



Астеническое расстройство после инсульта

М.А. Кутлубаев¹, А.И. Ахметова²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия

Аннотация

Астенические расстройства отмечаются примерно у половины пациентов после инсульта. Механизмы развития постинсультной астении (ПИА) связаны с поражением коннектома головного мозга, нейровоспалительными и нейроэндокринными механизмами. Для ПИА характерны нехватка энергии, вялость, быстрая утомляемость, которые не уменьшаются после отдыха или сна; её дифференцируют с депрессией, апатией и дневной сонливостью. Факторами риска по развитию ПИА являются женский пол, тревожно-депрессивные расстройства, выраженный неврологический дефицит, нарушения сна, сахарный диабет и др. В лечении ПИА используются методы когнитивно-поведенческой терапии, дозированные физические нагрузки, фармакотерапия.

Ключевые слова: инсульт; астения; усталость; утомляемость; депрессия

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». E-mail: mansur.kutlubayev@yahoo.com. Кутлубаев М.А.

Для цитирования: Кутлубаев М.А., Ахметова А.И. Астеническое расстройство после инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):64–71.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.8>

Поступила 25.08.2022 / Принята в печать 18.10.2022 / Опубликовано 25.12.2023

Poststroke Asthenic Disorder

Mansur A. Kutlubayev¹, Albina I. Akhmetova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia

Abstract

Asthenic disorders are seen in approximately half of poststroke patients. The mechanisms underlying poststroke asthenia (PSA) are related to brain connectome damage, as well as neuroinflammatory and neuroendocrine mechanisms. PSA is associated with a lack of energy, lassitude, and fatigue that do not improve after rest or sleep; it is differentiated from depression, apathy, and daytime drowsiness. Risk factors for PSA include female gender, anxiety and depressive disorders, severe neurological deficit, sleep disorders, diabetes etc. Treatment of PSA includes cognitive behavioral therapy graded physical activity, and pharmacotherapy.

Keywords: stroke; asthenia; fatigue; tiredness; depression

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 450008, Russia, Ufa, Lenina str., 3. Bashkir State Medical University. E-mail: mansur.kutlubayev@yahoo.com. Kutlubayev M.A.

For citation: Kutlubayev M.A., Akhmetova A.I. Poststroke Asthenic Disorder. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):64–71. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.8>

Received 25.08.2022 / Accepted 18.10.2022 / Published 25.12.2023

Астенические расстройства представляют собой болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению,

непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов [1]. Они составляют ядро клинической картины одной из форм невроза — неврастении, а также наблюдаются в структуре заболеваний внутренних органов и при органическом поражении центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Частота астенических расстройств в общей

популяции колеблется от 1,5 до 15% [1]. При болезни Паркинсона астения отмечается у половины пациентов [3], а при рассеянном склерозе её частота может достигать 78% [4].

В западной научной литературе традиционно используется более общий термин *fatigue* (англ. — усталость), который отражает только основное проявление астении. В данном случае имеется в виду патологическая усталость, которая, в отличие от физиологической утомляемости, не зависит от предшествующих нагрузок и не уменьшается после отдыха или сна [5].

Явления астении (патологической усталости) представляют значительную проблему для пациентов, перенёвших инсульт. По мнению экспертов, изучение данного феномена является одним из приоритетных направлений исследования последствий инсульта [6]. Учитывая, что по сути термины «астения» и «патологическая усталость» являются синонимами, в данной статье будет использоваться термин «постинсультная астения» (ПИА). В настоящее время отсутствует общепринятое определение ПИА. Некоторые авторы определяют её как состояние субъективного ощущения усталости и изнеможения, которое развивается вне зависимости от предшествующих нагрузок и не уменьшается после отдыха или сна [7].

Эпидемиология

Явления ПИА наблюдаются у значительного числа пациентов, по данным некоторых авторов, её частота может достигать 90% [7]. Т.В. Cumming и соавт. провели систематический обзор, проанализировав результаты 22 исследований, в которых для оценки ПИА использовалась Шкала тяжести усталости (*Fatigue severity scale, FSS*). Средняя частота ПИА составила 50% (95% доверительный интервал (ДИ) 43–57%). Сравнительный анализ продемонстрировал более низкие показатели частоты ПИА в исследованиях, проведённых в странах Азии, которые соответствовали 35% (95% ДИ 20–50%) [8]. Метаанализ, проведенный I. Alghamdi и соавт. в 2021 г., включал 35 работ (6851 пациентов) и дал сопоставимый результат: по *FSS* частота ПИА составила 48% (95% ДИ 42–53%), по Субъективной шкале оценки астении (*MFI*) — 48% (95% ДИ 43–53%) [9].

