренной степени, 3 – да, в значительной степени, 4 – да, все время

ШКАЛА ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДЛЯ ПОЖИЛЫХ

№	Вопрос
1.	В течение последних 7 дней как часто Вы были вовлечены в сидячие виды активности (чтение, просмотр ТВ, рукоделие)?
1б.	В среднем сколько часов в день вы занимаетесь этими сидячими видами активности?
2.	В течение последних 7 дней как часто Вы выходили на прогулку из дома (со двора)? Например, для отдыха или зарядки, дорога на работу, выгул собаки, в магазин.
2а.	В среднем сколько часов в день Вы ходите пешком?
3.	В течение последних 7 дней как часто Вы занимались легкими видами спорта или активным отдыхом, таким как боулинг, гольф, игры, рыбалка с лодки или пирса и тому подобным?
3б.	В среднем сколько часов в день Вы занимались легкими видами спорта или активным отдыхом?
4.	В течение последних 7 дней как часто Вы занимались умеренными видами спорта или активным отдыхом, таким как парный теннис, бальные танцы, охота, катание на коньках, софтбол и тому подобным?
4б.	В среднем сколько часов в день Вы занимались умеренными видами спорта или активным отдыхом?
5.	В течение последних 7 дней как часто Вы занимались напряженными видами спорта или активным отдыхом, таким как бег на месте, катание на велосипеде, одиночный теннис, акробатический танец, катание на лыжах и тому подобным?
5б.	В среднем сколько часов в день Вы занимались напряженными видами спорта или активным отдыхом?
6.	В течение последних 7 дней как часто Вы делали упражнения для наращивания мышечной силы и выносливости, такие как подъем грузов,

	отжимания?
6б.	В среднем сколько часов в день Вы делали упражнения для наращивания мышечной силы и выносливости, такие как подъем грузов, отжимания, физкультура с грузами?
7.	В течение последних 7 дней Вы занимались легкой домашней работой, такой как протирание пыли, стирка, протирание посуды, глаженье?
8.	В течение последних 7 дней Вы занимались тяжелой домашней работой, такой как уборка пылесосом, натирание полов, мытье окон, колка дров?
9а.	В течение последних 7 дней Вы участвовали в ремонтных работах, таких как малярные работы, наклеивание обоев, работа с электрикой?
9б.	В течение последних 7 дней Вы делали работу во дворе, на придомовой территории, например, уборка снега или листьев, рубка дров?
9в.	В течение последних 7 дней Вы делали работу по саду?
9г.	В течение последних 7 дней Вы делали работу, связанную с уходом за ребенком, супругом, зависящим от Вас, или за другим взрослым человеком?
10.	В течение последних 7 дней Вы работали за плату или в качестве волонтера?
10.	Сколько часов в неделю вы работали за плату или в качестве волонтера?
10.	Какая из следующих категорий лучше всего описывает физические нагрузки, которые Вы испытываете, работая за плату или в качестве волонтера?

