

УДК 616.831-005.4:[612.017.3:616-008.6]:616.8

НАСОНОВА Т.І.¹, АСАУЛЕНКО О.І.¹, КОЛОСОВА Т.В.¹, КЛІМЕНКО О.В.¹, СЛОБОДІН Т.М.¹, ГОНЧАР О.Ю.²,
БУГАЙОВ Ю.А.², ТИШКЕВИЧ О.В.², КУРОЧКИН І.В.², ГОЛОВЧЕНКО Ю.І.¹¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ² Київська міська клінічна лікарня № 9

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРЕВЕНТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ ПАТОЛОГІЧНОЇ ВТОМИ В РАНЬОМУ ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Резюме. Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність та безпечність препарату Армадин® у ранньому відновному періоді гострого ішемічного інсульту, його вплив на відновлення втрачених функцій та постінсультну втоми в пацієнтів із метаболічним синдромом (МС). Особливістю роботи було визначення стратегічних ділянок мозку за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) при когнітивних та емоційних розладах у пацієнтів з ішемічним інсультом на фоні МС та порівняння з даними пацієнтів без МС. **Матеріали і методи.** Основну групу становили 28 пацієнтів віком від 44 до 79 років (у середньому $66,0 \pm 4,2$ року), які знаходились у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту. Пацієнти основної групи крім базового лікування отримували Армадин®. Контрольну групу становили 16 хворих у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту віком від 54 до 76 років (середній вік $63,0 \pm 3,8$ року), які отримували лише стандартне лікування. Стан пацієнтів оцінювали за шкалами NIHSS, Ренкіна, індексом Бартел. Когнітивний і емоційний стан — за шкалами HADS, MMSE. Кількісну оцінку постінсультної втоми проводили за шкалою оцінки втоми (FAS). МРТ-дослідження головного мозку виконувалось на апараті Siemens MAGNETOM Avanto 1.5T. Визначали розміри вогнищ, індекс гіпокампу. **Результати.** Патологічна постінсультна втома визначалась в обох групах: медіана вираженості втоми за опитувальником FAS становила 32,2 (Q1 = 16,5; Q3 = 51,5) в основній та 34,25 (Q1 = 14,5; Q3 = 48,5) у контрольній групі до лікування. У 95 % пацієнтів визначалась клінічно значима втома (FAS \geq 22), а ознаки депресії (вираженої та помірної) мали близько 20 %. Не було визначено статистично вірогідної кореляційної залежності патологічної втоми й депресії. Патологічна втома за шкалою FAS була вірогідно більшою в жінок, ніж у чоловіків. Після проведеного лікування ознаки патологічної втоми зменшились за шкалою FAS в обох групах, але статистичної вірогідності досягли в групі, що додатково приймала Армадин®. За шкалою NIHSS та індексом Бартел вірогідне покращення після лікування визначалось серед хворих основної групи. Не було визначено залежності між вираженістю патологічної втоми за шкалою FAS і ступенем тяжкості інсульту за шкалою NIHSS. Покращення показників когнітивних функцій за період лікування визначалось в обох групах. Але в основній групі когнітивні функції покращились на 5 %, а в групі контролю — на 1,66 %. За методикою, що була запропонована Scheltens et al., виконано дослідження гіпокампу на 1,5 Тл МРТ у пацієнтів з МС (перша група) і пацієнтів без МС (друга група). У пацієнтів із МС визначалось вірогідне

Адреса для листування з авторами:

Насонова Тетяна Іванівна
04112, м. Київ, вул. Ризька, 1, НМАПО імені П.Л. Шупика,
кафедра неврології № 1
E-mail: neurology1@ukr.net© Насонова Т.І., Асауленко О.І., Колосова Т.В., Кліменко О.В.,
Слободін Т.М., Гончар О.Ю., Бугайов Ю.А., Тишкевич О.В.,
Курочкин І.В., Головченко Ю.І., 2016

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

зменшення індексу гіпокампу праворуч і ліворуч порівняно з пацієнтами без МС: праворуч 0,50 [0,41; 0,54] проти 0,594 [0,58; 0,61] ($p < 0,05$); ліворуч 0,56 [0,52; 0,60] проти 0,61 [0,58; 0,63] ($p < 0,05$). **Обговорення.** Своєчасне діагностування патологічної постінсультної втоми має велике значення в лікуванні хворих з ішемічним інсультом. У нашому дослідженні патологічна втома була діагностована в 95,5 % хворих. Різниця з літературними даними, ймовірно, пов'язана з наявністю кластера МС у пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Досить невелика кількість пацієнтів унеможлиблює висновок про вплив МС на розвиток патологічної втоми. Слід враховувати, що патологічна втома може розвинути і без депресії і вона потребує спеціального лікування без залучення антидепресантів. Покращення когнітивних функцій та зменшення проявів астенії в пацієнтів, які приймали Армадин[®], ймовірно, можна пояснити, з одного боку, здатністю Армадину[®] підвищувати рівень дофаміну в головному мозку, а з іншого — наявністю у складі Армадину[®] янтарної кислоти, що сприяла, через ланцюг нейрохімічних реакцій, підвищенню в головному мозку рівня ГАМК. Отже, використання цього сучасного антиоксиданту сприяло зменшенню астенії й тим самим покращувало якість життя пацієнтів. Вимірювання гіпокампу показало вірогідно більше виражену атрофію в пацієнтів з ішемічним інсультом на фоні МС порівняно з показниками пацієнтів з ішемічним інсультом без МС ($P < 0,05$). Ймовірно, кластер МС, що поєднує артеріальну гіпертензію, інсулінорезистентність, дисліпідемію та ін., прискорює атрофічні процеси гіпокампу більше, ніж окремо кожний з цих компонентів, які визначали у пацієнтів з ішемічним інсультом без МС. **Висновки.** Призначення Армадину[®] в ранньому відновному періоді ішемічного інсульту сприяло зменшенню проявів патологічної втоми в пацієнтів з МС, відновленню функцій за шкалою NIHSS і індексом Бартел.