Частота ПИА сохраняется высокой как в остром периоде, так и через несколько лет после инсульта. В наблюдении А. Pedersen и соавт. было показано, что через 7 лет после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) до 80% пациентов отмечают явления ПИА [10].

Патофизиологические механизмы

В настоящее время механизмы развития астении при заболеваниях нервной системы рассматриваются с точки зрения теории сет-пойнтов (*set-point* (англ.) — контрольная точка). Согласно этой теории, оптимальное функционирование организма возможно в состоянии баланса различных разнонаправленных физиологических процессов. Такое состояние и называется сет-пойнтом. Нарушение физиологического сет-пойнта ведёт к развитию астенических состояний. Механизмы, приводящие к данному нарушению, разнообразны [2]. Они могут быть подразделены на нейроиммунные, нейроэндокринные, нейрохимические, нейрофизиологические и пр. [11].

Патогенез ПИА в настоящее время изучен недостаточно. Единственное экспериментальное исследование ПИА было проведено А. Kunze и соавт. [12]. Его результаты показали значительные отличия в выраженности поведенческих коррелятов астении и депрессии у различных линий крыс в течение 50 дней после экспериментального инсульта. В частности, у крыс линий Спрэг-Доули и Вистар отмечалось повышение спонтанной активности в светлое время суток, когда грызуны не активны, и, наоборот, снижение двигательной активности в тёмное время суток, когда они должны быть активны, что соответствовало астеническому синдрому. У крыс линии Льюис спонтанная активность в тёмное время суток была высокой, но увеличивалось время иммобилизации при проведении теста с принудительным плаванием, что соответствовало феномену «выученной беспомощности» и интерпретировалось как эквивалент депрессивного расстройства у животного. У последних также был достоверно выше уровень интерлейкина-10 в крови, чем у первых двух. Авторы сделали вывод о том, что в основе выявленных изменений лежат различия в развитии иммунного ответа у животных различных линий, а в основе ПИА и депрессии — различные нейроиммунные механизмы, связанные с асептической воспалительной реакцией, которая наблюдается после ОНМК [12]. Воспаление сопровождается повышением уровня цитокинов в крови и приводит к нейрохимическим нарушениям в ЦНС за счёт ингибирования индоламин-2,3-диоксигеназы и переключения метаболизма триптофана с серотонина на нейротоксическое соединение — кинуренин [13].

Нейроиммунные механизмы, вероятно, играют наиболее значимую роль в развитии так называемой ранней астении, которая наблюдается в течение 1-го года после инсульта [14]. W. de Doncker и соавт. привели сведения о том, что уровень цитокинов и кинуренина в крови были выше, а триптофановый индекс (соотношение уровня триптофана к конкурирующим аминокислотам) — ниже у пациентов с явлениями астении через 12 мес после ОНМК. Через 18 мес данная закономерность уже не наблюдалась [15].

В дальнейшем нейроиммунологическая теория развития ПИА получила подтверждение в молекулярно-генетических исследованиях, которые показали, что носители аллеля *S* гена, кодирующего синтез белка — агониста рецепторов ИЛ-1, повышающего уровень цитокинов в крови, более подвержены развитию астении после ОНМК. Носительство же аллеля *TLR-4*, обладающего противовоспалительными свойствами, напротив, снижало риск развития ПИА [16].

Нейроэндокринная теория объясняет развитие астенических расстройств после ОНМК недостаточностью желез внутренней секреции и метаболическими нарушениями. По данным различных авторов, частота гипоталамической дисфункции после ОНМК может достигать 82%. Чаще всего наблюдается недостаточность соматотропного гормона. Последний синтезируется в латеральных отделах аденогипофиза, который наиболее подвержен повреждению при ОНМК. Данные о взаимосвязи между гипоталамической недостаточностью и ПИА неоднозначны. Для уточнения роли нейроэндокринных расстройств в развитии ПИА в настоящее время проходит исследование PIT-FAST [17].

Исследование с применением магнитно-резонансной томографии в режиме DTI и функционального картирования

в состоянии покоя показало, что важная роль в развитии ПИА у пациентов после инсульта в бассейне средней мозговой артерии принадлежит структурному и функциональному разобщению лобных долей двух полушарий. Наибольшее значение имеет нарушение связей роstralной части средней лобной извилины на стороне инсульта, степень которого достоверно коррелировала с тяжестью астении [18].