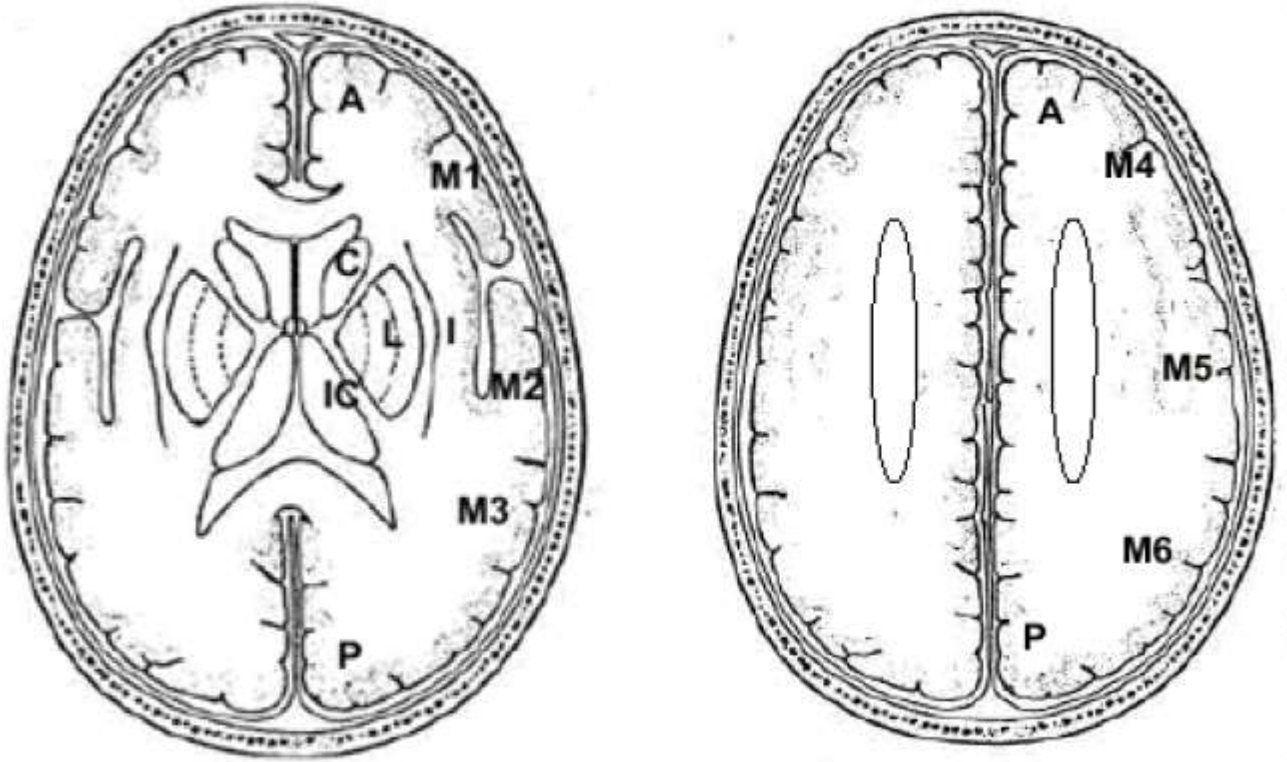
А. В основном сижу немного, работая руками (канцелярский работник, часовщик, водитель автобуса).

Б. Сижу или стою с некоторым количеством ходьбы (кассир, рабочий, выполняющий легкую работу).

В. Ходьба и работа с предметами массой до 20 кг (почтальон, официант, строитель).

Г. Ходьба и тяжелая ручная работа с предметами массой более 20 кг (лесоруб, каменщик, работник на ферме)

ШКАЛА РАННИХ КТ-ПРИЗНАКОВ ИНФАРКТА МОЗГА
ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT SCORE (ASPECTS)



Рабочий бланк МОСС-ОРИТ.