Ключові слова: ішемічний інсульт, астенія, гіпокамп.

Реабілітаційні заходи в ранній та пізній постінсультний періоди традиційно передбачають насамперед медикаментозне та немедикаментозне лікування рухового дефіциту, афатичних розладів, головокружіння тощо. Поза увагою лікарів та науковців залишаються такі стани, як втома, астенія, тривога, депресія. Тому інколи не зрозуміло, чому залучення значних матеріальних, моральних ресурсів, застосування найсучасніших форм лікування не дають бажаного ефекту.

Патологічна втома, на відміну від фізіологічної, з'являється навіть після незначних навантажень, зберігається протягом тривалого часу, не зменшується після відпочинку, зазвичай являється проявом захворювання і лежить в основі синдрому патологічної втоми (астенії) [1, 2]. Патологічна втома в літературі описана при соматичних, неврологічних та психічних захворюваннях. Патологічна втома після інсульту є частим, але разом з тим маловивченим феноменом [1, 6]. За даними закордонних авторів, патологічна втома розвивається в 36–77 % пацієнтів після інсульту і є одним з найпоширеніших наслідків церебрального інсульту. Вважають, що частота патологічної втоми зростає з часом протягом першого року й потім зменшується, але залишається на високому рівні тривалий час [3, 4]. Деякі автори пов'язують її розвиток з ураженням висхідної ретикулярної формації, інші — з ураженням лобно-підкіркових зв'язків [9]. Вагома роль відводиться нейроімунним, нейроендокринним і психологічним факторам [9]. Слід враховувати, що патологічна втома може бути побічною дією деяких лікарських засобів. Наприклад, β -адреноблокаторів, трициклічних антидепресантів, міорелаксантів, антиконвульсантів та ін. [1, 6, 7]. Постінсультну втому діагностують у випадках, коли пацієнт з моменту інсульту відмічає втому, нестачу енергії й підвищену потребу у відпочинку кожен день або

майже кожен день. Втома перешкоджає повсякденній активності (наприклад, лікувальну фізкультуру у зв'язку з втомою припиняють) [3, 8]. Результати спостережень щодо виникнення постінсультної втоми досить суперечливі. Ряд авторів вважають, що втома після інсульту частіше розвивається в людей похилого віку й жінок [3, 10, 11]. Інші дослідження спростовують ці дані. Не підтвердили залежності від сімейного і трудового статусу попередні публікації щодо розвитку підвищеної втоми після інсульту в безробітних та самотніх пацієнтів [3, 10, 12–15]. Певна кількість публікацій показала зв'язок між вираженістю патологічної втоми й депресією [15–19]. Залишається незрозумілою природа цих явищ. Але подальші дослідження спростували ці висновки й довели, що патологічну втому лише в 11 % випадків можна було пояснити симптомами депресії [20]. Депресія після інсульту пов'язана з тяжкістю неврологічного дефіциту й ступенем інвалідації. Для втоми такої залежності багатьма авторами не визнається [17]. Це підтверджується й тим, що антидепресанти, ефективні в лікуванні постінсультної депресії, неефективні в лікуванні патологічної втоми [21].

Варто відмітити, що наявність у пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт, соматичних захворювань можна пояснити певну кількість випадків патологічної втоми. Так, одне дослідження показало, що пацієнти з цукровим діабетом після інсульту частіше страждали від патологічної втоми [3]. У той же час деякі автори не виявили зв'язку між цукровим діабетом і патологічною втомою. Артеріальна гіпертензія й гіпотензія можуть сприяти розвитку постінсультної втоми. Результати дослідження показали, що денна гіпер- та гіпотензія були пов'язані з розвитком втоми [3]. При цьому попередня гіпертензія не була предиктором її розвитку. Подальші дослідження показали, що розвиток втоми насамперед пов'язаний з

ураженням мозку, наявністю вогнища, а не з судинними факторами ризику та стресом від госпіталізації [3]. На сьогодні не існує робіт, які б продемонстрували роль нейротрансмітерних порушень у розвитку постінсультної втоми. Однак результати невеликого дослідження [3] показали, що застосування психостимулюючого препарату зменшувало симптоми постінсультної втоми в пацієнтів із вогнищами в стовбурі мозку й базальних гангліях і не ефективно в пацієнтів із кірковими інсультами. Ці дані показують роль нейротрансмітерних порушень у патогенезі патологічної втоми після інсульту.

Логічно передбачити, що патологічна втома після інсульту формується швидше в пацієнтів на фоні метаболічного синдрому (МС). У літературі сьогодні майже немає публікацій за даною проблемою. Насамперед це пов'язано з тим, що попередні дослідження не показали кореляційного зв'язку між факторами ризику й формуванням патологічної втоми. Але в осіб з наявністю надлишкової ваги, артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, дисліпідемії розвиток тяжкого інсульту й повторних інсультів передбачається частіше, ніж серед пацієнтів без МС. Тому формування патологічної втоми серед таких пацієнтів можна очікувати.

З огляду на вищенаведене проблема лікування патологічної втоми після інсульту надзвичайно актуальна. На жаль, у наш час кількість методів лікування досить обмежена. У зв'язку з цим була зроблена спроба вивчити вплив вітчизняного препарату Армадин® виробництва фармацевтичної компанії «Мікрохім» на перебіг раннього відновного періоду ішемічного інсульту, патологічну втому в пацієнтів із МС. Армадин® (етилметилгідроксипіридину сукцинат) має антиоксидантну, антигіпоксичну, ноотропну, транквілізуючу й вегетостабілізуючу дію. Крім того, він впливає на нейротрансмітерну систему, підвищуючи концентрацію дофаміну в головному мозку й рівень ГАМК.

