

*На правах рукописи*

КУТЛУБАЕВ МАНСУР АМИРОВИЧ

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

14.01.11 – нервные болезни

14.01.06 – психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Уфа – 2016

**Работа выполнена** в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Ахмадеева Лейла Ринатовна**  
**Менделевич Владимир Давыдович**

**Официальные оппоненты:**

**Голубев Валерий Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Института профессионального образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Боголепова Анна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Александровский Юрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки России, лауреат Государственной премии СССР, руководитель отдела пограничной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита состоится** « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБНУ НЦН: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 001.006.01,  
кандидат медицинских наук

Елена Владимировна Гнедовская

## Общая характеристика работы

### Актуальность проблемы.

Церебральный инсульт является самой частой причиной инвалидизации и третьей по частоте причиной смерти в развитых странах (Верещагин Н.В., 2003, Nachinski V. Et al., 2010, Суслина З.А. и соавт., 2014). 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 (Гусев Е.И. и соавт., 2007).

Прогресс в лечении и реабилитации больных после инсульта позволил значительно снизить смертность, а также улучшить восстановление утраченных функций (Гусев Е.И. и соавт., 2007, Новикова Л.Б., 2012, Цукурова Л.А. и соавт., 2013, Горбачев В.И. и соавт., 2013). 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 (Шахпаронова Н.В. и соавт., 2007, Кадыков А.С. и соавт., 2009, Hackett M.L. et al., 2014). Их нередко обозначают как психоневрологические<sup>1</sup>, тем самым подчеркивая патогенетическую связь между развитием психических нарушений и органическим поражением головного мозга. 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, эмоционально-лабильные расстройства и другие) нарушения (Гусев Е.И. и соавт. 2001, Скворцова В.И. и соавт., 2009).

---

<sup>1</sup> - в отечественной и зарубежной литературе они также обозначаются как нервно-психические (Нодель М.Р., 2015) и нейропсихиатрические (Доброхотова Т.А., 2006, Hackett M.L. и соавт., 2014).

В остром периоде инсульта высока частота делирия (Carin-Levy G. et al., 2012; Shi Q. et al., 2012). Делирий представляет собой состояние острого помрачения 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 недостаточно (Непон Н., 2012). Делирий существенно ухудшает прогноз инсульта и увеличивает риск летального исхода (Oldenbeuving A.W. et al., 2011). 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 недостаточно 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 (Скворцова В.И. и соавт., 2009). Наиболее изученным из них является постинсультная депрессия (Robinson R.G. et al., 2010, Парфенов В.А., 2014, Гусев Е.И., Боголепова А.Н., 2014). Она развивается примерно у трети пациентов и оказывает выраженное негативное влияние на восстановление утраченных функций и качество жизни пациентов после инсульта. Многие вопросы патогенеза постинсультной депрессии дискуссионны. В частности, остается спорным вопрос о роли биологических (например, локализация очага инсульта, нейроиммунные нарушения) и психологических факторов в ее развитии (Carson A. et al., 2010; Robinson R.G., 2010). 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 (Hackett M.L. et al., 2014).

Значительно меньше изучены другие постинсультные некогнитивные психоневрологические расстройства, проявляющиеся расстройствами аффективного спектра, такие как патологическая усталость, апатия, тревожные расстройства, включая посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)<sup>2</sup>. Их частота может превышать таковую постинсультной депрессии (Hackett M.L. et al., 2014); они аналогично депрессии снижают качество жизни пациентов и ухудшают прогноз инсульта (Скворцова В.И. и соавт., 2009, Vickrey B.G. et al., 2014).

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 (Duncan F. et al., 2012). Клинически патологическая усталость 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, и психоневрологические расстройства часто оказываются его основным клиническим проявлением после завершения острого периода. В связи с этим раннее выявление и коррекция данных расстройств является

---

<sup>2</sup> - 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 после инсульта и других тяжелых заболеваний имеют свои уникальные черты, в связи с чем рационально выделить особую форму расстройства, ассоциированную с *внутренними* (соматогенными) травмирующими факторами (Vickrey B.G. et al., 2014, Edmonson D. et al., 2014).

исключительно важным аспектом реабилитации этой категории пациентов (Caeiro L. et al., 2011).

В настоящее время неясно место психоневрологических расстройств в клинической картине 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.

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

**Цель работы:** изучить структурно-динамические особенности и клиничко-лабораторно-нейровизуализационные 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 раннем восстановительном периоде инсульта.

3. Исследовать связь между характеристиками острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), его соматическими осложнениями, сопутствующими заболеваниями, лабораторно-инструментальными показателями и развитием психоневрологических расстройств в остром и раннем восстановительном периодах инсульта.
4. Оптимизировать патогенетическую классификацию патологической усталости 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 раннем восстановительном периоде 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 психопатологических расстройств 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 САК, и преимущественно психологические механизмы его развития у пациентов после 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 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. Доработана 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 реабилитации 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 и психопатологическими расстройствами, которые негативно потенцируют друг друга и усугубляют течение инсульта. Тяжесть неврологического дефицита коррелирует с развитием спутанности сознания - делирия в остром периоде и депрессией и патологической утомляемостью в раннем восстановительном периоде. Фоновые факторы (хроническое структурное поражение 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, клинко-психологическими, соматогенными факторами; апатия – с хроническим структурным поражением головного мозга, депрессия – с психологической реакцией на ограничение функциональных возможностей, ПТСР – 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, с участием врачей отделений неврологии и восстановительной медицины и ранней нейрореабилитации ГБУЗ Республиканская клиническая больница (РКБ) им. Г.Г. Куватова 20 мая 2015 года (протокол №9).

Основные положения работы доложены и обсуждены на 75 и 76 Республиканских научных конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2010, 2011), Республиканской научно-практической конференции «Задачи и пути совершенствования психотерапевтической службы РБ в современных условиях» (Уфа, 2015); 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), заседаниях Башкирского отделения 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, реабилитации и профилактики делирия, патологической усталости, апатии и депрессии внедрены в клиническую практику отделений

неврологии, а также восстановительной медицины и ранней нейрореабилитации ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, 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 и педагогики 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 Российской Федерации, 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.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось с 2009 по 2015 годы на базе отделений неврологии и восстановительной медицины и ранней нейрореабилитации ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова (г. Уфа). Исследование условно было разделено на 4 этапа (табл. 1),

всего было обследовано 642 пациента в остром и восстановительном периодах инсульта (338 мужчин и 304 женщины).

Таблица 1.

**Основные этапы исследования.**

<b>Этап</b>	<b>Цель</b>	<b>Методы</b>
<b>I этап</b>	Исследование частоты и коррелятов делирия в остром периоде инсульта.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клиническая (DSM-IV) и психометрическая диагностика делирия,</li> <li>- Сбор анамнестических данных,</li> <li>- Оценка неврологической симптоматики (NIHSS, mRs, рефлекс орального автоматизма),</li> <li>- Оценка лабораторных маркеров воспаления и нарушений метаболизма,</li> <li>- Оценка острых (шкала ASPECTS) и хронических структурных изменений головного мозга по данным КТ.</li> </ul>
<b>II этап</b>	Исследование частоты и коррелятов депрессии, патологической усталости, апатии, ПТСР в раннем восстановительном периоде инсульта <sup>3</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клиническая (DSM-IV) и психометрическая диагностика психических расстройств,</li> <li>- Оценка неврологической симптоматики (NIHSS, mRs) и болей по ВАШ,</li> <li>- Оценка физической активности до инсульта по PASE,</li> <li>- Оценки копинг-стратегий по тесту Э. Хайма, оценка катастрофизации по одноименной шкале,</li> <li>- Исследование когнитивных функций по MoCA,</li> <li>- Оценка лабораторных маркеров воспаления и метаболических нарушений,</li> <li>- Оценка острых и хронических структурных изменений головного мозга по данным КТ.</li> </ul>
<b>III этап</b>	Перевод, адаптация и оценка диагностических инструментов.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Шкалы МОСС-ОРИТ, 4-АТ, ШОУ, ШОА, ГШОУ, ИАШОД-10.</li> <li>- Сравнительный анализ шкал MoCA, MMSE, теста рисования часов в оценке причин патологической утомляемости.</li> </ul>
<b>IV этап</b>	Исследование методов профилактики делирия и реабилитации при патологической усталости.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Программа профилактики делирия в остром периоде инсульта</li> <li>- Обучение в реабилитации пациентов с патологической усталостью в раннем восстановительном периоде инсульта</li> </ul>

При наборе пациентов единым критерием исключения на всех этапах было наличие хронических психических расстройств (шизофрения, биполярное расстройство, деменция и прочие) в анамнезе. Пациенты с нарушениями сознания исключались на II этапе работы. В основную группу также не включались пациенты с субарахноидальными/субдуральными кровоизлияниями без формирования

<sup>3</sup> - отдельно исследовалась депрессия у пациентов с афазией и психические расстройства после САК.

внутричерепной гематомы, но на II этапе работы пациенты с САК включались в отдельную подгруппу.

У всех пациентов регистрировались характеристики инсульта (тип, подтип по классификации TOAST (Adams H.P. et al, 1993), сосудистая система, повторность). Выраженность неврологического дефицита оценивалась по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) (Brott T., Adams H.P., 1989), уровень функциональных возможностей – по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) (Bonita R., Beaglehole R., 1988). О выраженности когнитивных нарушений судили по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA) (Nasreddine Z.S. et al., 1996). Диагноз церебрального инсульта устанавливался в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения и подтверждался методами нейровизуализации.

**На этапе I** исследовались клинические и лабораторно-инструментальные характеристики и их связь с развитием делирия у пациентов в остром периоде инсульта. Набирались те, кто поступал в стационар в течение первых трех суток с начала заболевания: I группа - 96 пациентов (без возрастных ограничений) и II группа - 73 пациента (старше 65 лет). У пациентов оценивался неврологический статус с акцентом на особенностях симптомов очагового поражения головного мозга и рефлексах орального автоматизма, а также степень нарушений функциональных возможностей. Пациенты обследовались на предмет развития делирия дважды, с промежутком около 12 часов. Диагноз делирия устанавливался в соответствии с критериями Руководства по диагностике и статистике психических расстройств IV пересмотра (DSM-IV). У пациентов регистрировалось наличие соматических осложнений, потребность в мочевом катетере, а также данные анамнеза (наличие хронических болезней, злоупотребление алкоголем). Оценивались данные компьютерной томографии (КТ) головного мозга на предмет наличия острых (по шкале

ранних КТ-признаков инфаркта мозга ASPECTS (Barber P.A. et al., 2000)) и хронических структурных изменений (выраженность поражения белого вещества (лейкоареоза) в передних и задних отделах головного мозга и корковой и центральной церебральной атрофии), а также результаты клинического и биохимического исследований крови.