Признак 1: Острое начало и волнообразное течение	Оценка	Отметьте здесь, если признак присутствует
Отличается ли психический статус пациента от исходного? ИЛИ Отмечались ли у пациента волнообразные изменения психического статуса за последние 24 часа, подтвержденные колебаниями показателей по шкале седации (т.е. РШВС), шкале ком Глазго или предыдущей оценкой делирия?	Ответ на весь вопрос ДА →	<input type="checkbox"/>
Признак 2: Нарушения внимания		
Буквенный тест на внимание (Смотрите руководство на предмет альтернативного варианта с картинками) <i>Инструкция:</i> Скажите пациенту «Я прочитаю Вам серию из 10 букв. Каждый раз когда Вы услышите букву А – дайте мне знать сжимая мне руку» Прочитайте буквы из следующего списка букв нормальным тоном, с перерывом 3 секунды между каждой. Л А М П А А Л А Д Д И Н А Ошибкой считается, если пациент не сжимает руку на букву «А» и сжимает руку на любую другую букву кроме «А».	Число ошибок >2 →	<input type="checkbox"/>
Признак 3: Измененный уровень сознания		
Присутствует, если показатель по шкале РШВС отличен от «спокоен и бдителен» (ноль)	РШВС отличен от ноля →	<input type="checkbox"/>
Признак 4: Дезорганизованное мышление		
Ответы Да/Нет (Смотрите руководство на предмет альтернативного набора вопросов) 1. Камень будет держаться на воде? 2. Рыба живет в море? 3. Один килограмм весит больше двух? 4. Молотком можно забить гвоздь? Ошибкой считается, когда пациент неправильно отвечает на вопросы <u>Команда</u> Скажите пациенту: “Покажите столько же пальцев” (держите 2 пальца перед пациентом). “Теперь сделайте то же другой рукой” (Не повторяйте количество пальцев). *- если пациент не может двигать обеими руками для второй части команды попросите пациента: “Добавьте еще один палец” Ошибкой считается, если пациент не может выполнить всю команду.	Число ошибок в сумме >1 →	<input type="checkbox"/>
Итоговый результат МОСС-ОРИТ Присутствуют: признак 1 <u>плюс</u> 2 <u>и</u> 3 <u>или</u> 4 = результат положительный (делирий присутствует)	Отвечает критериям →	<input type="checkbox"/> МОСС-ОРИТ положительный (Делирий есть)
	Не отвечает критериям →	<input type="checkbox"/> МОСС-ОРИТ Отрицательный (Делирия нет)

РШВС – Ричмондская шкала возбуждения и седации

Ричмондская шкала возбуждения и седации (РШВС)

+4	Пациент агрессивен	Пациент агрессивен, возникают эпизоды выраженного психомоторного возбуждения, возможно нанесение физического ущерба медицинскому персоналу
+3	Выраженное возбуждение	Пациент агрессивен, удаляет катетеры, зонды, дренажи, трубки
+2	Возбуждение	Частая нецеленаправленная двигательная активность, «борьба» с респиратором при проведении ИВЛ
+1	Беспокойство	Пациент беспокоен, иногда испуган, но неагрессивен, а двигательная активность не имеет деструктивной направленности
0	Спокойствие и внимательность	
-1	Сонливость	Не достаточно внимателен, пробуждается на оклик отсроченно: открывает глаза, фиксирует взор более 10 секунд
-2	Легкая седация	Пробудим на оклик (открывает глаза, но фиксирует взор менее 10 секунд)
-3	Умеренная седация	Двигательная активность или открывание глаз в ответ на оклик без фиксации взора
-4	Глубокая седация	Нет реакции на оклик, но двигательная активность или открывание глаз на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители
-5	Отсутствие пробуждения	Нет реакции ни на оклик, ни на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители

Четырехфакторный скрининговый тест на когнитивные нарушения и делирий.

1. Ясность сознания

Сюда включаются пациенты с выраженным оглушением (тех, кого трудно пробудить или те, у кого отмечается очевидная сонливость во время осмотра) или с возбуждением/гиперактивностью. Наблюдайте за пациентом, если он спит, попытайтесь разбудить голосом или легким прикосновением к плечу. Попросите пациента назвать свое имя и адрес, чтобы было легче оценить ясность сознания.

- Норма (в ясном сознании, не возбужден во время осмотра) 0
- Немного сонлив в течение <10 сек после пробуждения, затем в норме 0
- Сознание явно изменено 4

2. Ориентировка

Возраст, дата рождения, место (название больницы), текущий год.

Без ошибок 0

1 ошибка 1

2 ошибки 2

3. Внимание

Попросите пациента: «Пожалуйста, назовите месяцы года в обратном порядке, начиная с декабря».

Месяцы года обратном
порядке

Называет 7 и более месяцев правильно – 0

Начинает, но правильно называет менее 7 месяцев/
или отказывается даже начинать перечисление - 1

Невозможно оценить (не может начать потому, что
в тяжелом состоянии, сонлив,
невнимателен) - 2.