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність та безпечність препарату Армадин® у ранньому відновному періоді гострого ішемічного інсульту, його вплив на відновлення втрачених функцій та постінсультну втому в пацієнтів із МС. Особливістю роботи було визначення стратегічних ділянок мозку за даними МРТ при когнітивних та емоційних розладах у пацієнтів з ішемічним інсультом на фоні МС та порівняння з даними пацієнтів без МС.

Матеріали й методи

У відкрите порівняльне контрольоване дослідження на базі неврологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 9 були включені 28 пацієнтів (16 жінок та 12 чоловіків) віком від 44 до 79 років (у середньому $66,0 \pm 4,2$ року), які знаходились у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту (атеротромботичний — 13 та лакунарний інсульт — 15 пацієнтів), вони сформували основну групу. Пацієнти основної групи крім базового лікування отримували Армадин®. Контрольну групу становили 16 хворих у ранньому відновному періоді

ішемічного (атеротромботичний — 6 та лакунарний — 10) інсульту віком від 54 до 76 років (середній вік $63,0 \pm 3,8$ року), які отримували лише стандартне лікування. Діагноз встановлювався на підставі даних клініко-неврологічного обстеження, магнітно-резонансної томографії, лабораторних методів дослідження. МРТ-дослідження головного мозку виконувалось на апараті Siemens MAGNETOM Avanto 1.5T (напруженість магнітного поля 1,5 Тл) з отриманням зрізів у сагітальній, аксіальній та фронтальній площинах. Визначали розміри вогнищ, індекс гіпокампу.

Пацієнтам також визначали антропометричні показники: вагу в кілограмах, зріст у сантиметрах, окружність талії та стегон у сантиметрах, вираховували індекс маси тіла. Діагностували МС за критеріями АТР ІІІ. Проводили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, моніторинг і контроль артеріального тиску.

Загальний та неврологічний стан пацієнтів визначали за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS). Аналіз тривалості та оборотності неврологічного дефіциту проводили за такими шкалами: індекс Бартел, модифікована шкала Ренкіна. Протягом перебування пацієнтів в стаціонарі фіксувалися неврологічні та соматичні ускладнення. Пацієнти додатково заповнювали опитувальник «Госпітальна шкала тривоги та депресії» (HADS). Когнітивний дефіцит вимірювали за допомогою «Короткої шкали оцінки психічного статусу» (MMSE). Кількісну оцінку постінсультної втоми проводили за стоміліметровою візуально-аналоговою шкалою втоми і шкалою оцінки втоми (FAS) [1]. Існують дані про високу чутливість опитувальника FAS як у здорових осіб, так і в пацієнтів із цукровим діабетом, хронічною серцевою недостатністю, хворих після церебрального інсульту та ін. [1]. Опитувальник FAS складається з 10 питань: 5 питань щодо психічної і 5 — щодо фізичної втоми, але оцінює загальну втому в цілому за кількістю балів. Значення коливаються від 10 до 50 балів. Чим вище бал, тим вище ступінь втоми. Показник 22 і вище свідчить про наявність у пацієнта синдрому патологічної втоми.

Клінічну оцінку, лабораторні показники, показники за шкалами тривоги, когнітивних порушень, патологічної втоми визначали на 1-й та 20-й день лікування

Пацієнти обох груп отримували базову терапію, що була максимально уніфікована й включала прийом діуретиків, гіпотензивних, цукрознижуючих, кардіальних, антиагрегантних препаратів, метформіну за показаннями. Протягом лікування не призначались психотропні препарати. Крім того, пацієнти основної групи отримували Армадин® у перші 5 днів по 100 мг двічі на добу внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізрозчину зі швидкістю 60 крапель за хвилину, з шостої доби 100 мг двічі на добу внутрішньом'язово, і починаючи з 10-ї доби пацієнтів переводили на пероральний прийом Армадину® по 2 таблетки (125 мг) двічі на добу — 10 днів.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою сучасних методів математичного аналізу з використанням пакета статистичних програм Statistica 6.0 та Excel 2003. Як критерій вірогідності відхилення показників використовували параметричний критерій Стьюдента і непараметричний критерій U (Вілкоксона — Манна — Уїтні).

Результати

Визначили наявність патологічної втоми в обох групах: медіана вираженості втоми (Me) за опитувальником FAS становила 32,2 (Q1 = 16,5; Q3 = 51,5) в основній та 34,25 (Q1 = 14,5; Q3 = 48,5) у контрольній групі до лікування. Варто відзначити, що в 42 (95,5 %) пацієнтів (основної і контрольної групи) бал за шкалою втоми був 22 або вище. Окремо визначили показники в жінок і чоловіків обох груп в цілому: у чоловіків 29,5 (Q1 = 16,5; Q3 = 51,5), у жінок 34,25 (Q1 = 16,5; Q3 = 51,25). Різниця між цими показниками була статистично вірогідною ($p < 0,05$). Тобто серед наших пацієнтів патологічна втома в кількісному значенні була вище в жінок.

Наявність втоми може бути викликана інфекційним або неінфекційним захворюванням. У зв'язку з цим усі пацієнти були ретельно перевірені на коморбідні стани, які могли викликати патологічну втому. У жодного пацієнта не було виявлено ознак патологічного стану, крім ішемічного інсульту, що міг би призвести до розвитку патологічної втоми.

Пацієнтам, які мали ознаки патологічної втоми (основна — 27 осіб, контрольна — 15 осіб), провели опитування за госпітальною шкалою тривоги і депресії. Результати наведені в табл. 1.

За даними табл. 1, розподіл депресії в основній і контрольній групі був приблизно однаковим. При цьому в усіх пацієнтів визначалась клінічно значима втома

(FAS ≥ 22), а ознаки депресії вираженої та помірної — у близько 20 %. Не визначено статистично вірогідної кореляційної залежності патологічної втоми й депресії.