В последнее время предложен ряд нейробиологических теорий развития ПИА. Двигательная активность в норме сопровождается восприятием усилия, необходимого для мышечного сокращения. Воспринимаемое усилие является результатом интеграции афферентной импульсации от мышц и сенсорного прогноза. Модель сенсорного ослабления объясняет развитие астении повышенным восприятием усилия, обусловленным нарушением механизма воротного контроля моторных ощущений [15].

Метакогнитивная модель дисгомеостаза связана с теорией прогнозирующего кодирования (прогнозной обработки). Согласно данной теории головной мозг постоянно создаёт и обновляет внутреннюю модель окружающего мира. Он генерирует внутреннюю афферентную импульсацию, которая затем сравнивается с реальной афферентной импульсацией. При несовпадении двух потоков импульсации формируются ошибки прогнозирования, которые впоследствии используются для обновления внутренней модели. Большое число ошибок прогнозирования приводит к тому, что головной мозг начинает уделять больше внимания внутренней импульсации, что в свою очередь снижает уверенность в собственных силах — самоэффективности, и это может лежать в основе развития астенических расстройств.

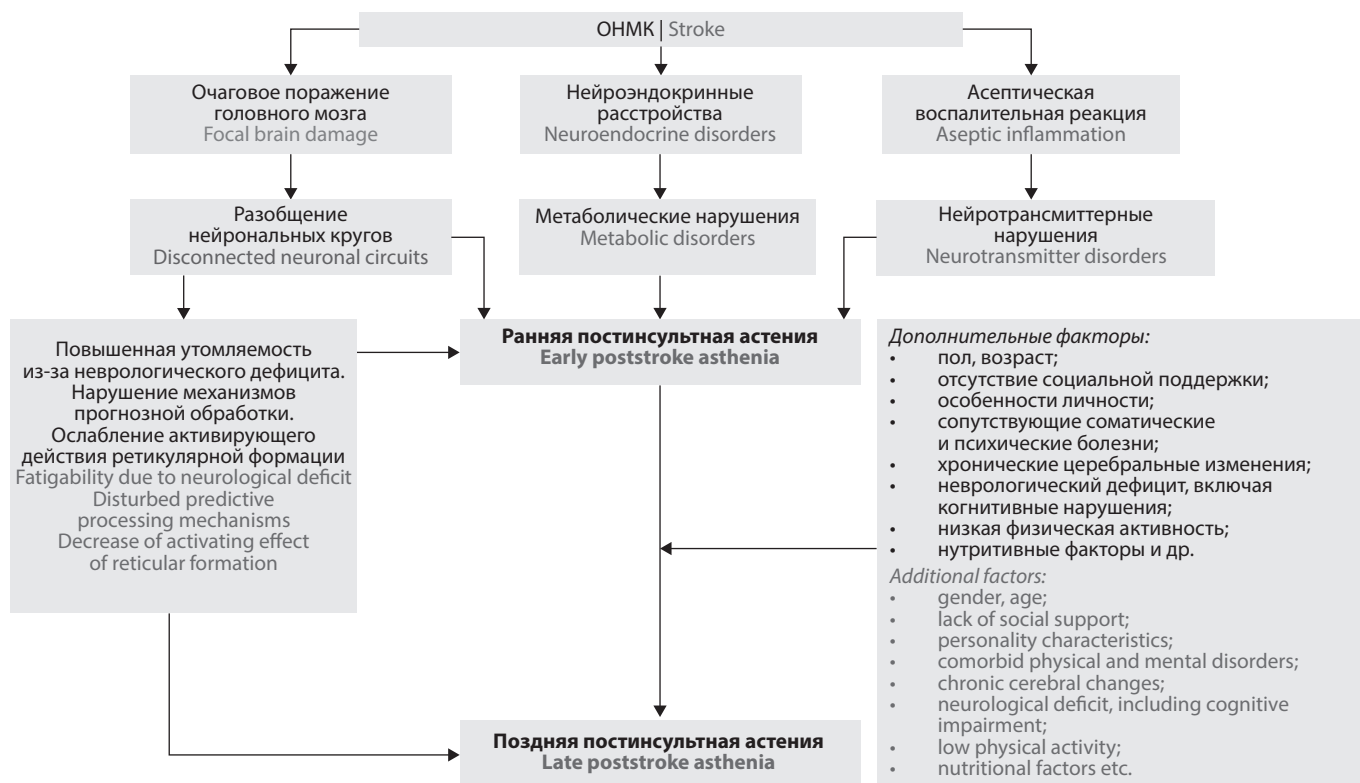
Модель ингибиторной сенситизации объясняет развитие астении тем, что чрезмерное возбуждение активирующих систем головного мозга повышает чувствительность тормозных систем ЦНС. Это приводит к тому, что в головном мозге постоянно генерируется сигнал о необходимости в отдыхе, в результате появляется чувство истощения и усталости.