4. Острое начало или волнообразное течение.

Имеются данные о значительных изменениях или флюктуации: уровня сознания, когнитивных функций, других психических функций (паранойя, галлюцинации), которые появились в течение последних 2 недель и присутствовали в течение последних 24 часов.

Нет 0

Да 4

Шкала оценки усталости

№	Вопрос	Никогда.....Всегда				
1	Меня беспокоит усталость.	1	2	3	4	5
2	Я очень быстро устаю.	1	2	3	4	5
3	Я не делаю много дел в течение дня.	1	2	3	4	5
4	У меня достаточно энергии для повседневной жизни.	1(5)	2(4)	3(3)	4(2)	5(1)
5	Я чувствую физическое истощение.	1	2	3	4	5
6	Мне трудно начать что-нибудь делать.	1	2	3	4	5
7	Мне трудно думать четко и ясно.	1	2	3	4	5
8	У меня нет никакого желания что-нибудь делать.	1	2	3	4	5
9	Я чувствую умственное истощение.	1	2	3	4	5
10	Когда я делаю что-нибудь, я могу довольно хорошо сконцентрироваться.	1(5)	2(4)	3(3)	4(2)	5(1)

Голландская шкала патологической утомляемости.

№	Вопрос	Нет	Немного	Да	Очень	Слишком
1	Для Вас утомительно пройти пешком 30 минут?	0	1	2	3	4
2	Для Вас утомительно подняться и спуститься по лестнице?	0	1	2	3	4
3	Для Вас утомительно пройти пешком 10 минут?	0	1	2	3	4
4	Для Вас утомительно принять душ стоя?	0	1	2	3	4
5	Для Вас утомительно сходить в магазин за покупками?	0	1	2	3	4
6	Для Вас утомительно убрать мусор в Вашем доме?	0	1	2	3	4
7	Для Вас утомительно пылесосить?	0	1	2	3	4
8	В целом для Вас утомительно навещать кого-нибудь?	0	1	2	3	4
9	Для Вас утомительно сходить на чей-нибудь день рождения?	0	1	2	3	4

Шкала оценки апатии

Вопросы	Вовсе нет	Слегка	Отчасти	В значительной степени
1. Вам интересно узнавать что-либо новое?				
2. У вас есть какие-либо интересы?				
3. Вас беспокоит ваше заболевание?				
4. Вы прилагаете много усилий для выполнения какой-либо деятельности?				
5. Вы всегда стараетесь найти себе занятие?				
6. Есть ли у вас планы и цели на будущее?				
7. Присуща ли вам целеустремленность?				
8. Есть ли у вас энергия на выполнение повседневной деятельности?				
9. Приходится ли кому-нибудь говорить вам, что делать, каждый день?				
10. Безразличны ли вы к окружающему?				
11. Вы беззаботно относитесь ко многим вещам?				
12. Нужно ли вас подталкивать, чтобы вы приступили к выполнению тех или иных действий?				
13. У вас нет ни ощущения счастья, ни печали, ваши ощущения представляют собой нечто среднее?				
14. Считаете ли вы себя апатичным(ой)?				

Примечание. Для вопросов 1-8 принята следующая система оценки: вовсе нет = 3 балла; слегка = 2 балла; отчасти = 1 балл, в значительной степени = 0 баллов.

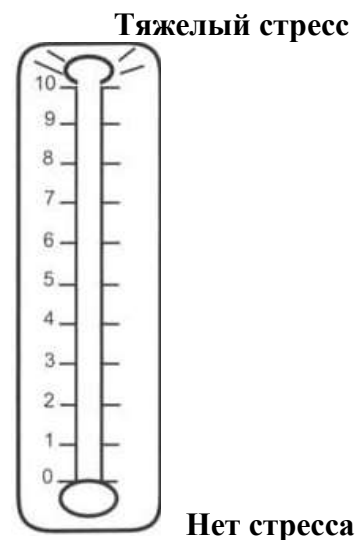
Для вопросов 9-14 принята следующая система оценки: вовсе нет = 0 баллов; слегка = 1 балл; отчасти = 2 балла; в значительной степени = 3 балла