**На II этапе исследования**, посвященном некогнитивным психоневрологическим расстройствам после инсульта (патологическая усталость, апатия, депрессия), в работу включались пациенты через 4 недели (+/- 1 неделя) после инсульта (n=227 человек), при исследовании ПТСР – через 1-6 месяцев после инсульта (n=93). Отдельно исследовались пациенты через 1-6 месяцев после САК (n=48). При изучении постинсультной депрессии у пациентов с афазией, в работу включались пациенты с тяжелыми и среднетяжелыми нарушениями речи, препятствующими продуктивному контакту (n=48).

У пациентов оценивался неврологический и когнитивный дефицит, степень функциональных ограничений. Для выявления патологической усталости использовалось клиническое определение (проводилось структурированное интервью), для оценки ее тяжести – Шкала оценки усталости (ШОУ) (Mead G. et al., 2007). Для оценки апатии использовались диагностические критерии, предложенные R.S. Marin в редакции S. Starkstein и Шкала оценки апатии (ШОА) (Starkstein S.E. et al., 1993). Депрессия диагностировалась с помощью критериев DSM-IV, выраженность симптомов депрессии оценивалась по подшкале депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) (Zigmond A., 1983). Дополнительно оценивались тревога по соответствующей подшкале HADS и дневная сонливость по Шкале Erworth (Johns M.W., 1991). Регистрировалось наличие болей в течение последней недели и ее средняя выраженность за этот период, которая оценивалась по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Катастрофизация патологической усталости оценивалась с

помощью модифицированного опросника катастрофизации боли. Для оценки базовой физической активности больного до инсульта использовался опросник «Шкала физической активности для пожилых» (PASE) (Washburn R. A., et al., 1993). Оценивалась также выраженность усталости в течение 4 недель до инсульта по 10-балльной ВАШ.

Выраженность симптомов посттравматического стресса оценивалась с помощью Шкалы оценки влияния травматического события (ШОВТС), которая состояла из 3 подшкал: «Вторжение», «Избегание» и «Физиологическая возбудимость» (Horowitz M. J. et al., 1979). Пациенты с показателем по ШОВТС более 30 баллов также проходили структурированное клиническое интервью для диагностики ПТСР по критериям DSM-IV. Особенности сна в данной подгруппе оценивались по Питтсбургскому опроснику для определения индекса качества сна (PSQI), качество жизни – по опроснику EuroQL-5D (Амирджанова В.Н., Эрдес Ш.Ф., 2007). Стратегии преодоления стресса оценивались по результатам теста Э. Хайма (Heim E. et al., 1991).

Оценка внимания проводилась в подгруппе пациентов 30 человек без выраженного неврологического дефицита. Для оценки внимания использовался компьютерный тест нейрональных сетей внимания (Attentional Network Test – ANT). С помощью этой методики оценивались бдительность, ориентировка, исполнительный контроль, точность и время реакции (Fan J., Posner M., 2004).

Патологическая утомляемость оценивалась с помощью опросника «Голландская шкала оценки утомляемости» (Tiesinga L.G. et al., 2004). Вместе с тем объективно когнитивная утомляемость оценивалась по результатам пробы Шульте (Глозман Ж.М., 2012), а физическая – с помощью пробы с ходьбой на 10 м (Doggan A. et al, 2011). Субъективное ощущение усталости по ВАШ оценивалось утром, в течение часа после пробуждения, и вечером, в течение часа перед отходом ко сну. Вычислялась также разница между выраженностью усталости вечером и утром.

На сканах КТ головного мозга оценивались такие показатели, как объем очага ишемии в системе средней мозговой артерии по шкале ASPECTS, наличие хронических гиподенсивных очагов, а также выраженность лейкоареоза и церебральной атрофии. Дополнительно, на меньшей подгруппе пациентов (n=120), проводилась более детальная оценка лейкоареоза и атрофии по долям головного мозга, в мозжечке и стволе. Регистрировались данные биохимического и клинического исследования крови, концентрация С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов G и M, кортизола слюны утром и вечером.

**На III этапе работы** исследовались психометрические свойства переведенных и адаптированных нами диагностических шкал МОСС-ОРИТ (Ely E.W. et al., 2001), 4-АТ (Bellelli G. et al., 2014), ШОУ, ГШОУ, ИАШОД-10 (Leeds L. et al., 2004), а также ранее переведенной ШОА. Был проведен сравнительный анализ пригодности Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) (Folstein M., 1975), MoCA и теста рисования часов, для оценки когнитивных нарушений, как причины патологической утомляемости после инсульта.

**На IV этапе исследования** оценивалась эффективность разработанных нами программы профилактики делирия и обучения в реабилитации пациентов с патологической усталостью после инсульта. В открытое сравнительное исследование эффективности профилактики делирия после инсульта было включено 114 человек. В основной группе пациенты получали уход, направленный на предотвращения развития делирия в остром периоде инсульта. В группу сравнения вошли пациенты, которые, проходили лечение в палате интенсивной терапии полугодом ранее, до внедрения названных подходов.

При исследовании эффективности программы обучения при патологической усталости после инсульта в работу включались пациенты с показателями по ШОУ 22 балла и более (68 человек). Исследование имело дизайн рандомизированного

контролируемого испытания. Проводилась простая рандомизация с использованием таблиц случайных чисел. В основной группе в дополнение к стандартной реабилитации проводилось обучение о природе инсульта и его проявлениях, включая патологическую усталость (3 занятия в группах по 2-3 человека по 30-40 минут).

**Статистическая обработка** проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Бинарные данные сравнивались с помощью параметра хи-квадрат или теста Крускала-Уоллеса, категориальные данные сравнивались с помощью теста Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи между различными параметрами проводился корреляционный анализ Спирмена. С целью выявления независимых предикторов развития и тяжести делирия, патологической усталости, апатии, депрессии, ПТСР после инсульта был проведен мультивариантный логистический и линейный регрессионный анализ.

Диагностическая ценность шкал оценивалась с помощью таких параметров, как специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, отношение правдоподобия отрицательного/положительного результата; проводился ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC). Психометрические свойства теста оценивались по его внутренней согласованности - альфе Кронбаха. Для сравнения показателей двух групп - до и после вмешательства использовался тест Вилкоксона. Статистически значимой считалась разница при  $p < 0,05$ .

**Этический аспект:** 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 получалось от ближайших родственников. Работа была одобрена локальным этическим комитетом БашГМУ (протокол № 25 от 2009 г).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

Основу клинической картины инсульта составляет сочетание очаговых и общемозговых неврологических, а также психопатологических расстройств. 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) снижает его компенсаторные возможности и в остром периоде инсульта предрасполагают к развитию делирия, а в раннем восстановительном периоде – к снижению мотивации, спонтанности и развитию 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 и депрессии после инсульта.

### ***Особенности делирия в остром периоде инсульта***

В основной группе (n=96) у большинства пациентов отмечались ишемические инсульты, тяжесть которых варьировала от 1 до 20 баллов, медиана показателя

NIHSS составила 8 баллов (средняя степень тяжести). Ограничение функциональных возможностей также варьировало в широких пределах, медиана показателя по mRS составила 3 балла (умеренная степень). Около 20% инсультов были повторными. В данной выборке незначительно преобладали пациенты с инсультами в каротидных системах.

Симптомы делирия по критериям DSM-IV наблюдались у 22 из 96 пациентов (23%); из них у 13 человек (59 %) делирий был гиперактивным, у 9 (41%) – гипоактивным. У 14 (14,6%) отмечались 3 из 4 критериев DSM-IV, то есть наблюдался так называемый субделирий – состояние повышенного риска развития делирия в ближайшем будущем. Среди пожилых пациентов делирий наблюдался у 33 (45%) из 73 пациентов. Субделирий наблюдался у 9 пациентов (12%).

В основной выборке развитие делирия было связано с пожилым возрастом, более выраженным неврологическим дефицитом и низким уровнем функциональных возможностей. У пациентов с делирием наблюдались более выраженные атрофия и лейкоареоз по результатам КТ головного мозга. У пациентов с делирием чаще вызывался хоботковый рефлекс, чаще наблюдалась лихорадка и был установлен мочевого катетер (табл.2). Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что основным фактором, связанным с развитием делирия, был лейкоареоз ( $\beta=1,238$ ;  $p=0,015$ ), фактором с пограничной статистической значимостью была лихорадка ( $\beta=1,17$ ;  $p=0,071$ ). Данная модель объясняла 26% вариабельности делирия в остром периоде инсульта.

В группе пожилых пациентов также преобладали ишемические инсульты, тяжесть их была более выраженной – в среднем 10 баллов по NIHSS. Степень функциональных ограничений в среднем соответствовала 4 балла (выраженная степень). Чаще встречались ОНМК в правой каротидной системе. Медиана возраста составила 74 года (в основной группе – 70 лет).

Таблица 2.

## Сравнительный анализ различных параметров у пациентов с делирием и без него.

Параметры	Пациенты без делирия	Пациенты с делирием	P
Пол (м/ж)	42/32	8/14	0,144
Возраст, лет	66,08±10,4	74,2±7,4	<b>0,001</b>
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	7 (4-11)	12 (6-16)	<b>0,023</b>
Функциональные возможности по mRS, баллы	3 (2-4)	4 (3-4)	<b>0,053</b>
Система инсульта, % †	24/32,3/20,7	11,5/9,4/2,1	0,129
<b>Лабораторные показатели крови</b>			
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
Аланинаминотрансфераза, ед/л	30 (22,75-39)	33,05 (25-40,5)	0,207
Аспартатаминотрансфераза, 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 (5,9-8,8025)	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
<b>КТ-признаки</b>			
Атрофия в целом*	61 (82%)	20 (91%)	0,182
Кортикальная атрофия	1 (1-2)	2 (1-2)	<b>0,051</b>
Центральная атрофия	1 (0-1)	1 (1-2)	<b>0,031</b>
Лейкоареоз в целом*	41 (55%)	16 (72%)	0,216
Передний лейкоареоз	1 (0-1)	1 (0-1)	<b>0,05</b>
Задний лейкоареоз	0 (0-1)	1 (0-1,5)	<b>0,01</b>
<b>Рефлексы орального автоматизма</b>			
Хватательный (%)	3 (4,1)	2 (9,1)	0,322
Назолабиальный (%)	8 (10,8)	1 (4,5)	0,679
Хоботковый (%)	24 (32,4)	13 (59,1)	<b>0,044</b>
Ладонно-подбородочный (%)	15 (20,3)	8 (36,4)	0,156
<b>Осложнения и сопутствующие заболевания</b>			
Лихорадка (%)	12 (16,2)	10 (45,5)	<b>0,008</b>
Мочевой катетер (%)	8 (10,8)	8 (36,4)	<b>0,009</b>
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

† - правая каротидная/левая каротидная/вертебробазилярная системы

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда.