Исходя из представленных данных, можно предположить, что в основе ранней и поздней ПИА могут лежать различные механизмы. Биологические механизмы (нейроиммунные, нейроэндокринные и др.) играют более значимую роль в развитии ранней астении, в то время как присутствие дополнительных факторов (возраст, наличие коморбидности и др.) приводит к хронизации процесса и развитию поздней астении (рисунок). Названные теории лишь частично могут объяснить развитие ПИА, поэтому изучение механизмов её развития продолжается [15].

Факторы, связанные с развитием ПИА

S. Zhang и соавт. [19] провели метаанализ результатов 14 исследований (3933 пациента), который позволил выявить факторы, связанные с ПИА (таблица).

Особый интерес представляют данные о связи между развитием ПИА и локализацией очага инсульта. Предполагается, что поражение ствола мозга может приводить к развитию астении за счёт повреждения восходящей активирующей ретикулярной формации, а поражение базальных ганглиев — за счёт изменений в волевой сфере. В то же время метаанализ, проведённый J. Shu и соавт., не подтвердил достоверность



Модель патогенеза ПИА.
PSA pathogenesis model.

Факторы, связанные с развитием ПИА

Factors associated with PSA

Группа факторов Group of factors	Факторы Factors
Демографические и социально-экономические Demographic and socioeconomic	Женский пол, низкая социальная поддержка Female gender, low social support
Психологические/психофизиологические Psychological/psychophysiological	Депрессия, тревога, когнитивные нарушения, экстернальный локус контроля, копинг-стратегия (избегание, конфронтация), нарушения сна Depression, anxiety, cognitive impairment, external locus of control, coping strategy (avoidance, confrontation), sleep disorders
Неврологические Neurological	Тяжёлый неврологический дефицит по NIHSS, mRs, геморрагический тип инсульта [20] Severe neurological deficit (assessed by NIHSS, mRs), hemorrhagic stroke [20]
Лабораторные Laboratory	Снижение уровня тиреотропного гормона [22], повышение уровня мочевой кислоты [23], цитокинов, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, снижение прогностического нутриционного индекса [24], повышение уровня С-реактивного белка [25] Decreased thyroid-stimulating hormone [22], increased uric acid [23], cytokines, neutrophil-lymphocyte ratio, decreased prognostic nutritional index [24], increased C-reactive protein [25]
Соматические Physical	Артериальная гипер- и гипотензия, сахарный диабет 2-го типа, скелетно-мышечная боль, сердечная аритмия, ожирение [26] Arterial hypertension and hypotension, type 2 diabetes, musculoskeletal pain, cardiac arrhythmia, obesity [26]
Нейровизуализационные Neuroimaging	Инсульты с поражением таламуса, базальных ганглиев, инфратенториальных структур, лейкоареоз Strokes involving the thalamus, basal ganglia, or infratentorial structures; leukoaraiosis
Фармакологические Pharmacological	Статины, антидепрессанты, миорелаксанты, полипрагмазия Statins, antidepressants, muscle relaxants, polypharmacy

Примечание. NIHSS — шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья; mRs — модифицированная шкала Рэнкина.
Note. NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mRs, modified Rankin scale.

связи между локализацией очага инсульта и развитием ПИА [20]. Вероятно, наличие самого очага ОНМК и, как следствие, частичное разобщение коннектома головного мозга достаточно для достоверного увеличения вероятности развития астенических расстройств. Это положение подтверждается данными С. Winward и соавт, которые показали, что частота астении достоверно выше у пациентов с малым инсультом, чем у больных с транзиторными ишемическими атаками, другими словами, клинически в обеих группах наблюдалась переходящая симптоматика, но у пациентов с ОНМК выявлялся очаг острой ишемии, который, вероятно, и обуславливал более высокую частоту астении в данной группе [21].

Некоторые факторы могут играть двоякую роль в развитии ПИА. Например, ожирение играет протективную роль в отношении астении в остром периоде инсульта, но предрасполагает к её развитию через 6 мес после ОНМК [26].