Динаміка показників втоми за шкалою FAS до та після лікування відображена в табл. 2.

Дані табл. 2 свідчать, що після проведеного лікування ознаки патологічної втоми зменшились за шкалою FAS в обох групах, але статистичної вірогідності досягли в групі, що приймала Армадин®.

Згідно з даними шкали NIHSS неврологічний дефіцит в основній групі оцінювався в 5 [3; 7,5] балів. У контрольній групі середній сумарний неврологічний дефіцит становив 4 [2; 6,75] бали. Тобто в пацієнтів, які брали участь у дослідженні, визначався легкий інсульт. У табл. 3 показана динаміка неврологічних змін згідно зі шкалою NIHSS до та після лікування.

Як свідчать дані табл. 3, за шкалою NIHSS визначалась позитивна динаміка після лікування в основній і контрольній групах, але серед пацієнтів, які приймали додатково Армадин®, ступень покращення вірогідно був вищим. Не було виявлено залежності між вираженістю патологічної втоми за шкалою FAS і ступенем тяжкості інсульту за шкалою NIHSS.

Як первинна кінцева точки дослідження виступала комбінована оцінка змін значень індексу Бартел. Індекс Бартел застосовують для визначення порушень життєдіяльності, незалежності хворого від сторонньої допомоги, особливо найбільш загальних у рутинній діяльності людини, як, наприклад, прийом їжі, персональний туалет, одягання, пересування та ін. Результати змін до та після лікування наведені в табл. 4.

Дані табл. 4 свідчать, що рівень повсякденної активності в групі, яка приймала Армадин®, був вищий, що дозволяє опосередковано судити про покращення якості життя у

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів основної і контрольної груп за шкалою HADS, n (%)

Кількість балів	Основна група (n = 27)	Контрольна група (n = 15)
≥ 15 (виражена депресія)	2 (7,4)	1 (6,6)
11–14 (помірна депресія)	4 (14,8)	2 (13,3)
8–10 (легка депресія)	13 (48,15)	7 (46,6)
≤ 7 (депресія відсутня)	8 (29,6)	5 (33,3)

Таблиця 2. Динаміка показників за шкалою FAS в основній і контрольній групах (Me [Q1; Q3])

Основна група (n = 28)		Контрольна група (n = 16)	
До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
32,2 [16,5; 51,5]	26,2 [14,5; 39,0]*	34,25 [14,5; 48,5]	30,25 [13,5; 46,5]

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з показником до лікування.

Таблиця 3. Динаміка показників за шкалою NIHSS (Me [Q1; Q3])

Основна група (n = 28)		Контрольна група (n = 16)	
До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
5 [3; 7,5].	2 [1,5; 3,0]*	4 [2; 6,75]	3,25 [1,5; 4,5]

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з показником до лікування.

Таблиця 4. Динаміка індексу Бартел за результатами лікування (Me [Q1; Q3], бали)

Основна група (n = 28)		Контрольна група (n = 16)	
До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
77,8 [50,2; 78,5]	90,5 [78; 94,5]*	78,2 [56; 78,5]	84,4 [76; 89,5]

Примітка: * – $P < 0,05$ порівняно з показником до лікування в одній групі.

Таблиця 5. Результати обстеження за шкалою MMSE (Me [Q1, Q3], бали)

Термін	Основна група (n = 28)	Контрольна група (n = 16)
0-й день (до лікування)	26,5 [25–28]	27,5 [26–29]
12-й тиждень	28 [26–29]*	28 [26–30]

Примітка: * – $P < 0,05$ порівняно з попереднім тестуванням в одній групі.

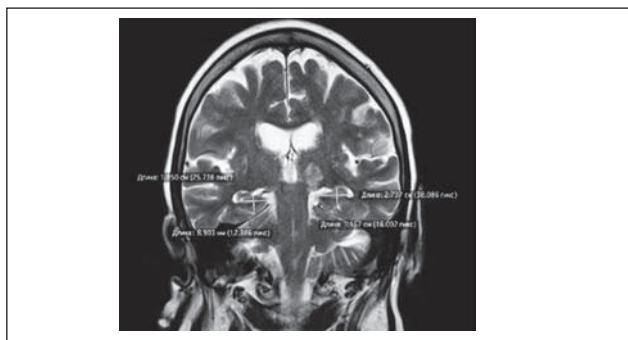


Рисунок 1. Поперечний і вертикальний розміри гіпокампу (ліворуч) та поперечний і вертикальний розміри перигіпокампального простору (праворуч)

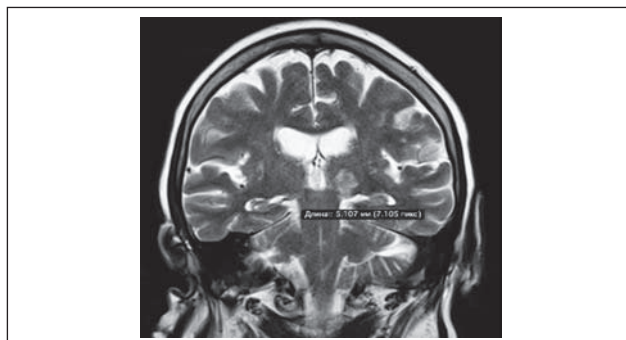


Рисунок 2. Вимірювання розміру медіального перигіпокампального лікворного простору