Сравнительный анализ данных, полученных в группе пожилых, дал аналогичные результаты. Дополнительно развитие делирия в этой группе было связано с

повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня аланинаминотрансферазы (в последнем случае – в пределах нормальных значений), развитием пневмонии, а также с наличием ишемической болезни сердца с инфарктом миокарда в анамнезе.

Логистический регрессионный анализ данных группы пожилых пациентов показал, что развитие делирия было связано с тяжестью инсульта по NIHSS ( $\beta=0,157;p=0,035$ ), выраженностью лейкоареоза по КТ головного мозга ( $\beta=1,292;p=0,053$ ) и повышением СОЭ ( $\beta=0,157;p=0,035$ ). Предиктором с пограничной статистической значимостью оказалась потребность в мочевом катетере ( $\beta=1,019;p=0,056$ ). Данная модель объяснила 48% вариабельности делирия после инсульта у пожилых.

Таким образом, делирий наблюдается у значительного числа пациентов в остром периоде инсульта. Наиболее высок риск развития делирия у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом, вне зависимости от типа и подтипа инсульта. Дополнительными отягощающими факторами в плане развития делирия в остром периоде инсульта являются наличие хронических изменений головного мозга и развитие инфекционно-воспалительных осложнений. Исходя из полученных данных, делирий можно рассматривать как неспецифическое проявление временной декомпенсации церебральных функций, связанное с ОНМК на фоне хронических изменений головного мозга и соматических расстройств.

***Особенности некогнитивных психоневрологических расстройства в раннем  
восстановительном периоде инсульта***

В основной группе пациентов (n=227) преобладали ишемические инсульты (85%). Тяжесть неврологического дефицита варьировала от 0 до 12 баллов по NIHSS, медиана составила 2 балла (легкая степень). Медиана показателя по mRs также соответствовала легкой степени. Распределение инсультов по сосудистым системам было относительно равномерным: примерно по 36% в каротидных и 28% – в вертебробазилярной системе

(ВБС). У 15% пациентов отмечались повторные инсульты. Когнитивные функции были снижены умеренно (медиана - 23 балла по MoCA).

Патологическая усталость, как персистирующее состояние нервно-психической слабости, была диагностирована по клиническому определению у 106 (46,7%) из 227 пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта. Симптомы патологической усталости по ШОУ ( $\geq 22$ ) наблюдались у 135 (59,5%) из 227 человек. У 58 пациентов с симптомами патологической усталости также отмечались симптомы депрессии. Случаи сочетания депрессивных 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. Последняя выявлялась у 98% пациентов с апатией, но апатия встречалась 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 эмоционального и когнитивного компонентов. Её частота, по критериям R.S. Marin в модификации S. Starkstein, составила 19,4% (44 человека). По ШОА ( $\geq 14$ ) частота апатии составила 22,9% (52 человека). Из них у 30 пациентов имели место симптомы депрессии по HADS – в таких случаях речь шла об динамической или апатической депрессии. Изолированная апатия без признаков депрессии наблюдалась у 22 (9,7%) пациентов. По критериям DSM-IV депрессия наблюдалась у 49 (27,4%) пациентов, по шкале HADS- у 71 (45,4%) пациента.

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 одного месяца. Инсульты в большинстве случаев развиваются остро, относятся к жизнеугрожающим заболеваниям, а их симптомы не поддаются контролю. Последствия инсульта могут представлять собой внутренний источник травматического стресса. По ШОВТС симптомы посттравматического стресса отмечались у 33 (35,5%) из 93 человек, у 18 (19 %) пациентов диагноз был подтвержден по критериям DSM-IV.

***Корреляции некогнитивных психоневрологических расстройств в раннем  
восстановительном периоде инсульта***

По результатам сравнительного анализа патологическая усталость, апатия и депрессия были связаны между собой и с выраженностью тревоги по HADSи дневной сонливости по шкале Epworth. Все три феномена также были связаны с выраженностью степени инвалидизации по  $mRs$ . Дополнительно патологическая усталость была связана с женским полом и вовлечением ВБС; апатия была связана с выраженностью усталости до инсульта и переднего лейкоареоза по КТ головного мозга; а депрессия - с выраженностью неврологического дефицита по NIHSS (табл. 3). Связи между развитием психоневрологических расстройств и типом/подтипом, а также латеритизацией инсульта и объемом очага ишемии выявлено не было.

По данным корреляционного анализа отмечалась прямая связь между тяжестью патологической усталости по ШОУ, апатии по ШОА и депрессии по HADS ( $r=0,2-0,6$ ;  $p=0,0001$ ). Выраженность всех трех клинических феноменов была слабо и прямо

связана с выраженностью функциональных ограничений по шкале mRs - в большей степени для депрессии ( $r=0,3$ ;  $p=0,0001$ ), в меньшей – для апатии ( $r=0,15$ ;  $p=0,03$ ) и патологической усталости ( $r=0,2$ ;  $p=0,003$ ). В одинаковой степени выраженность всех трех феноменов была связана с выраженностью дневной сонливости ( $r=0,3$ ;  $p=0,0001$ ). Тяжесть неврологического дефицита по NIHSS коррелировала только с выраженностью депрессии ( $r=0,3$ ;  $p=0,0001$ ). Выраженность апатии была прямо слабо связана с возрастом пациентов ( $r=0,2$ ;  $p=0,001$ ) и выраженностью патологической усталости до инсульта ( $r=0,2$ ;  $p=0,001$ ). Выраженность переднего и заднего лейкоареоза, а также корковой и центральной церебральной атрофии по КТ была слабо и прямо связана с выраженностью апатии ( $r=0,1-0,2$ ;  $p=0,05$ ). Эти данные были подтверждены данными магнитно-резонансной томографии в небольшой подгруппе пациентов ( $n=53$ ).

Степень когнитивного дефицита по MoCA (общий балл и показатели по категориям Исполнительные и зрительно-конструктивные навыки, Называние, Память, Внимание, Восприятие, Абстракция, Ориентация) не была связана ни с одним из феноменов, что указывает на их самостоятельность в клинической картине инсульта. Однако, в подгруппе пациентов без неврологического дефицита, была выявлена достоверная связь между показателем по ШОУ и нарушением внимания по MoCA ( $r=0,32$ ;  $p=0,013$ ).

По результатам логистического регрессионного анализа развитие патологической усталости было связано с женским полом ( $\beta=1,098$ ;  $p=0,001$ ) и уровнем депрессии по HADS ( $\beta=0,304$ ;  $p=0,0001$ ), а также вовлечением ВБС ( $\beta=0,542$ ;  $p=0,007$ ). Модель объясняла 36% ( $R^2=0,36$ ) вариабельности развития патологической усталости после инсульта. По данным линейного регрессионного анализа выраженность патологической усталости по ШОУ была связана с принадлежностью к женскому полу ( $\beta=3,04$ ;  $p<0,0001$ ) и тяжестью симптомов депрессии по HADS ( $\beta=1,15$ ;  $p<0,0001$ ). Модель объясняла 29% ( $R^2=0,29$ ) вариабельности тяжести патологической усталости после инсульта.

## Результаты сравнительного анализа пациентов в группах с патологической усталостью, апатией и депрессией после инсульта и без них.

	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 (%)	<b>76/59(56/44)</b>	<b>64/28 (70/30)</b>	<b>0,050</b>	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(%) (пр./лев. каротидный/ВБ)	<b>41/49/45 (30/36/34)</b>	<b>42/31/19 (46/34/20)</b>	<b>0,035</b>	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	<b>2 (1-4)</b>	<b>1 (0-3)</b>	<b>0,001</b>
Инвалидизация по mRs	<b>1(0-2)</b>	<b>1(0-1)</b>	<b>0,005</b>	1 (0-2)	1 (0-2)	0,647	<b>1 (1-2)</b>	<b>1 (0-1,75)</b>	<b>0,001</b>
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
Патол. усталость (%)	<b>105 (78)</b>	<b>1 (1)</b>	<b>0,000</b>	<b>43 (83)</b>	<b>63 (36)</b>	<b>0,000</b>	<b>53 (75)</b>	<b>53 (34)</b>	<b>0,000</b>
Патологическая усталость по ШОУ	<b>29 (26-34)</b>	<b>16 (13-19)</b>	<b>0,000</b>	<b>64 (53,5-72)</b>	<b>33 (28-36)</b>	<b>0,000</b>	<b>30 (23-35)</b>	<b>21,5 (15-28)</b>	<b>0,000</b>
Апатия по критериям	<b>42 (31)</b>	<b>2 (2)</b>	<b>0,000</b>	<b>38 (73)</b>	<b>6 (3)</b>	<b>0,000</b>	<b>25 (35)</b>	<b>19 (12)</b>	<b>0,000</b>
Апатия по ШОА	<b>11 (5-16)</b>	<b>5(3-8)</b>	<b>0,000</b>	<b>17 (15-19)</b>	<b>5 (3-9)</b>	<b>0,000</b>	<b>11 (6-17)</b>	<b>6 (3-10,75)</b>	<b>0,000</b>
Депрессия по DSM-IV	<b>40 (29,5)</b>	<b>9 (10)</b>	<b>0,000</b>	<b>21 (40)</b>	<b>28 (16)</b>	<b>0,000</b>	<b>46 (65)</b>	<b>3 (2)</b>	<b>0,000</b>
Депрессия по HADS-D	<b>5 (3,5-8)</b>	<b>3 (1-4)</b>	<b>0,000</b>	<b>8 (4-9,75)</b>	<b>4 (2-7)</b>	<b>0,000</b>	<b>9 (8-11)</b>	<b>3 (1-4)</b>	<b>0,000</b>
Тревога по HADS-A	<b>7 (4-9)</b>	<b>5 (2-8)</b>	<b>0,008</b>	<b>7 (4-9)</b>	<b>5 (3-8)</b>	<b>0,002</b>	<b>7 (3-9)</b>	<b>5 (3-8)</b>	<b>0,000</b>
Дневная сонливость	<b>7 (4-11)</b>	<b>5 (3-7)</b>	<b>0,001</b>	<b>8 (5-11,75)</b>	<b>5 (4-8)</b>	<b>0,000</b>	<b>7 (5-13)</b>	<b>5 (3-8)</b>	<b>0,000</b>
Усталость до инсульта, балл	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	<b>1 (1-2)</b>	<b>1 (0-2)</b>	<b>0,050</b>	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

Развитие апатии было связано с выраженностью симптомов депрессии ( $\beta=0,2$ ;  $p=0,035$ ) и степенью ограничения функциональных возможностей по mRs ( $\beta=0,36$ ;  $p=0,0001$ ),  $R^2=20,6\%$ . Тяжесть апатии была связана с выраженностью симптомов депрессии ( $\beta=0,5$ ;  $p=0,0001$ ), переднего лейкоареоза ( $\beta=1,3$ ;  $p=0,001$ ) и выраженностью усталости до инсульта ( $\beta=0,4$ ;  $p=0,008$ ),  $R^2=20,6\%$ , по данным линейного регрессионного анализа.