Систематический обзор исследований, посвящённых связи между ПИА и когнитивными нарушениями, дал неоднозначный результат. Четыре работы выявили достоверную корреляцию между ПИА и нарушением памяти, внимания, скоростью обработки информации и скоростью чтения ($r = -0,36-0,46$), в то время как в 7 работах авторы не обнаружили связи между ними [27]. Роль речевых нарушений в развитии ПИА окончательно не установлена, в связи с тем, что афазия, как правило, является критерием исключения из многих исследований [28].

Низкий уровень физической активности до и после инсульта могут предрасполагать к развитию астении. Результаты систематического обзора F. Duncan и соавт. не смогли продемонстрировать явной связи между выраженностью физического состояния и ПИА [29], однако D. Tai и соавт. в своём метаанализе показали, что физические упражнения оказывают положительное влияние на снижение выраженности патологической усталости после ОНМК [30].

Особенно важен поиск модифицируемых факторов риска по развитию ПИА, к их числу можно отнести хроническую боль, повышенную тревожность, полипрагмазию, некомпенсированную соматическую патологию, низкий уровень физической активности. Коррекция этих факторов может рассматриваться как один из подходов к профилактике и лечению ПИА.

Социально-экономические факторы играют важную роль в развитии как самого ОНМК, так и его осложнений [31]. Низкий уровень социальной поддержки повышает риск развития ПИА [7].

Учитывая высокую частоту астенических расстройств после перенесённой новой коронавирусной инфекции, можно предположить, что после ОНМК, ассоциированного с COVID-19 [32], будет повышен риск развития ПИА. Однако данный вопрос в настоящее время не исследован.

Оценка постинсультной астении

Для оценки ПИА используются различные опросники. Наиболее популярна FSS, состоящая из 9 вопросов, каждый из которых оценивается по шкале от 1 до 7. Она позволяет дифференцировать ПИА от депрессии, однако её чувствительность при оценке патологической усталости в динамике, возможно, недостаточна. Опросник FIS состоит из 40 вопросов, ответы на которые оцениваются от 0 до 4. Недостатком данного психометрического инструмента является относительно большое количество вопросов. Этого недостатка лишён модифицированный вариант названной шкалы — Modified Fatigue Impact Scale, который состоит из 21 вопроса. К числу его недостатков можно отнести то, что он в основном направлен на оценку влияния патологической усталости на повседневную жизнь пациента. Другие опросники включают Шкалу оценки усталости, подшкалу «Витальность» Опросника для оценки качества жизни SF-36. Наиболее простой метод оценки ПИА — использование визуально-аналоговой шкалы усталости. Однако его надёжность значительно ниже, чем вышеперечисленных опросников [7]. При использовании шкал диагноз ПИА устанавливается в том случае, если количество баллов, которое набрал пациент, больше определённого значения. Значения, полученные при оценке по шкалам, также могут использоваться для суждения о тяжести астенического расстройства.

J. Lynch и соавт. предложили клиническое определение патологической усталости у пациентов после ОНМК в стационарных и амбулаторных условиях. Оно также позволяет дифференцировать ПИА с дневной сонливостью [5].

Клиническое определение ПИА для амбулаторных пациентов. За последний месяц, минимум в течение 2 нед, пациент отмечал усталость, нехватку энергии и повышенную потребность в отдыхе каждый день или почти каждый день. Эта усталость нарушает участие в повседневной активности.

Клиническое определение ПИА для стационарных пациентов. С момента развития инсульта пациент отмечал усталость, нехватку энергии и повышенную потребность в отдыхе каждый день или почти каждый день. Эта усталость нарушает участие в повседневной активности (для стационарных пациентов это может включать лечебную физкультуру, необходимость раннего приостановления занятий). Если состояние пациента соответствует данному определению, говорят о наличии у него ПИА.

Сравнительный анализ приведённых выше определений показал, что они больше оценивают влияние ПИА на повседневную жизнь, в то время как многие шкалы больше отражают наличие симптомов ПИА. К недостатку клинического определения можно отнести невозможность оценить тяжесть ПИА, а также её характеристик. Для выявления ПИА допустимо использование как шкал, так и клинического определения, однако в настоящее время продолжается поиск наиболее чувствительных и специфичных инструментов для оценки ПИА.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ПИА проводится с клинически схожими расстройствами: апатией, депрессией и гиперсомнией. Все перечисленные феномены характеризуются снижением двигательной активности, вялостью,

нарушением социального функционирования и оказывают негативное влияние на исход ОНМК [33].