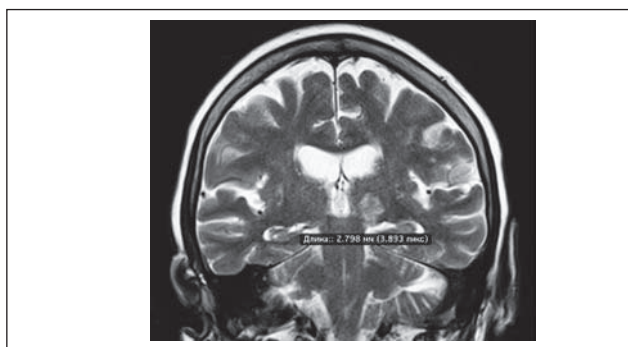


Рисунок 3. Вимірювання розміру верхнього перигіпокампального лікворного простору

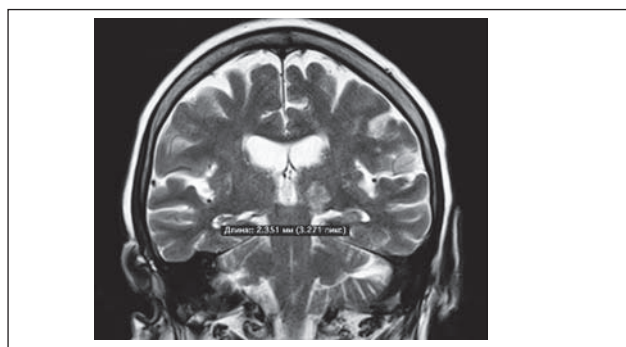


Рисунок 4. Вимірювання розміру латерального перигіпокампального лікворного простору

цих хворих. Так, у групі, яка отримувала Армадин®, 95 % хворих досягли незалежності при виконанні побутових навичок, тоді як у контрольній групі лише 70 % хворих змогли самостійно обслуговувати себе ($p < 0,05$).

Когнітивні порушення (легкі та помірні) були виявлені у 26 хворих основної групи і 14 хворих контрольної групи. При оцінці психічного статусу показники становили від 24 до 30 балів. Результати наведені в табл. 5. Порушення спостерігались у таких когнітивних сферах: увага і концентрація, пам'ять, оптико-просторові навички, абстрактне мислення та рахунок. Максимально вираженими були порушення уваги й концентрації, пам'яті, дещо менші — зорово-конструктивні навички.

Покращання показників когнітивних функцій за період лікування визначалось в обох групах. Вірогідно, цьому сприяло послідовне ставлення пацієнтів до лікування основного захворювання, насамперед систематична корекція артеріального тиску, цукру та ліпідного спектра крові, регулярні фізичні вправи тощо. Але в групі, у якій пацієнти приймали Армадин®, когнітивні функції покращились на 1,5 бала (5 %), а в групі контролю — на 0,5 бала (1,66 %). Отже, у результаті додавання в загальноприйнятту терапію Армадину® визначалась позитивна динаміка переважної більшості когнітивних функцій, більшою мірою — пам'яті й концентрації уваги.

Результати вимірювання структурних показників головного мозку

За методикою, що була запропонована Scheltens et al. [22], виконано дослідження гіпокампу й ділянки навколо гіпокампу (скронева частка) на 1,5 Тл МРТ-системі MAGNETOM Avanto 1.5T, апараті SQ виробництва Siemens. Виконані T2WI, T2blade dark-fl, T1WI томограми головного мозку в аксіальній, корональній та сагітальній проекціях 38 пацієнтам (22 пацієнти — перша група — пацієнти з МС після гострого ішемічного інсульту і 16 пацієнтів — друга група — пацієнти після гострого ішемічного інсульту без МС). За методикою Scheltens et al. [22] вимірювали поперечний і вертикальний розміри гіпокампу, поперечний і вертикальний розміри всього перигіпокампульного лікворного простору, а також поперечні розміри медіального, латерального (скроневого рога) і вертикального перигіпокампульних просторів. Вимірювання проводили в правій і лівій півкулі. Далі вираховували індекс гіпокампу; медіальний перигіпокампульний індекс; латеральний перигіпокампульний індекс; верхній перигіпокампульний індекс.

У пацієнтів із МС визначалось вірогідне зменшення індексу гіпокампу праворуч і ліворуч порівняно з пацієнтами без МС. Дані наведені в табл. 6.

Аналізуючи дані табл. 7, спостерігаємо вірогідне підвищення перигіпокампульних медіального та верхнього індексів праворуч і ліворуч у першій групі порівняно з другою (праворуч і ліворуч), що свідчить про атрофію гіпокампу та скроневої частки головного мозку. Латеральний перигіпокампульний індекс у пацієнтів з МС суттєво не відрізнявся від показників групи без МС ($p < 0,05$).

Обговорення

Своєчасне діагностування патологічної постінсультної втоми має велике значення в лікуванні хворих з ішемічним інсультом. Виявлення в пацієнтів будь-

яких астенічних розладів повинно зосередити лікаря на детальному обстеженні пацієнта для виключення соматичної патології й побічної дії лікарських засобів, що вживає пацієнт. Особливо це стосується хворих із МС. У нашому дослідженні патологічна втома була діагностована в 95,5 % хворих. За літературними даними, патологічна втома у хворих після інсульту зустрічається з частотою від 36 до 77 %. Така різниця в цифрах могла бути пов'язана з наявністю МС у наших пацієнтів. Між тим депресія зустрічалась лише у 20 %. Ймовірно, природа депресії й постінсультної втоми різна. Слід враховувати, що патологічна втома може розвинутиись і без депресії й потребує спеціального лікування без залучення антидепресантів.

Ми виявили, що жінки страждали від патологічної втоми більше, ніж чоловіки ($P < 0,05$).

Стандартна терапія в ранньому відновному періоді ішемічного інсульту сприяла зменшенню астенії в пацієнтів, але додавання Армадину® робило цей процес ефективнішим. Була визначена статистично вірогідна різниця між показниками втоми до та після лікування у пацієнтів, які приймали Армадину® ($P < 0,05$).

Аналізуючи процес відновлення за шкалами NIHSS та індексом Бартел, спостерігали покращення втрачених функцій, зменшення неврологічного дефіциту й функціональної залежності в групі, що приймала Армадину®. Це свідчить про позитивний вплив Армадину® на відновлення втрачених внаслідок інсульту функцій.