Развитие депрессии после инсульта было обусловлено выраженностью неврологического дефицита по NIHSS ( $\beta=0,169$ ;  $p=0,032$ ) и патологической усталости по ШОУ ( $\beta=0,125$ ;  $p=0,0001$ ),  $R^2 = 27\%$ . Линейный регрессионный анализ показал, что тяжесть депрессии обусловлена также неврологическим дефицитом по NIHSS ( $\beta=0,73$ ;  $p=0,0001$ ) и выраженностью патологической усталости по ШОУ ( $\beta=0,213$ ;  $p=0,0001$ ),  $R^2 = 30,6\%$ . Замена патологической усталости апатией не изменила результат анализа.

В отдельной подгруппе пациентов ( $n=120$ ) был проведен более детальный анализ связи между некогнитивными психоневрологическими расстройствами и выраженностью лейкоареоза и церебральной атрофии в различных областях головного мозга, лабораторными данными, болевыми синдромами, некомпенсированной соматической патологией, базовым уровнем физической активности до инсульта и уровнем катастрофизации усталости. Патологическая усталость и депрессия после инсульта не были связаны с выраженностью лейкоареоза и церебральной атрофии, а также наличием хронических гиподенсивных очагов по КТ. У пациентов с хроническими гиподенсивными очагами чаще наблюдалась апатия. Выраженность апатии была слабо прямо связана с выраженностью лейкоареоза в лобных и теменных долях по КТ головного мозга ( $r=0,2$ ;  $p=0,05$ ).

Уровень С-реактивного белка был выше у пациентов с патологической усталостью (4 (2,25-6) и 5 (4-7);  $p=0,027$ ). Другие лабораторные параметры, включая уровень кортизола слюны, не различались в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов психоневрологических нарушений.

У пациентов с патологической усталостью после инсульта чаще наблюдались боли в верхних конечностях (39/37 и 33/11;  $p=0,008$ ), и в спине (32/4 и 26/18;  $p=0,054$ ). Выраженность боли в руке была выше у пациентов с патологической усталостью (5 (4-6) и 4 (3-4);  $p=0,022$ ). Отмечалась слабая прямая достоверная корреляция между выраженностью боли в конечностях и тяжестью патологической усталости ( $r=0,2-0,3$ ;  $p<0,05$ ). У пациентов с депрессией чаще отмечались головные боли напряжения (29/22 и 61/8;  $p=0,0001$ ), их выраженность прямо коррелировала с уровнем депрессии ( $r=0,267$ ;  $p=0,003$ ).

Выраженность катастрофизации усталости не отличалась в группах с некогнитивными психоневрологическими расстройствами и без них. Однако тяжесть патологической усталости прямо слабо коррелировала с уровнем катастрофизации усталости, а также с выраженностью ее компонентов: постоянными размышлениями и преувеличением ( $r=0,2$ ;  $p<0,05$ ), но не с выраженностью беспомощности.

У пациентов с острыми и некомпенсированными хроническими соматическими заболеваниями (неконтролируемая артериальная гипертензия, прогрессирующая стенокардия, анемии, хроническая почечная недостаточность и другие) выраженность симптомов патологической усталости была значительно выше, чем в группе без таковых: 29 (19,25-33,23) и 23 (18,80-27) балла по ШОУ соответственно,  $p=0,027$ . Сравнительный анализ выраженности патологической усталости у пациентов, принимавших и не принимавших центральные миорелаксанты, не выявил различий (23 (19-29,75) и 24 (18-28)  $p=0,660$ ). Однако, это не исключает роль определенных лекарственных средств в развитии некоторых случаев патологической усталости после инсульта.

Уровень физической активности до инсульта по PASE был ниже у пациентов с патологической усталостью после инсульта (107 (77-158) и 78 (51,75-135,75),  $p=0,009$ ). Отмечалась умеренно слабая обратная достоверная корреляция между показателем по

PASE и уровнем патологической усталости по ШОУ и депрессии по HADS ( $r=0,3-0,4$ ;  $p<0,05$ ).

По результатам логистического регрессионного анализа факторами, предрасполагающими к развитию патологической усталости после инсульта, оказались: инсульт в ВБС, выраженность депрессии по HADS, наличие болевого синдрома в руке и низкий базовый уровень физической активности по PASE (табл. 4). Те же факторы обусловили тяжесть патологической усталости по результатам линейного регрессионного анализа.

*Таблица 4.*

**Факторы, предрасполагающие к развитию патологической усталости по результатам логистического регрессионного анализа**

Параметр	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Пол	0,470	0,548	0,392
Возраст	-0,036	0,024	0,965
Инсульт в ВБС	<b>2,052</b>	<b>0,728</b>	<b>0,005</b>
Инвалидизация по mRs	0,111	0,214	0,606
Депрессия по HADS	<b>0,165</b>	<b>0,073</b>	<b>0,024</b>
Боль в руке	<b>1,523</b>	<b>0,589</b>	<b>0,010</b>
Катастрофизация	0,008	0,025	0,738
Физическая активность до инсульта	<b>-0,008</b>	<b>0,004</b>	<b>0,053</b>
Константа	1,360	2,014	0,499

В связи с отсутствием связи между психоневрологическими расстройствами и когнитивными нарушениями по скрининговой шкале MoCA было проведено более детальное исследование внимания в небольшой подгруппе пациентов ( $n=30$ ). Сравнительный анализ основных показателей внимания по ANT пациентов с симптомами депрессии и без них продемонстрировал, что у пациентов с депрессией было достоверно ( $p=0,011$ ) больше среднее время реакции - 956 (814-1014) и 468 (667-815) мс соответственно. Статистически достоверных различий в показателях, отражающих состояние таких форм внимания, как бдительность, ориентировка и

исполнительный контроль выявлено не было. Корреляционный анализ выявил достоверную прямую связь между выраженностью депрессии, патологической усталости и временем реакции по ANT ( $r=0,4;p=0,05$ ).

Учитывая принципиальные различия между феноменами патологической усталости и утомляемости при таких заболеваниях нервной системы, как болезнь Паркинсона, миастения, рассеянный склероз (Kluger V.M. et al., 2013), был проведен сравнительный анализ данных феноменов у пациентов, перенесших инсульт. Патологическая утомляемость, в отличие от усталости, представляет собой преходящее состояние изнеможения, сопровождающее объективным снижением производительности, развивающееся после различных нагрузок, а ее интенсивность уменьшается после сна или отдыха. Патологическая утомляемость по ГШОУ была более выраженной в группе пациентов с более значимым неврологическим дефицитом (3 балла и более по NIHSS; $p=0,0001$ ) и степенью инвалидизации по шкале mRs (более 2 баллов по mRS;  $p=0,0001$ ). Выраженность патологической усталости не была связана с выраженностью неврологического дефицита. Как патологическая усталость, так и утомляемость были более выражены у пациентов с депрессией и тревогой по шкале HADS (HADS-D и HADS-A более 7 баллов; $p<0,05$ ), что указывает на важную роль аффективных расстройств в развитии обоих феноменов. У пациентов с патологической усталостью по ШОУ выраженность патологической утомляемости по ГШОУ была значительно выше, чем у пациентов без нее ( $p=0,043$ ).

Корреляционный анализ продемонстрировал сильную достоверную связь между выраженностью утомляемости по ГШОУ и степенью инвалидизации по mRs, тяжестью неврологического дефицита по NIHSS (наиболее сильная корреляция наблюдалась с выраженностью моторного дефицита), скоростью выполнения пробы Шульте и временем, за которое пациент проходил 10 метров, а также слабую связь со степенью когнитивных нарушений по шкале MoCA (связи с показателями по отдельным

когнитивным доменам выявлено не было), выраженностью усталости по ВАШ вечером, разницей в усталости по ВАШ вечером и утром и выраженностью тревоги и депрессии по HADS. В тоже время выраженность патологической усталости по ШОУ была слабо связана только с тяжестью тревоги и депрессии по шкале HADS, а также усталостью по ВАШ в утренние часы (табл.5).

В целом, корреляционный анализ подтвердил результаты сравнительного анализа, показав, что оба феномена связаны с выраженностью аффективных расстройств, но только утомляемость связана с выраженностью неврологического дефицита. В тоже время корреляционный анализ выявил слабую достоверную связь между выраженностью патологической усталости и утомляемостью, указывая на взаимосвязь между этими феноменами (табл. 5).

Таблица 5.