Русскоязычная версия госпитального варианта инсультной афатической шкалы оценки депрессии – 10

Вопрос	Часто	Иногда	Редко	Никогда
1. Бывают ли у него/нее приступы громкого плача?	3	2	1	0
2. Бывают ли у него/нее беспокойные ночи?	3	2	1	0
3. Избегает ли он/она зрительного контакта во время разговора?	3	2	1	0
4. Может ли он/она неожиданно расплакаться?	3	2	1	0
5. Указывал ли он/она на то, что его/ее беспокоят боли?	3	2	1	0
6. Бывало ли так, что он/она начинает сердиться?	3	2	1	0
7. Отказывался ли он/она от участия в различных общественных мероприятиях?	3	2	1	0
8. Бывало ли, что он/она сидит без дела?	3	2	1	0
9. Находит ли он/она для себя занятия в течение дня?	3	2	1	0
10. Бывало ли, что он/она становился(ась) беспокойным(ой) и суетливым(ой)?	3	2	1	0

ТЕРМОМЕТР СТРЕССА

1. Обведите одну цифру от 0 (нуля) до 10 (десяти), которая лучшим образом описывает уровень стресса, который Вы испытывали в течение последней недели, включая сегодня.



2. Отметьте галочкой любой из следующих пунктов, если он был для Вас источником стресса в течение последней недели, включая сегодня.

Физические проблемы

- Внешний вид
- Умывание/помывка
- Дыхание
- Мочеиспускание/стул
- Еда/питье
- Усталость

Подвижность

- Боль
- Паралич
- Интимная сфера
- Кожные проблемы
- Проблемы со сном
- Проблемы со зрением

Практические проблемы

- Уход за ребенком
- Финансы
- Дела по дому
- Транспорт/вождение
- Работа/хобби

Когнитивные проблемы

- Внимание и концентрация
- Общение
- Спутанность
- Память
- Решение проблем

Взаимоотношения

- Отношения с членами семьи
- Отношения с друзьями
- Отношения с мед. персоналом/сотрудниками
- Обязанности в повседневной жизни

Эмоциональные проблемы

- Тревоги/волнение
- Страхи
- Депрессия
- Плач
- Смех
- Потеря интереса к обычным делам
- Злость
- Вина
- Отрицание

Духовная сфера

- Духовные проблемы
- Религиозные проблемы

Другие проблемы:

Краткая шкала оценки когнитивного статуса.

1. Ориентировка во времени: 0 – 5

Назовите дату (число, месяц, год, день недели)

2. Ориентировка в месте: 0 – 5

Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната)

3. Восприятие: 0 – 3

Повторите три слова: карандаш, дом, копейка

4. Концентрация внимания: 0 – 5

Серийный счет («от 100 отнять 7») - пять раз

Либо: Произнесите слово «земля» наоборот

5. Память 0 – 3

Припомните 3 слова (см. п. 3)

6. Речь 0 – 2

Называние (ручка и часы)

Повторите предложение: «Никаких если, и или но»

7. 3-этапная команда: 0 – 1

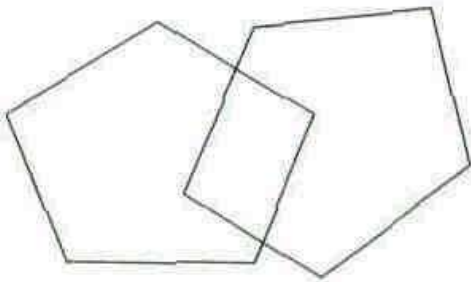
«Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»

8. Чтение: «Прочтите и выполните» 0 – 3

а) Закройте глаза

б) Напишите предложение

9. Срисуйте рисунок 0 – 3



ОБЩИЙ БАЛЛ: 0 – 30