Згідно з результатами оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE у пацієнтів, які брали участь у дослідженні, після лікування визначалась позитивна динаміка когнітивної продуктивності в цілому, але в групі, у якій пацієнти приймали Армадину®, когнітивні функції покращились на 5 %, а в групі контролю — на 1,66 %. Покращення когнітивних функцій та зменшення проявів астенії в пацієнтів,

Таблиця 6. Індекс гіпокампу (Ме [Q1; Q3])

Перша група (пацієнти з МС)		Друга група (пацієнти без МС)	
Праворуч	Ліворуч	Праворуч	Ліворуч
0,50 [0,41; 0,54]*	0,56 [0,52; 0,60]*	0,594 [0,58; 0,61]	0,61 [0,58; 0,63]

Примітка: * — вірогідна різниця між показниками основної й контрольної групи ($P < 0,05$).

Таблиця 7. Латеральний, медіальний і верхній перигіпокампульні індекси (Ме [Q1; Q3])

Індекс	Перша група (пацієнти з МС)		Друга група (пацієнти без МС)	
	Праворуч	Ліворуч	Праворуч	Ліворуч
Медіальний перигіпокампульний	0,18 [0,14; 0,17]*	0,15 [2,75; 2,96]*	0,12 [2,75; 2,96]	0,11 [2,75; 2,96]
Латеральний перигіпокампульний	0,08 [0,072; 0,78]	0,18 [0,13; 0,17]	0,09 [0,06; 0,08]	0,17 [0,14; 0,16]
Верхній перигіпокампульний	0,157 [0,12; 0,177]*	0,1721 [0,136; 0,156]*	0,12 [0,09; 0,17]	0,1337 [0,11; 0,17]*

Примітка: * — $P < 0,05$.

які приймали Армадин[®], ймовірно, можна пояснити, з одного боку, здатністю Армадину[®] підвищувати рівень дофаміну в головному мозку, а з іншого — тим, що наявність у складі Армадину[®] янтарної кислоти сприяє, через ланцюг нейрохімічних реакцій, підвищенню в головному мозку рівня ГАМК. Отже, використання цього сучасного антиоксиданта сприяє зменшенню астенії та покращує якість життя пацієнтів. При цьому перевагою є відсутність у Армадину[®] активуючої дії (Армадин[®] не підвищує судомну активність і не порушує сон).

Вимірювання стратегічних (з огляду на втрачені або знижені функції пацієнта) структур головного мозку показало вірогідно більше виражену атрофію гіпокампу в пацієнтів з ішемічним інсультом на фоні МС порівняно з пацієнтами з ішемічним інсультом без МС ($P < 0,05$). Кластер МС, що поєднує артеріальну гіпертензію, інсулінорезистентність, дисліпідемію тощо, прискорює атрофічні процеси гіпокампу більше, ніж окремо кожний із цих компонентів, які визначали у пацієнтів з ішемічним інсультом без МС.

Дослідження показало безпечність терапії препаратом Армадин[®] у комплексі зі стандартною терапією для лікування пацієнтів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту. Препарат не викликав суттєвої побічної дії, всі пацієнти отримали лікування в повному обсязі та оцінили ефективність терапії як «добре» та «задовільно».

Висновки

1. Патологічну втому, що була діагностована в 95 % хворих, які брали участь у дослідженні, потрібно враховувати при лікуванні пацієнтів із МС у ранньому відновному періоді гострого ішемічного інсульту.

2. Призначення Армадину[®] в ранньому відновному періоді ішемічного інсульту сприяло зменшенню проявів патологічної втоми у пацієнтів з МС, відновленню функцій за шкалами NIHSS та індексом Бартел.

3. У пацієнтів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту на фоні МС ступінь атрофії гіпокампу був вірогідно вищим порівняно з хворими в ранньому відновному періоді ішемічного інсульту без МС. З метою покращення діагностики в пацієнтів із МС можна застосовувати визначення індексу гіпокампу та перигіпокампальних індексів, якщо визначити об'єми структур мозку неможливо.

Отримані в процесі дослідження результати потребують подальшого вивчення. Доцільно провести визначення розмірів інших стратегічних структур мозку в пацієнтів з ішемічним інсультом з МС і без нього та встановити можливий зв'язок показників з когнітивними функціями, постінсультною патологічною втомою й депресією.

Список літератури

1. Бикбулатова Л.Ф. Шкала оценки усталости: Перевод на русский язык, адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии / Бикбулатова Л.Ф.,

Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2012. — № 1. — С. 37-42.

2. Torres-Harding S. What Is Fatigue? History and Epidemiology / Torres-Harding S., Jason LA. // *Fatigue as a window to the brain* / Ed. by J. DeLuca. — London: MIT Press, 2005.

3. Кутлубаев М.А. Постинсультные психоневрологические расстройства. Клинические и клиничко-патогенетические корреляции, методы ранней диагностики и реабилитации: Авторефер. дис... д-ра мед. наук: спец.14.01.11 «Нервные болезни» / М.А. Кутлубаев. — Уфа, 2015. — 20 с.

4. Choi-Kwon S. Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine / Choi-Kwon S., Kim J.S. // *Int. J. Stroke*. — 2011. — № 6. — P. 328-336.

5. Duncan F. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies / Duncan F., Wu S., Mead G.E. // *J. Psychosom. Res.* — 2012. — № 73. — P. 18-27.

6. Staub F. Poststroke fatigue // *The behavioral and cognitive neurology of stroke* / O. Godefroy, J. Bogousslavsky (eds.). — Cambridge University Press, 2007. — 664 p.

7. Zwarts M.J. BGM. Clinical neurophysiology of fatigue / Zwarts M.J., Bleyenberd G., van Engelen // *Clinical Neurophysiology*. — 2008. — 119. — P. 2-10.

8. Lynch J. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition / Lynch J., Mead G., Greig C. et al // *J. Psychosom. Res.* — 2007. — № 63. — P. 539-544.