**Корреляционный анализ выраженности патологической усталости, утомляемости и некоторых клинических характеристик больных.**

Параметр	Усталость по ШОУ		Утомляемость по ГШОУ	
	r	p	r	p
Возраст	-0,032	0,799	0,018	0,885
Тяжесть инсульта по NIHSS	0,061	0,625	<b>0,763</b>	<b>0,000</b>
Инвалидизация по mRs	0,053	0,670	<b>0,45</b>	<b>0,000</b>
Когнитивные функции по MoCA	-0,145	0,247	<b>0,250</b>	<b>0,043</b>
Проба Шульце	0,220	0,076	<b>0,322</b>	<b>0,006</b>
Проба ходьбы на 10 метров	0,166	0,184	<b>0,395</b>	<b>0,001</b>
Депрессия по HADS-D	<b>0,405</b>	<b>0,001</b>	<b>0,486</b>	<b>0,001</b>
Тревога по HADS-A	<b>0,429</b>	<b>0,000</b>	<b>0,290</b>	<b>0,018</b>
Апатия по ШОА	0,008	0,949	0,128	0,307
Усталость по ШОУ	-	-	<b>0,276</b>	<b>0,025</b>
Утомляемость по ГШОУ	<b>0,276</b>	<b>0,043</b>	-	-
Усталость по ВАШ утром	<b>0,326</b>	<b>0,008</b>	-0,052	0,679
Усталость по ВАШ вечером	0,137	0,286	<b>0,276</b>	<b>0,025</b>
ВАШ вечером-ВАШ утром	-0,138	0,270	<b>0,427</b>	<b>0,000</b>

Таким образом, наиболее частым и неспецифичным психоневрологическим расстройством в раннем восстановительном периоде инсульта является патологическая усталость. Она может развиваться самостоятельно, как проявление ОНМК, вероятно,

вследствие повреждения восходящей активирующей ретикулярной формации и лимбико-ретикулярного комплекса (первичная патологическая усталость), и в качестве проявления других постинсультных психоневрологических расстройств (например, как симптом депрессии или апатии) или соматических осложнений/коморбидности инсульта (вторичная патологическая усталость). У пациентов с клинически значимым (в частности, моторным и когнитивным) неврологическим дефицитом, существенную роль в формировании чувства усталости играет патологическая утомляемость.

Депрессия в данной выборке встречалась у трети пациентов и была тесно связана с неврологическим дефицитом, вне зависимости от сосудистой системы или типа (подтипа) инсульта, что указывало на ее преимущественно психологический механизм развития - в ответ на дистресс, связанный с развитием инвалидизации. При этом высокая частота депрессии среди пациентов с относительно более выраженным неврологическим дефицитом может быть обусловлена более высокой вероятностью наличия у них значительного по объему очага и, как следствие, вовлечения в патологический процесс структур головного мозга, отвечающих за контроль эмоционально-волевой сферы.

Апатия после инсульта развивалась реже патологической усталости и депрессии и была связана с лейкоареозом передних отделов головного мозга и наличием хронических гиподенсивных очагов. Эти данные указывают на важную роль хронических изменений головного мозга в развитии апатии, более того, в некоторых случаях постинсультная апатия может рассматриваться как продолжение апатии, имевшейся до инсульта. Однако, эти данные не отрицают роли инсульта, как запускающего фактора в развитии апатии, так как именно ОНМК, вероятно, приводит к усугублению разобщенности фронто-стриато-таламо-кортикальных петель обратной связи и формированию развернутой клинической картина апатии. Апатия может развиваться и как симптом депрессии. В случае малого инсульта без резидуального

неврологического дефицита психоневрологические расстройства могут быть единственным последствием ОНМК.

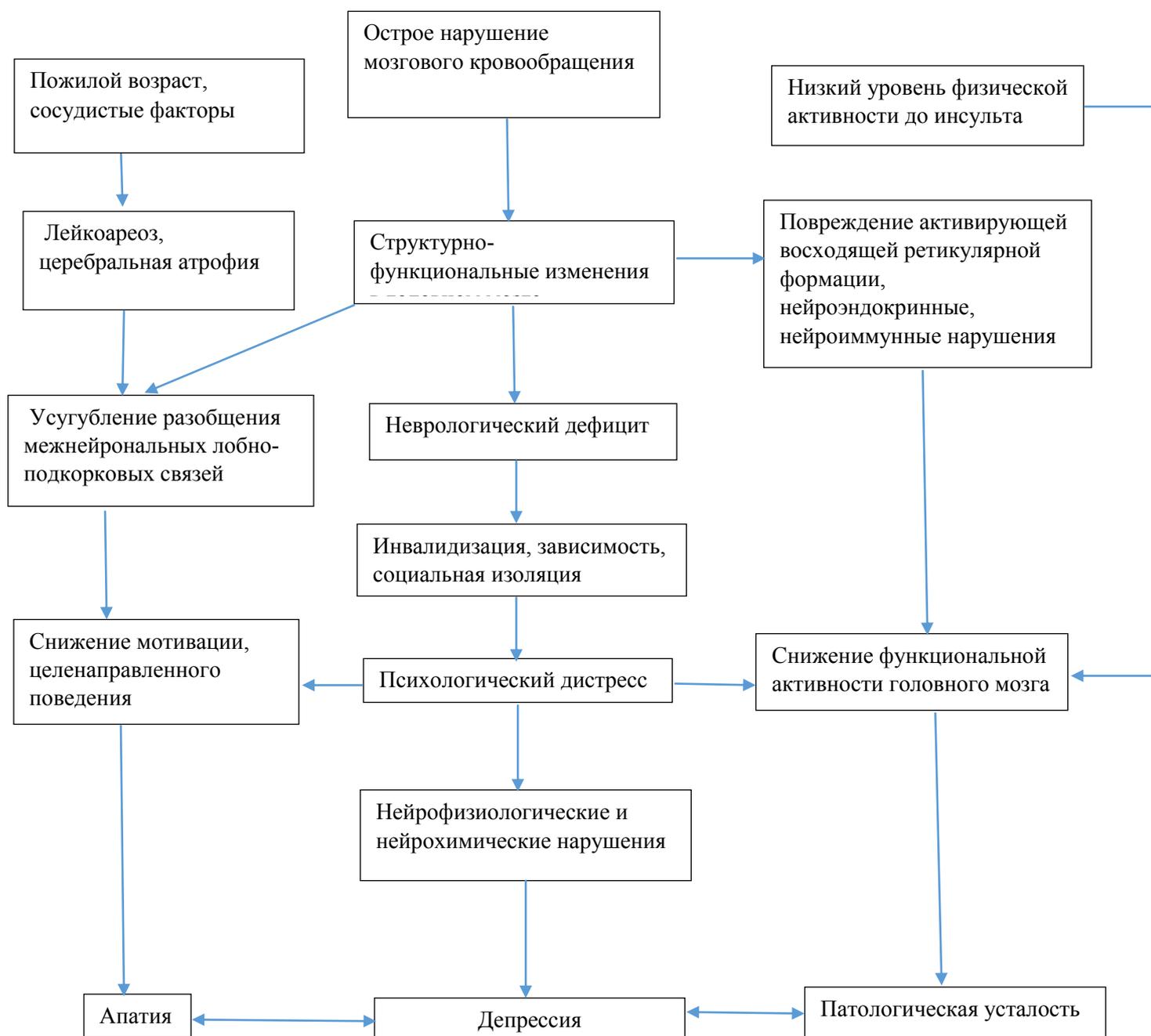


рис 1. Краткая схема клиничко-патогенетических отношений депрессии, апатии и патологической усталости после инсульта.

Развитие всех названных феноменов запускалось церебральным инсультом как многогранным явлением, имеющим как биологические, так и психосоциальные последствия, однако то, какое из проявлений будет доминировать в клинической

картине (патологическая усталость, апатия, депрессия), зависело от дополнительных факторов (тяжесть неврологического дефицита, степень поражения белого вещества головного мозга, вовлечение ВБС и других) (рис. 1.).

### ***Корреляции посттравматического стрессового расстройства после инсульта.***

В данной группе пациентов (n=93) преобладали ишемические инсульты (72%), с легким неврологическим дефицитом (медиана по NIHSS- 2 балла). Частота повторных инсультов составила 30%.

Посттравматическое стрессовое расстройство после инсульта имело ряд принципиальных отличий от классической формы заболевания (Bruggimann L. и соавт., 2006, Edmonson D. и соавт., 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” (Edmondson D. и соавт., 2015)). 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 пытался 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.

В данном исследовании симптомы посттравматического стресса по ШОВТС чаще наблюдались у более молодых пациентов и у мужчин. У пациентов с симптомами ПТСР было ниже качество жизни по шкале EuroQL-5D, были более выражены боль/дискомфорт, тревога/депрессия по той же шкале, тревога была более выражена и по шкале HADS. У пациентов с симптомами посттравматического стресса был нарушен сон, по опроснику PSQI: было снижено субъективное качество сна, увеличен латентный период засыпания, укорочена общая продолжительность сна, снижена эффективность сна, сон был нарушен в целом (табл. 6).

*Таблица 6.*

**Сравнительный анализ данных пациентов с симптомами посттравматического стресса и без них**

<b>Показатели</b>	<b>ШОВТС<math>\geq</math>30</b>	<b>ШОВТС<math>&lt;</math>30</b>	<b>P</b>
Возраст	54 (52-59)	60 (52,25-62,75)	<b>0,049</b>
Пол (м/ж)	21/12	20/40	<b>0,008</b>
ШОВТС	63 (52-73)	18 (17-23)	<b>0,0001</b>
Вторжение	26 (22-28)	5 (2-7)	<b>0,0001</b>
Избегание	23 (14-25,5)	10 (7,25-13)	<b>0,0001</b>
Физиологическая возбудимость	17 (13-20,5)	3 (0-5,75)	<b>0,0001</b>
Боль/дискомфорт	3 (2-3)	1 (1-2)	<b>0,0001</b>
Тревога/депрессия	2 (0-2)	2 (0-1)	<b>0,004</b>
EuroQoL-5D	9 (6,5-16)	6 (4-12)	<b>0,008</b>
Тревога по HADS	8 (5-11)	3 (1-7)	<b>0,0001</b>
«Субъективное качество сна»	1 (0,25-1)	1 (0-1)	<b>0,050</b>
«Латентный период засыпания»	3 (1-3)	2 (0-3)	<b>0,047</b>
«Продолжительность сна»	2 (0-0,75)	0 (1-3)	<b>0,0001</b>
«Эффективность сна»	2 (1-2)	1 (0-1)	<b>0,0001</b>
«Нарушение сна»	2 (1-2)	1 (0-2)	<b>0,0001</b>
Общий показатель по PSQI	9 (8-12)	5 (3-10,75)	<b>0,0001</b>

Корреляционный анализ общего показателя по ШОВТС, показателей по трем категориям – Вторжение, Избегание, Физиологическое возбуждение и клинко-демографических и нейроанатомических параметров выявил ряд связей. Общий

показатель ШОВТС был прямо связан с выраженностью боли по EuroQL-5D ( $r=0,459$ ;  $p=0,0001$ ) и выраженностью тревоги по HADS ( $r=0,403$ ;  $p=0,0001$ ), а также с нарушениями сна по PSQI, в частности с субъективными нарушениями качества сна ( $r=0,239$ ;  $p=0,004$ ), продолжительностью сна ( $r=0,442$ ;  $p=0,0001$ ), эффективностью сна ( $r=0,292$ ;  $p=0,005$ ), нарушениям сна ( $r=0,427$ ;  $p=0,0001$ ), использованием снотворных препаратов ( $r=0,231$ ;  $p=0,026$ ) и общим показателем ( $r=0,399$ ;  $p=0,0001$ ).