Апатия представляет собой распространённый постинсультный феномен, который характеризуется снижением мотивации, ограничением целенаправленного поведения, включая его эмоциональную составляющую, и ограничение целенаправленной познавательной деятельности. Её частота после ОНМК — 50% и более [34]. Развитие апатии после ОНМК связано с пожилым возрастом пациента, поражением лобно-подкорковой области головного мозга, снижением когнитивных функций. Исследования апатии и астении после ОНМК показали, что эти два феномена не связаны между собой [35, 36].

Астения может наблюдаться в рамках депрессивного расстройства. Однако депрессия, в отличие от астении, — более сложный и многогранный феномен, клиническая картина которого включает 3 компонента: эмоциональные нарушения (дистимия, ангедония, чувство безнадёжности), негативное мышление (идеи самообвинения, самоуничтожения) и поведенческие расстройства (снижение аппетита, заторможенность, астения) [37]. E. Douven и соавт. показали, что эти два феномена связаны между собой как в остром, так и в восстановительном периоде ОНМК. Однако ряд исследований доказали наличие принципиальных различий между двумя феноменами. В частности, только у половины пациентов с ПИА наблюдаются явления депрессии, а назначение антидепрессанта (например, флуоксетина) уменьшает выраженность депрессии, но не астении, более того, некоторые антидепрессанты, в частности трициклические, могут усугублять астению [36].

Гиперсомния (дневная сонливость) может напоминать астению, но представляет собой повышенную вероятность засыпания в определённых ситуациях. В отличие от гиперсомнии, ПИА не уменьшается после сна. Однако примечательно, что оба феномена в той или иной степени связаны с нарушением сна после ОНМК [7].

Некоторые авторы наряду с патологической усталостью выделяют патологическую утомляемость. Последняя представляет собой реакцию на повышенную нагрузку при выполнении определённых действий вследствие неврологического дефицита. Например, у пациента с дисфазией будет наблюдаться выраженное утомление после обычного разговора, а у пациента с парезом ноги — после ходьбы. Однако патологическая утомляемость, как правило, наблюдается в сочетании с патологической усталостью, которая наблюдается вне зависимости от нагрузок. В связи с этим выделение патологической утомляемости как отдельного феномена сомнительно, и обычно она рассматривается лишь как один из механизмов формирования астенического синдрома после ОНМК [38].

Диагностика ПИА обычно не требует использования дополнительных методов обследования, однако в тех случаях, когда у пациентов наблюдаются дополнительные симптомы (отёки, брадикардия, бледность кожных покровов, ломкость ногтей и др.) или необычное течение астении, когда она ухудшается со временем, можно заподозрить соматическую патологию: анемию, гипотиреоз, хронические воспалительные заболевания, сахарный диабет, сонные апноэ и др. [7]. В таких случаях целесообразно провести скрининг на названные расстройства.

Лечение

Лечение ПИА в настоящее время разработано недостаточно [39]. Среди потенциально эффективных средств для лечения ПИА можно выделить препараты психостимулирующего действия. В частности, в рандомизированном контролируемом испытании (РКИ) MIDAS продемонстрирована эффективность модафинила в дозировке 200 мг/сут [40]. В то же время в другом РКИ модафинил не оказал достоверного эффекта на показатель по шкале MF1-20, но снизил выраженность астенических явлений по шкале FSS и подшкале «Витальность» шкалы SF-36. Анализ, проведённый в Австралии, продемонстрировал экономическую эффективность применения модафинила у пациентов с ПИА трудоспособного возраста [41]. Единичные открытые исследования отечественных авторов продемонстрировали эффект в лечении ПИА таких препаратов, как сульбутиамин, фонтурацетам и идебенон [7, 39].

В литературе имеются данные о положительном эффекте витамина D на выраженность астении у пациентов после ОНМК с гиповитаминозом D [42]. Работы китайских авторов выявили положительный эффект методов лечения, популярных в восточной медицине: фитотерапии в виде использования препаратов на основе астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus*) и электроакупунктуры [39].

Транскраниальная электрическая стимуляция — метод неинвазивной нейромодуляции, основанный на воздействии на кору головного мозга слабым электрическим полем. Результаты РКИ, проведенного X.L. Dong и соавт., продемонстрировал, что 4-недельный курс транскраниальной электрической стимуляции достоверно снижает выраженность ПИА по сравнению с группой плацебо. Однако при оценке ПИА через 8 мес различия в двух группах нивелировались [43].

Немедикаментозные методы лечения ПИА включают также обучение пациентов и когнитивно-поведенческую терапию, многокомпонентные программы и снятие стресса путём медитативного сосредоточения [44], а также комплексную реабилитацию [45]. Результаты систематического обзора D. Tai и соавт. показали, что физические упражнения снижают выраженность ПИА [30]. По данным РКИ COGART, наиболее эффективна комбинация когнитивно-поведенческой терапии с дозированными физическими нагрузками [46].