9. Кутлубаев М.А. Симптомы патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов после церебрального инсульта / Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 16-21.

10. Christensen D. Dimensions of poststroke fatigue: a two-year follow-up study / Christensen D., Johansen S.P., Wau T. et al. // *Cerebrovasc. Dis.* — 2008. — № 26. — P. 134-141.

11. Lerdal A. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke / Lerdal A., Bakken L.N., Rasmussen E.F. et al. // *Disabil Rehabil.* — 2011. — № 33. — P. 334-342.

12. Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study / Appelros P. // *Int. J. Rehabil. Res.* — 2006. — № 29. — P. 329-333.

13. Choi-Kwon S. Poststroke fatigue: characteristics and related factors / Choi-Kwon S., Han S.W., Kwon U. et al. // *Cerebrovasc. Dis.* — 2005. — № 19. — P. 84-90.

14. Ingles J.L. Fatigue after stroke / Ingles J.L., Eskes G.A., Phillips S.J. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1999. — № 80. — P. 173-178.

15. Naess H. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction / Naess H., Nyland H.I., Thomassen L. et al. // *Cerebrovasc Dis.* — 2005. — № 20. — P. 245-250.

16. Carlsson G.E. Consequences of mild stroke in persons < 75 years — A 1 year follow-up / Carlsson G.E., Moller A., Blomstrand C. // *Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — № 16. — P. 383-388.

17. Glader E.L. Poststroke fatigue: a 2 year follow up study of stroke patients in Sweden / Glader E.L., Stegmayr B., Asplund K. // *Stroke*. — 2002. — № 33. — P. 1327-1333.

18. Shepers V.P. Post-stroke fatigue course and its relation to personal and stroke related factors / Shepers V.P., Visser-Meily A.M., Ketelaar M. et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2006. — № 87. — P. 184-188.

19. Tseng B.Y. Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke / Tseng B.Y., Billinger S.A., Gajewski B.J. et al. // *Stroke*. — 2010. — № 41. — P. 2908-2912.

20. Van der Mast R.C. Vascular disease and apathy in old age. The Leiden 85-Plus Study. *Int / Van der Mast R.C., Vinkers D.J., Stek M.L. et al. // J. Geriatr. Psychiatry*. — 2008. — № 23(3). — P. 266-271.

21. Choi-Kwon S. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study / Choi-

Kwon S., Choi J., Kwon S.U. et al. // *Cerebrovasc. Dis.* — 2007. — № 23. — P. 103-108.

22. Scheltens P. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in «probable» Alzheimer's disease and normal aging: diagnostic value and neuropsychological correlations / P. Scheltens, D. Leys, F. Barkhof // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. — 1992. — № 55. — P. 967-972.

Отримано 09.01.16 ■

Насонова Т.И.¹, Асауленко Е.И.¹, Колосова Т.В.¹, Клименко А.В.¹, Слободин Т.Н.¹, Гончар О.Ю.², Бугаев Ю.А.², Тишкевич Е.В.², Курочкин И.В.², Головченко Ю.И.¹

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Киевская городская клиническая больница № 9

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕВЕНТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Резюме. Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность препарата Армадин® в раннем восстановительном периоде острого ишемического инсульта, его влияние на восстановление утраченных функций и постинсультную усталость у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Особенностью работы было определение стратегических участков мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) при когнитивных и эмоциональных расстройствах у пациентов с ишемическим инсультом на фоне МС и сравнение с данными пациентов без МС. **Материалы и методы.** Основную группу составили 28 пациентов в возрасте от 44 до 79 лет (в среднем $66,0 \pm 4,2$ года), находившихся в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Пациенты основной группы кроме базового лечения получали Армадин®. Контрольную группу составили 16 больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в возрасте от 54 до 76 лет (средний возраст $63,0 \pm 3,8$ года), получавших только стандартное лечение. Состояние пациентов оценивали по шкалам HADS, MMSE. Количественную оценку постинсультной усталости проводили по шкале оценки усталости (FAS). МРТ-исследование головного мозга выполнялось на аппарате Siemens MAGNETOM Avanto 1.5T. Определяли размеры очагов, индекс гиппокампа. **Результаты.** Патологическая постинсультная усталость определялась в обеих группах: медиана выраженности усталости по опроснику FAS составляла 32,2 (Q1 = 16,5; Q3 = 51,5) в основной и 34,25 (Q1 = 14,5; Q3 = 48,5) в контрольной группе до лечения. У 95 % пациентов отмечалась клинически значимая усталость (FAS ≥ 22), а признаки депрессии (выраженной и умеренной) имели около 20 %. Не было определено статистически достоверной корреляционной зависимости патологической усталости и депрессии. Патологическая усталость по шкале FAS была достоверно большей у женщин, чем у мужчин. После проведенного лечения признаки патологической усталости уменьшились по шкале FAS в обеих группах, но статистической достоверности достигли в группе, дополнительно принимавшей Армадин®. По шкале NIHSS и индексу Бартел достоверное улучшение после лечения определялось среди больных основной группы. Не была определена зависимость между выраженностью патологической усталости по шкале FAS и степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS. Улучшение показателей когнитивных функций за период лечения определялось в обеих группах. Но