Показатель по подшкале ШОВТС «Вторжение» был прямо связан с выраженностью усталости по ШОУ ( $r=0,208$ ;  $p=0,046$ ), показателями EuroQL-5D – уход за собой ( $r=0,267$ ;  $p=0,01$ ), боль, тревога/депрессия ( $r=0,231$ ;  $p=0,026$ ), а также выраженностью тревоги по HADS ( $r=0,231$ ;  $p=0,026$ ) и показателями опросника PSQI – продолжительность сна ( $r=0,352$ ;  $p=0,0001$ ), эффективность сна ( $r=0,495$ ;  $p=0,0001$ ), нарушение сна ( $r=0,493$ ;  $p=0,0001$ ), а также общим показателем ( $r=0,405$ ;  $p=0,0001$ ).

Показатель по подшкале ШОВТС «Избегание» был обратно связан с показателем возраста ( $r=-0,269$ ;  $p=0,009$ ) и прямо с выраженностью симптомов депрессии по HADS ( $r=0,202$ ;  $p=0,052$ ), и эффективностью сна по PSQI ( $r=0,208$ ;  $p=0,045$ ). Показатель по подшкале ШОВТС «Физиологическая возбудимость» был прямо связан с выраженностью боли ( $r=0,576$ ;  $p=0,0001$ ), тревоги/депрессии ( $r=0,307$ ;  $p=0,003$ ) и общим показателем качества жизни по EuroQL-5D ( $r=0,204$ ;  $p=0,006$ ), выраженностью тревоги ( $r=0,570$ ;  $p=0,0001$ ) и депрессии ( $r=0,253$ ;  $p=0,015$ ) по HADS и всеми показателями PSQI ( $r=0,3-0,4$ ;  $p<0,05$ ), за исключением дисфункции в дневное время.

Линейный регрессионный анализ показал, что тяжесть ПТСР обусловлена выраженностью болей, нарушений сна по PSQI и принадлежностью к мужскому полу (табл.7). Схожие результаты были получены при проведении логистического регрессионного анализа.

Таблица 7.

**Результаты линейного регрессионного анализа для тяжести симптомов посттравматического стресса после инсульта**

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

Таким образом, боль и нарушения сна были в наибольшей степени связаны с развитием ПТСР после инсульта. Эта связь, вероятно, формирует порочный круг. В тоже время связи между симптомами ПТСР и характеристиками инсульта, и хроническими изменениями в головном мозге выявлено не было. Это, вероятно, указывает на преимущественно психогенные механизмы развития ПТСР после инсульта.

***Особенности депрессии у пациентов с постинсультной афазией.***

В группу исследуемых было набрано 48 человек с левополушарными инсультами и грубыми речевыми нарушениями. Тяжесть неврологического инсульта соответствовала средней степени, медиана NIHSS - 6 баллов. У 10 пациентов была комплексная моторная афазия, у 16 – сенсорная афазия, у 22 - моторная афазия. В исследуемой группе медиана тяжести речевого дефицита составила 2 (2-3) балла из 3 возможных.

Депрессия наблюдалась у 63% пациентов с постинсультной афазией, что вдвое больше, чем в основной группе. У мужчин с постинсультной афазией депрессивные симптомы были более выражены, чем у женщин (18,5 (2,5-23) и 3 (2-9),  $p=0,006$ ). Симптомы депрессии также были более выражены у пациентов с геморрагическими инсультами (18,5 (18-20,5)), чем с ишемическими инсультами (11 (3-21),  $p=0,017$ ), у пациентов с

повторными инсультами (18,5 (3-19)), чем 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),  $p=0,015$ ).

С помощью корреляционного анализа была выявлена умеренно сильная прямая 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 слабая прямая связь с тяжестью речевого дефицита ( $r=0,3$ ;  $p=0,05$ ). По результатам логистического регрессионного анализа развитие депрессии у пациентов с постинсультной афазией также было связано с принадлежностью к мужскому полу ( $\beta=-8,187$ ;  $p=0,001$ ), степенью снижения силы в руке ( $\beta=2,812$ ;  $p=0,030$ ), и выраженностью речевых нарушений ( $\beta=5,547$ ;  $p=0,0001$ ),  $R^2=52\%$ . Линейный регрессионный анализ показал, что выраженность депрессии у пациентов с постинсультной афазией обусловлена теми же факторами, что и ее развитие ( $R^2=82\%$ ). Таким образом, в группе пациентов с постинсультной афазией была обнаружена высокая частота депрессии. Она была связана с выраженностью неврологического дефицита, как и в основной группе пациентов без грубых речевых нарушений.

***Особенности некогнитивных психоневрологических расстройств у пациентов после субарахноидального кровоизлияния.***

Субарахноидальное кровоизлияние кардинально отличается от других форм инсультов, поэтому оно было выделено в отдельную группу. В отличие от других групп, в данном случае медиана возраста составила 29 лет. Медиана тяжести САК по Hunt&Hess составила 2 балла на момент поступления. Неврологический дефицит был минимален (2 балла по NIHSS), у большинства пациентов не отмечалось ограничений жизнедеятельности.

Чаще всего у пациентов после САК наблюдались симптомы патологической усталости и ПТСР – у 25 (52%) и 23 (48%) из 48 человек, соответственно. У 35 человек (73%) отмечались субъективные нарушения сна. Депрессия по критериям DSM-IV выявлялась у 15 человек (31%), апатия по критериям R.S.Marin – у 5 (10%). Снижение когнитивных функций по шкале MoCA (менее 25 баллов) отмечалось у 31 человека (64,5%).

Сравнительный анализ показал, что пациенты с патологической усталостью после САК были старше, у них отмечались более выраженные симптомы тревоги по HADS, посттравматического стресса по ШОВТС и симптомов избегания по ШОВТС ( $p < 0,05$ ). У них также отмечалась тенденция к наличию более выраженного неврологического дефицита по NIHSS и более выраженной степени инвалидизации по mRs. У пациентов с депрессией был выше уровень тревоги по HADS. У пациентов с ПТСР наблюдались более тяжелые случаи САК по шкале Hunt&Hess на момент поступления, отмечались более выраженные симптомы тревоги и депрессии по HADS и более значимое снижение когнитивных функций по MoCA.

По результатам корреляционного анализа выраженность апатии по ШОА была прямо связана с тяжестью САК по шкале Hunt&Hess ( $r=0,08; p=0,001$ ). Патологическая усталость, апатия и депрессия были прямо и достоверно связаны между собой и с выраженностью тревоги по HADS.

Выраженность посттравматического стресса по ШОВТС и значения по всем трем подшкалам были прямо связаны с тяжестью САК по Hunt&Hess, выраженностью патологической усталости по ШОУ, апатии по ШОА, тревоги по HADS. Общий балл по ШОВТС и значение по шкале «Вторжение» прямо коррелировали с тяжестью депрессии по HADS (табл.8).

Таблица 8.

**Результаты корреляционного анализа для выраженности посттравматического стресса по ШОВТС.**

Параметр	ШОВТС		Вторжение		Избегание		Физиологическое возбуждение	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст	-0,065	0,663	-0,151	0,306	0,083	0,573	-0,203	0,167
Тяжесть САК по Hunt&Hess	<b>0,529</b>	<b>0000</b>	<b>0,425</b>	<b>0,003</b>	<b>0,539</b>	<b>0,000</b>	<b>0,44</b>	<b>0,002</b>
Когнитивные Нарушения	0,22	0,133	-0,257	0,078	-0,073	0,624	0,058	0,696
Патологическая усталость по ШОУ	<b>0,420</b>	<b>0,003</b>	<b>0,35</b>	<b>0,037</b>	<b>0,361</b>	<b>0,012</b>	<b>0,309</b>	<b>0,033</b>
Апатия по ШОА	<b>0,694</b>	<b>0,000</b>	<b>0,587</b>	<b>0,000</b>	<b>0,587</b>	<b>0,000</b>	<b>0,654</b>	<b>0,000</b>
Депрессия по HADS-D	<b>0,437</b>	<b>0,002</b>	<b>0,45</b>	<b>0,001</b>	0,178	0,226	0,254	0,094
Тревога по HADS-A	<b>0,8</b>	<b>0,000</b>	<b>0,8</b>	<b>0,000</b>	<b>0,69</b>	<b>0,000</b>	<b>0,792</b>	<b>0,000</b>

Таким образом, после САК ПТСР развивается чаще, чем после других форм инсультов, что, вероятно, связано с клинико-демографическими особенностями САК (резкое начало с выраженной цефалгии, нарушения сознания; молодой возраст). Частота и корреляты некогнитивных психоневрологических расстройств после САК были сопоставимы с показателями основной группы.

***Методы ранней диагностика психоневрологических расстройств после инсульта.***

Ранняя диагностика психоневрологических расстройств после инсульта основана на использовании кратких диагностических шкал. Все шкалы, за исключением ШОА, были переведены нами на русский язык и адаптированы. Основные психометрические свойства шкал представлены в таблице 9.

***Диагностика делирия с помощью МОСС-ОРИТ.***

Данный инструмент выявляет делирий с точки зрения наличия 4 признаков: 1) острое начало и волнообразное течение, 2) нарушение внимания, 3) измененное сознание, 4) дезорганизованное мышление. Каждому признаку соответствует один шаг. О наличии

делирия свидетельствует наличие 1,2, а также 3 и/или 4 признака. Данная шкала показала себя как высокоспецифичный и чувствительный психометрический инструмент для скрининга на делирий в остром периоде инсульта (табл. 9).

Таблица 9.