С.Н. Teng и соавт. провели систематический обзор путей адаптации пациентов к ПИА [47]. Важная роль в адаптации к ПИА принадлежит членам семьи, работодателю, коллегам, однако авторам не удалось выяснить, как именно близкие люди помогают в данном процессе. По мнению людей, перенёсших инсульт, проблема ПИА заслуживает отдельного обучения пациентов и их близких основным подходам к её коррекции.

Процесс адаптации включает в себя адаптацию к самой астении, повседневной активности и собственной роли в

обществе с учётом ограничений, связанных с перенесённым ОНМК. Астения оказывает негативное влияние на все сферы деятельности человека, перенёсшего инсульт: физическую, когнитивную, психическую и социальную. В связи с этим задачей мультидисциплинарной команды является разработка всесторонней стратегии максимальной адаптации к ПИА совместно с самим пациентом и ухаживающими за ним.

Влияние на жизнь после инсульта

ПИА оказывает негативное влияние на различные аспекты жизни пациента, перенёсшего инсульт, ухудшает восстановление неврологического дефицита после инсульта [48–51]. В частности, ПИА в остром периоде первого инсульта является предиктором низкой активности повседневной жизни на момент выписки [51] и через 1,5 года [50], вне зависимости от наличия депрессии. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что лечение ПИА может рассматриваться как метод повышения эффективности реабилитационных мероприятий, однако необходимы клинические испытания, которые подтвердили бы это предположение.

ПИА снижает качество жизни [52, 53], инструментальную активность повседневной жизни [54], повышает риск суицидального поведения [55], снижает вероятность возвращения на работу после ОНМК даже в отсутствие значимого неврологического дефицита [56].

Заключение

До половины пациентов, перенёсших ОНМК, страдают от астенического расстройства. Механизмы развития ПИА находятся на стадии изучения, но, вероятно, связаны с поражением коннектома головного мозга, нейровоспалительными и нейроэндокринными механизмами. Для выявления ПИА в ходе беседы с пациентом уточняют наличие таких симптомов, как нехватка энергии, вялость, быстрая утомляемость, которые не уменьшаются после отдыха или сна; проводят также дифференциальную диагностику ПИА с депрессией, апатией и дневной сонливостью. Среди факторов, предрасполагающих к развитию ПИА, можно выделить женский пол, пожилой возраст, тревожно-депрессивные расстройства, выраженный неврологический дефицит, нарушения сна, сахарный диабет и др. Наиболее эффективными методами лечения ПИА является когнитивно-поведенческая терапия, дозированные физические нагрузки, в более тяжёлых случаях используются препараты психостимулирующего действия.

Будущие исследования должны уточнить механизмы развития ПИА и на основе этих данных разработать высокоэффективные методы её лечения. При планировании реабилитации пациентов после ОНМК необходимо принимать во внимание высокую вероятность развития ПИА у данной категории пациентов.