в основной группе когнитивные функции улучшились на 5 %, а в группе контроля — на 1,66 %. По методике, предложенной Scheltens et al., выполнено исследование гиппокампа на 1,5 Тл МРТ у пациентов с МС (первая группа) и пациентов без МС (вторая группа). У пациентов с МС определялось достоверное уменьшение индекса гиппокампа справа и слева по сравнению с пациентами без МС: справа 0,50 [0,41; 0,54] против 0,594 [0,58; 0,61] ($p < 0,05$); слева 0,56 [0,52; 0,60] против 0,61 [0,58; 0,63] ($p < 0,05$). **Обсуждение.** Своевременное диагностирование патологической постинсультной усталости имеет большое значение в лечении больных с ишемическим инсультом. В нашем исследовании патологическая усталость была диагностирована у 95,5 % больных. Разница с литературными данными, вероятно, связана с наличием кластера МС у пациентов, участвовавших в исследовании. Достаточно небольшое количество пациентов исключает вывод о влиянии МС на развитие патологической усталости. Следует учитывать, что патологическая усталость может развиваться и без депрессии и она требует специального лечения без привлечения антидепрессантов. Улучшение когнитивных функций и уменьшение проявлений астении у пациентов, принимавших Армадин®, вероятно, можно объяснить, с одной стороны, способностью Армадина® повышать уровень дофамина в головном мозге, а с другой — наличием в составе Армадина® янтарной кислоты, которая способствовала, через цепь нейрохимических реакций, повышению в головном мозге уровня ГАМК. Таким образом, использование этого современного антиоксиданта способствовало уменьшению астении и тем самым улучшало качество жизни пациентов. Измерение гиппокампа показало достоверно более выраженную атрофию у пациентов с ишемическим инсультом на фоне МС по сравнению с показателями пациентов с ишемическим инсультом без МС ($P < 0,05$). Вероятно, кластер МС, сочетающий АГ, инсулинорезистентность, дислипидемию и др., ускоряет атрофические процессы гиппокампа больше, чем отдельно каждый из этих компонентов, которые определяли у пациентов с ишемическим инсультом без МС. **Выводы.** Назначение Армадина® в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта способствовало уменьшению проявлений патологической усталости у пациентов с МС, восстановлению функций по шкале NIHSS и индексу Бартел.

Ключевые слова: ишемический инсульт, астения, гиппокамп.

Nasonova T.I.¹, Asaulenko O.I.¹, Kolosova T.V.¹, Klimenko O.V.¹, Slobodin T.M.¹, Honchar O.Yu.², Buhaiov Yu.A.², Tyshkevych O.V.², Kurochkin I.V.², Holovchenko Yu.I.¹

¹National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv

²Kyiv City Clinical Hospital № 9, Ukraine

PATHOGENETIC ASPECTS OF PREVENTION OF FATIGUE IN THE EARLY RECOVERY PERIOD AFTER ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Summary. Aim of the study. To investigate clinical effectiveness and safety of Armadin® in the early recovery period after acute ischemic stroke, its impact on the restoration of impaired functions and stroke induced fatigue in the patients with metabolic syndrome. The study aimed to determine target brain areas by MRI data in cognitive and emotional impairments in patients with ischemic stroke against the metabolic syndrome and to compare with the data of the patients without metabolic syndrome. **Materials and methods.** The basic group consisted of 28 patients aged from 44 to 79 years old (mean age 66.0 ± 4.2) in the early recovery period after ischemic stroke. The patients of the basic group received Armadin® besides standard treatment. The control group involved 16 patients in the early period after ischemic stroke aged from 54 to 76 years old (mean age 63.0 ± 3.8) that received standard therapy only. The patients' condition was estimated by the NIHSS, Renkin scale, Barthel index. Cognitive and emotional status was assessed by HADS, MMSE. The quantitative estimation of post-stroke fatigue was performed using Fatigue assessment scale (FAS). MRI of brain was conducted using Siemens MAGNETOM Avanto 1.5T. There were determined foci size and hippocampus index. **Results.** Stroke induced fatigue was in both groups: severity median value by FAS was 32.2 (Q1 = 16.5; Q3 = 51.5) in the basic group and 34.25 (Q1 = 14.5; Q3 = 48.5) in the control group before treatment. 95 % of the patients had clinically significant fatigue (FAS ≥ 22), about 20 % of the patients had depression signs. There was no statistically significant correlation between fatigue and depression. Fatigue level by FAS was more intensive in female in comparison with males. After the therapy fatigue symptoms reduced in both groups, but the reduction was statistically significant in the group received Armadin®. Expressed improvement after the therapy by NIHSS and Barthel index was determined in the basic group. There was not determined the dependence between fatigue intensity by FAS and stroke severity by NIHSS. Cognitive parameters improved due to treatment in both

groups. However in the basic group there was 5 % improvement and in the control there was 1 % improvement. MRI 1.5 T by Scheltens et al. method was performed in the patients with metabolic syndrome and without it. The patients with metabolic syndrome had significant reduction of hippocampus index right side and left side compared with the patients without metabolic syndrome: right side 0.50 [0.41; 0.54] vs 0.594 [0.58; 0.61] ($p < 0.05$). **Discussion.** Early diagnosis of stroke induced fatigue is of great importance for the patients with ischemic stroke. In our study fatigue was diagnosed in 95 % patients. The diversity with literature data could be likely connected with cluster in the patients with metabolic syndrome which took part in the study. A small subset of the participants disables concluding about metabolic syndrome influence on fatigue development. We must consider that fatigue could form without depression background and it requires specific treatment without antidepressant medications. Improvement of cognitive functions and asthenia reduction in the patients received Armadin® could be likely explained by the opportunity of the drug to elevate dopamine brain level from one side, and succinate acid in its formula which increases GABA brain level due to neurochemical reaction, from the other side. So, the usage of this today antioxidant reduced asthenia and thereby improved quality of life of the patients. Hippocampus measurement demonstrated more intensive atrophy in the patients after ischemic stroke combined with metabolic syndrome compared with the patients without metabolic syndrome ($P < 0.05$). Metabolic cluster with underlying arterial hypertension, insulin resistance, dyslipidemia exc. might enhance hippocampus atrophy than each element severally determined in the patients with ischemic stroke and without metabolic syndrome. **Conclusions.** Armadin® usage in the early recovery period after ischemic stroke reduced fatigue signs in the patients with metabolic syndrome, improved functions by NIHSS and Barthel index.

Key words: ischemic stroke, asthenia, hippocampus.