**Психометрические свойства адаптированных диагностических шкал.**

<i>Шкала</i>	<i>Sp</i>	<i>Sn</i>	<i>PVP</i>	<i>PVN</i>	<i>LR-</i>	<i>LR+</i>	<i>AUC</i>	<i>Альфа Кронбаха</i>
<b>МОСС-ОРИТ</b>	95%	90%	82%	96%	0,1	18	0,9	0,8
<b>4-АТ</b>	93%	86%	86,5%	86%	0,05	6,5	0,89	0,8
<b>ШОУ</b>	76%	99%	78%	99%	0,01	4	0,85	0,87
<b>ГШОУ</b>	-	-	-	-	-	-	-	0,88
<b>ШОА</b>	92%	86,5%	74,5%	96,5%	0,14	11	0,93	0,8
<b>ИАШОД-10</b>	75%	96%	79%	95%	0,05	4	0,85	0,84

Прим.: *Sp* – специфичность, *Sn* – чувствительность, *PVP* – положительная прогностическая ценность, *PVN* – отрицательная прогностическая ценность, *LR-* - отношение правдоподобия отрицательного результата, *LR+* - отношение правдоподобия положительного результата, *AUC* – область под кривой; **МОСС-ОРИТ** – метод оценки спутанности сознания для отделений реанимации и интенсивной терапии, **4-АТ** – тест 4А, **ШОУ** – шкала оценки усталости, **ГШОУ** – Голландская шкала оценки утомляемости, **ШОА** – шкала оценки апатии, **ИАШОД-10** – инсультная афатическая шкала оценки депрессии 10.

*Диагностика делирия с помощью 4-АТ.*

Тест 4 А состоит из 4 компонентов, которые оценивают ясность сознания (0 баллов — ясное сознание, 4 балла — измененное сознание), ориентировку в собственной личности, месте и времени (0–2 балла), внимание (0–2 балла), остроту начала и волнообразность течения (0 баллов при отсутствии данных признаков и 4 балла — при их наличии). О делирии говорили, если пациент набирал 4 балла и более. Тест 4А в отличие от МОСС-ОРИТ позволяет провести предварительную дифференциальную диагностику между острыми (характерными для делирия) и хроническими

когнитивными нарушениями. Психометрические свойства 4-АТ были сопоставимы с таковыми МОСС-ОРИТ, однако, показатели специфичности и чувствительности были относительно ниже (табл. 9).

#### *Шкала оценки усталости*

Шкала оценки усталости состоит из 10 вопросов с балльной оценкой частоты симптомов. Пограничный балл – 22.

Если за золотой стандарт принять диагноз патологической усталости по клиническому определению, ШОУ продемонстрировала отличный показатель чувствительности в отношении выявления патологической усталости, в то время как специфичность была относительно невысокой (76%). Другими словами, положительный результат по ШОУ имел место как у пациентов с патологической усталостью, а так и с депрессией и апатией.

#### *Шкала оценки апатии.*

Опросник ШОА состоит из 14 вопросов для оценки различных аспектов апатии (снижение мотивации, инициативности, снижение интереса в новом, уплощение эмоциональной сферы). Пограничное значение – 14 баллов. Если за золотой стандарт принять диагноз апатии по критериям R.S. Marin в редакции S. Starkstein, то чувствительность шкалы составила 86,5%, а специфичность - 92,2%. Альфа Кронбаха для ШОА составила 0,8. Значение AUC - 0,93.

#### *Голландская шкала патологической утомляемости.*

Опросник ГШОУ оценивает выраженность патологической утомляемости после определенных видов деятельности. Альфа Кронбаха для ГШОУ составила 0,892. В данной работе не удалось вычислить чувствительность и специфичность опросника, так как для выявления патологической утомляемости не разработаны тесты, которые могли бы служить общепринятым 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 когнитивной и физической патологической утомляемости.

*Оценка когнитивных функций, как причины патологической утомляемости.*

При оценке когнитивных функций у пациентов с патологической утомляемостью наиболее оправданным будет использование MoCA. Этот тест обладает высокой специфичностью (85%) и умеренно высокой чувствительностью (92%) 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 значительно меньше (72%). Тест рисования часов, как самостоятельный инструмент для выявления когнитивного дефицита, приводящего к развитию патологической утомляемости, оказался непригодным.

*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 пациента. Пограничное значение – 6 баллов. Внутренняя согласованность опросника по показателю альфа Кронбаха составила 0,84. Специфичность опросника была умеренной - 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).

Таким образом, все адаптированные и исследованные шкалы оказались пригодными для ранней диагностики психоневрологических расстройств после инсульта.

## Основные подходы к диагностике и лечению основных форм постинсультной усталости

Форма*		Характеристика	Патогенез	Подход к диагностике	Подход к лечению
<b>Первичная</b>	<b>патологическая</b>	Персистирует в течение дня, не связана с другими заболеваниями.	Нарушение связей в головном мозге, нейротрансмиттерные, нейроиммунные нарушения.	Диагноз исключения, используются шкалы(ШОУ).	Когнитивно-поведенческая терапия, ЛФК, психостимуляторы
<b>Вторичная</b>	<b>Соматогенная</b>	Связана с соматической патологией и уменьшается по мере ее компенсации	Острые и хронические некомпенсированные соматические заболевания	Скрининг на соматические заболевания.	Коррекция выявленных соматических нарушений.
	<b>Психогенная</b>	Является одним из симптомов постинсультных психических расстройств	Нарушение мотивации и целенаправленного поведения, аффективные расстройства.	Скрининг на депрессию, тревожные расстройства, апатию.	Медикаментозная и немедикаментозная коррекция психических расстройств.
<b>Патологическая утомляемость</b>		Развивается после определенных видов деятельности, разрешается после отдыха, более выражена во второй половине дня	Дефицит, требующий дополнительных усилий при выполнении определенных видов деятельности.	Сбор анамнеза, использование шкал (ГШОУ)	Индивидуально подобранный план реабилитации

*Примечание:*\*- теоретически возможно выделение лекарственно-индуцированной усталости после инсульта, однако, наши данные не подтвердили наличие данной формы.

На основании данных, полученных на первом этапе исследования, была разработана патогенетическая классификация различных форм усталости после инсульта. Подходы к дифференциальной диагностике и коррекции различных форм патологической усталости после инсульта представлены в табл. 10.

***Исследование эффективности методов профилактики делирия и обучения в реабилитации пациентов с патологической усталостью.***

*Профилактика делирия в остром периоде инсульта.*

Эффективность метода комплексной профилактики делирия в остром периоде инсульта изучалась в открытом сравнительном исследовании. В работу набирались пациенты с тяжелыми и среднетяжелыми инсультами, которые проходили лечение в палате интенсивной терапии. К ним целенаправленно применялись следующие меры:

1. Профилактика и раннее лечение инфекционно-воспалительных осложнений (пневмония, уроинфекция).
  - a. чистка зубов утром и вечером и полоскание рта раствором хлоргексидина ежедневно 3 раза в день после еды,
  - b. ранняя мобилизация после инсульта,
  - c. минимальное использование мочевого катетера,
  - d. контроль водно-электролитного баланса.
2. Внедрялись меры по уменьшению стресса. Использовался «Термометра стресса». При этом особое внимание уделялось следующим мероприятиям:
  - a. Адекватное обезболивание.
  - b. Коррекция цикла сон-бодрствование.
  - c. Активная помощь родственников в уходе.
3. Улучшение ориентировки и стимуляция самообслуживания.
  - a. Использование календаря, часов в палате.
  - b. Стимуляция самообслуживания (личная гигиена, одевание).

Пациенты в обеих группах были сопоставимы почти по всем основным показателям. В первой группе было больше пациентов, в уходе за которыми помогали их родственники, пациентам реже был установлен мочевого катетер, что было связано с концепцией комплексной профилактики делирия.

Сравнительный анализ показал, что 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 ( $p=0,041$ ).

Таким образом, исследованная программа профилактики делирия в остром периоде инсульта не позволила достоверно сократить частоту делирия, однако, она позволила достоверно снизить его длительность в остром периоде инсульта. Результаты исследования указывают на потенциальную эффективность профилактики делирия в остром периоде инсульта, но в тоже время и на важную роль немодифицируемых факторов, таких как, например, тяжесть инсульта и хронические структурные изменения головного мозга.

*Программа обучения реабилитации пациентов с патологической усталостью после инсульта.*

В рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) эффективности обучения пациентов о сути церебрального инсульта и постинсультной усталости было включено 68 человек. Все пациенты проходили стандартную постинсультную реабилитацию в стационаре. 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 контрольной группе пациенты проходили только тестирование и им предлагалось задать вопросы по их заболеванию.

Содержание занятий:

1 занятие. Общее понятие об инсульте. Патологическая усталость и прочие психологические проблемы после инсульта.

2 занятие. Лечебная физкультура. Стресс-менеджмент. Профилактика инсульта. Задание на дом.

3 занятие. Повторение. Обсуждение домашнего задания. Обсуждение жизни пациента после выписки.

При сравнении основных характеристик пациентов в двух группах не было выявлено статистически значимых различий. В группе стандартного лечения отмечалось снижение уровня депрессии по HADS, а также тенденция к снижению патологической усталости и тревоги после стандартного курса реабилитации. В то же время во второй группе отмечалось достоверное снижение выраженности патологической усталости и тревоги, а также тенденция к снижению уровня депрессии (табл. 10).

*Таблица 11.*

**Сравнительный анализ выраженности патологической усталости, апатии, депрессии и тревоги до и после курса реабилитации с/без обучения.**

	Группа 1 (контроль)			Группа 2 (обучение)		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	p
<b>Патологическая усталость по ШОУ</b>	27,5 (23-32,25)	27 (24-30,25)	0,068	26,5 (23,75-34)	26 (23-32,5)	<b>0,01</b>
<b>Апатия по ШОА</b>	10 (4,75-13,75)	9 (4-14)	0,101	7,5 (5-12,5)	6,5 (3,75-10)	0,076
<b>Депрессия по HADS</b>	6 (5-8)	6 (3-8)	0,074	7 (4-9,25)	6 (4-9)	0,059
<b>Тревога по HADS</b>	7,5 (5-9,25)	6 (5-8)	0,064	7,5 (5-11)	7,5 (5-10,25)	<b>0,046</b>

Таким образом, включение курса обучения в реабилитацию после инсульта позволило достоверно снизить выраженность патологической усталости и тревоги. Это, вероятно, произошло за счет уменьшения катастрофизации, повышения физической активности, рационализации страхов пациентов, а также улучшения фона настроения.

## 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 лейкоареозом – 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-anamnestических 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Постинсультная апатия // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2012. – № 4. – С. 99–102.
2. Бикбулатова Л.Ф., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Шкала оценки усталости: перевод на русский язык, адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2012. – № 1. – С. 37–42.
3. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Делирий в острейшем периоде церебрального инсульта // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2012. – № 8. – С. 100–105.
4. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Нейроиммунные механизмы в развитии постинсультной депрессии // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2013. – № 2. – С. 76–79.
5. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р., Бикбулатова Л.Ф. Делирий в остром периоде церебрального инсульта: частота развития и предрасполагающие факторы // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2013. – № 3. – С. 37–41.
6. Кутлубаев М.А., Сайтгареева А.Р., Ахмадеева Л.Р. Когнитивные нарушения в остром периоде церебрального инсульта: сравнительный анализ Краткой Шкалы Оценки Психического Статуса, Монреальской Шкалы Когнитивной Оценки и

- Теста рисования часов // **Российские медицинские вести.** – 2014. – № 2. – С. 63–67.
7. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Стрессовое расстройство после инсульта: частота, факторы риска, подходы к профилактике и лечению // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** –2014. – № 2. – С. 70–74.
  8. Кутлубаев М.А., Насретдинова А.Ф., Фаткуллина Л.К., Воеводин В.А., Ахмадеева Л.Р. Депрессия у пациентов с постинсультной афазией: диагностика и клинические особенности // **Практическая медицина.** – 2014. – № 3. – С. 112–115.
  9. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Метод оценки спутанности сознания для отделений реанимации и интенсивной терапии (МОСС-ОРИТ) // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2014. – № 3. – С. 122–125.
  10. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Делирий в клинической практике врача-терапевта // **Терапевтический архив.** – 2014. – № 3. – С. 83–87.
  11. Кутлубаев М.А. Инфекционно-воспалительные осложнения церебрального инсульта // **Клиническая медицина.** – 2014. – № 10. – С. 66–72.
  12. Кутлубаев М.А. Выявление когнитивного дефицита в практике врача-терапевта: обзор скрининговых шкал // **Терапевтический архив.** – 2014. – № 11. – С. 135–138.
  13. Кутлубаев М.А., Сабитова Э.Р., Воеводин В.А., Ахмадеева Л.Р. Симптомы посттравматического стрессового расстройства у пациентов с церебральным инсультом // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2014. – № 12. – Вып. 2. – С. 16–18.
  14. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Ранняя мобилизация после инсульта // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.** – 2015. – № 1. – С. 46–50.

15. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Симптомы патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов после церебрального инсульта // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2015. – № 2. – С. 16–21.
16. Терегулова Д.Р., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Депрессия в неврологической практике (на примере болевых синдромов и инсульта) // **Вестник современной клинической медицины.** – 2015. – № 8. – С. 32–36.
17. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р., Бикбулатова Л.Ф. Ранняя диагностика делирия у пожилых пациентов с острым церебральным инсультом // **Успехи геронтологии.** – 2015. – № 3. – С. 493–499.
18. Кутлубаев М.А., Менделевич В.Д., Ахмадеева Л.Р. Феноменология постинсультной усталости // **Практическая медицина.** – 2015. – № 5. – С. 11–15.
19. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Феномен катастрофизации при болевых синдромах и патологической усталости // **Неврологический журнал.** – 2015. – № 5. – С. 48–54.
20. Mead G.E., Hankey G.J., Kutlubaev M.A. et al. Selectiveserotoninreuptakeinhibitors (SSRIs) forstroke (protocol) // **Cochrane Database of Systematic Reviews.** – 2011. – Issue 11. – Art. No.: CD009286. DOI: 10.1002/14651858.CD009286.
21. Mead G.E., Hsieh C-F., Lee R., Kutlubaev M. et al. Selectiveserotoninreuptakeinhibitors (SSRIs) forstrokerecovery // **Cochrane Database of Systematic Reviews.** – 2011. – Issue 11. – Art. No.:CD009286. DOI: 10.1002/14651858.CD009286.
22. Kutlubaev M.A., Duncan F.H., Mead G.E. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review // **Acta Neurologica Scandinavica.** – 2012. – № 125(4). – P. 219–227.
23. Kutlubaev M.A., Barugh A.J., Mead G.E. Fatigue after subarachnoid hemorrhage: a

- systematic review // **Journal of Psychosomatic Research**. – 2012. – № 72(4). – P. 305–310.
24. Duncan F., Kutlubaev M.A., Dennis M.S. et al. Fatigue after stroke: a systematic review of associations with impaired physical fitness // **International Journal of Stroke**. – 2012. – №7(2). – P. 157–162.
25. Mead G.E., Hsieh C-F., Lee R., Kutlubaev M. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis // **Stroke**. – 2013. – № 44. – P. 844–850.
26. Kutlubaev M.A., Hackett M.L. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies // **International Journal of Stroke**. – 2014. – № 9. – P. 1026–1036.
27. Wu S., Kutlubaev M.A., Chun H.Y.Y. et al. Interventions for post-stroke fatigue // **Cochrane Database of Systematic Reviews**. – 2015. – Issue 7. – Art. No.:CD007030. DOI:10.1002/14651858.CD007030.pub3.
28. Ахмадеева Л.Р., Ахмадеева Э.Н., Кутлубаев М.А. и др. **Боль в клинической практике**. – Уфа, 2011. – 185 с.
29. Kutlubaev M.A., Mead G.E. Fatigue after stroke. In Godefroy O. ed. **The Behavioral and Cognitive Neurology of Stroke**. – 2nd Ed. Cambridge University Press, 2013. – P. 375–386.
30. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Постинсультная усталость // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – № 4. – Прил. 2. – С. 60–66.
31. Kutlubaev M.A., Shenkin S.D., Farral A.J. et al. CT and Clinical Predictors of Fatigue at One Month after Stroke // **Cerebrovasc Dis Extra**. – 2013. – № 3. – P. 26–34.
32. Сайтгареева А.Р., Кутлубаев М.А. Патологическая усталость в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Предварительные данные

- // 76-ая Республиканская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины»: материалы конференции (Уфа). – Т. 2. – 2011. – С. 99.
33. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р., Саитгареева А.Р. Апатия в остром периоде инсульта // Материалы съезда X Всероссийского съезда неврологов с международным участием (Нижний Новгород). – 2012. – С. 102.
34. Ахмадеева Л.Р., Кутлубаев М.А., Шамсиярова Л.Р., Ямалов А.Р. Боль, апатия, утомляемость и усталость у пациентов неврологического и терапевтического профиля в стационаре // Российский журнал боли. – 2013. – № 1(36). – С. 71.
35. Кутлубаев М.А., Бикбулатова Л.Ф., Ахмадеева Л.Р. Постинсультный делирий у пожилых пациентов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 114(8). – С. 101–102.
36. Кутлубаев М.А., Бикбулатова Л.Ф., Ахмадеева Л.Р. Использование 4А-теста для выявления постинсультного делирия у пожилых пациентов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 114(8). – С. 138–140.
37. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Преабилитация делирия в остром периоде инсульта // Неврология Сибири. – 2015. – № 1. – С. 130.
38. Ахмадеева Л.Р., Кутлубаев М.А. Роль обучения в коррекции постинсультной усталости // Неврология Сибири. – 2015. – № 1. – С. 118.
39. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с жизнеугрожающим заболеванием (на примере субарахноидального кровоизлияния) // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Задачи и пути совершенствования психотерапевтической службы РБ в современных условиях». – 2015. – С. 121–124.
40. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Инсульта как источник травматического стресса // Неврология Сибири. – 2015. – № 2. – С. 137.

41. Kutlubaev M.A., Mead G.E. Letter by Kutlubaev and Mead regarding article, "Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke" // *Stroke*. – 2011. – № 42(5). – P. 377.
42. Kutlubaev M.A., Duncan F., Mead G.E. Association between post-stroke fatigue and biological factors: a systematic review // *Cerebrovasc Dis*. – 2011. – № 31. – Suppl. 2. – P. 322.
43. Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R., Saitgareeva A. Apathy after stroke in Russian population: preliminary results // *Eur J Neurol*. – 2011. – 18. – Suppl. 2. – P. 380.
44. Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R., Saitgareeva A. Fatigue and related phenomena soon after stroke // *Eur J Neurol*. – 2012. – № 19. – Suppl. 1. – P. 483.
45. Duncan F., Mead G.E., Kutlubaev M.A. et al. Post-stroke fatigue: is it associated with cortisol levels? // *Cerebrovasc Dis*. – 2012. – № 33. – Suppl. 2. – P. 874–875.
46. Kutlubaev M.A., Shafikova L.R., Zaitov I.M., Akhmadeeva L.R. Comparative analysis of fatigue and fatigability in stroke survivors: a pilot study // *Eur J Neurol*. – 2012. – № 19. – Suppl. 1. – P. 496.
47. Kutlubaev M.A., Mead G.E. One step closer to understanding poststroke fatigue // *Neurology*. – 2012. – № 79(14). – P. 1414–1415.
48. Mead G.E., Hsieh C.F., Lee R., Kutlubaev M. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis // *Sao Paulo Med J*. – 2013. – № 131(3). – P. 208–209.
49. Kutlubaev M.A., Mead G.E., Lerdal A. Fatigue after stroke – perspectives and future directions // *Int J Stroke*. – 2015. – № 10. – P. 280–281.
50. Wu S., Kutlubaev M.A., Chun H.Y. et al. Interventions for post-stroke fatigue: systematic review and meta-analysis // *Int J Stroke*. – 2015. – № 10. – S 2. – P. 111.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВБС – вертебробазиллярная система

ГШОУ – Голландская шкала оценки утомляемости

ИАШОД-10 – Инсультная афатическая шкала оценки депрессии - 10

КТ – компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

САК – субарахноидальное кровоизлияние

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ШОА – Шкала оценки апатии

ШОВТС – Шкала оценки влияния травматического события

ШОУ – Шкала оценки усталости

ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT score, шкала ранних КТ-признаков инфаркта мозга

AUC – area under the curve, площадь под кривой

DSM-IV – руководство по статистике и диагностике психических болезней IV пересмотра

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 Institutes of Health Stroke Scale, Шкала инсульта Национальных институтов здоровья США.

PASE – The Physical Activity Scale for the Elderly, Шкала оценки физической активности для пожилых

TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.