Список источников | References

- Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131–136. Chutko L.S., Surushkina S.Yu. Asthenic disorders. History and modernity. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):131–136. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2020120061131
- Chaudhuri A., Behan P.O. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363(9413):978–988. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15794-2
- Siciliano M., Trojano L., Santangelo G. et al. Fatigue in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2018;33(11):1712–1723. DOI: 10.1002/mds.27461
- Oliva Ramirez A., Keenan A., Kalau O. et al. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol.* 2021;21(1):468. DOI: 10.1186/s12883-021-02396-1
- Lynch J., Mead G., Greig C. et al. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition. *J. Psychosom. Res.* 2007;63(5):539–544. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.08.004
- Pollock A., St George B., Fenton M., Firkins L. Top 10 research priorities relating to life after stroke – consensus from stroke survivors, caregivers, and health professionals. *Int. J. Stroke*. 2014;9(3):313–320. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00942.x
- Aali G., Drummond A., das Nair R., Shokraneh F. Post-stroke fatigue: a scoping review. *F1000Res*. 2020;9:242. DOI: 10.12688/f1000research.22880.2
- Cumming T.B., Packer M., Kramer S.F., English C. The prevalence of fatigue after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2016;11(9):968–977. DOI: 10.1177/1747493016669861
- Alghamdi I., Ariti C., Williams A. et al. Prevalence of fatigue after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Stroke J.* 2021;6(4):319–332. DOI: 10.1177/23969873211047681
- Pedersen A., Almkvist E., Holmegaard L. et al. Fatigue 7 years post-stroke: predictors and correlated features. *Acta Neurol. Scand.* 2022; 146(3):295–303. DOI: 10.1111/ane.13665
- Kutlubaev M.A., Duncan F.H., Mead G.E. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review. *Acta Neurol. Scand.* 2012;125(4):219–227. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01618.x
- Kunze A., Zierath D., Drogomiretskiy O., Becker K. Strain differences in fatigue and depression after experimental stroke. *Transl. Stroke Res.* 2014;5(5):604–611. DOI: 10.1007/s12975-014-0350-1
- Choi Y.H., Laaker C., Hsu M. et al. Molecular mechanisms of neuroimmune crosstalk in the pathogenesis of stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9486. DOI: 10.3390/ijms22179486
- Wen H., Weymann K.B., Wood L., Wang Q.M. Inflammatory signaling in post-stroke fatigue and depression. *Eur. Neurol.* 2018;80(3–4):138–148. DOI: 10.1159/000494988
- De Doncker W., Dantzer R., Ormstad H., Kuppaswamy A. Mechanisms of poststroke fatigue. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2018;89(3):287–293. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316007
- Becker K., Kohlen R., Lee R. et al. Poststroke fatigue: hints to a biological mechanism. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015;24(3):618–621. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.10.008
- Booij H.A., Gaykema W.D.C., Kuijpers K.A.J. et al. Pituitary dysfunction and association with fatigue in stroke and other acute brain injury. *Endocr. Connect.* 2018;7(6):R223–R237. DOI: 10.1530/EC-18-0147
- Schaechter J., Kim M., Hightower B. et al. Disruptions in structural and functional connectivity relate to poststroke fatigue. *Brain Connect.* 2023;13(1):15–27. DOI: 10.1089/brain.2022.0021
- Zhang S., Cheng S., Zhang Z. et al. Related risk factors associated with post-stroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2021;42(4):1463–1471. DOI: 10.1007/s10072-020-04633-w
- Shu J., Ren Y., Liu G., Wei W. Association between stroke characteristics and post-stroke fatigue: a meta-analysis. *Neurol. India.* 2022;70(2):676–681. DOI: 10.4103/0028-3886.344612
- Winward C., Sackley C., Metha Z., Rothwell P.M. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischaemic attack and minor stroke. *Stroke*. 2009;40(3):757–761. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.527101
- Wang J., Li F., Xiao L. et al. Depressed TSH level as a predictor of poststroke fatigue in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 2018;91(21):e1971–e1978. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006534
- Ren W., Wu J., Wu Z. et al. Serum uric acid levels at admission could predict the chronic post-stroke fatigue. *Front. Nutr.* 2022;9:850355. DOI: 10.3389/fnut.2022.850355
- Huang S., Fan H., Shi Y. et al. Immune biomarkers are associated with post-stroke fatigue at six months in patients with ischemic stroke. *J. Clin. Neurosci.* 2022;101:228–233. DOI: 10.1016/j.jocn.2022.05.020
- Liu X., Wang B., Wang X. et al. Elevated plasma high-sensitivity C-reactive protein at admission predicts the occurrence of post-stroke fatigue at 6 months after ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(10):2022–2030. DOI: 10.1111/ene.14430
- Gu M., Xiao L., Wang J. et al. Obesity and poststroke fatigue: a 2-year longitudinal study. *Neurol. Ther.* 2021;10(2):955–969. DOI: 10.1007/s40120-021-00276-x
- Lagogianni C., Thomas S., Lincoln N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: a systematic review. *Neuropsychol. Rehabil.* 2018;28(1):57–116. DOI: 10.1080/09602011.2015.1127820
- Riley E.A., Hart E., Preston J.L. et al. Pervasiveness of speech-language disorders and fatigue in stroke: a systematic scoping review. *J. Commun. Disord.* 2021;93:106145. DOI: 10.1016/j.jcomdis.2021.106145
- Duncan F., Kutlubaev M.A., Dennis M.S. et al. Fatigue after stroke: a systematic review of associations with impaired physical fitness. *Int. J. Stroke*. 2012;7(2):157–162. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00741.x
- Tai D., Falck R.S., Davis J.C. et al. Can exercise training promote better sleep and reduced fatigue in people with chronic stroke? A systematic review. *J. Sleep Res.* 2022;31(6):e13675. DOI: 10.1111/jsr.13675
- Рахматуллин А.Р., Кутлубаев М.А., Кутлубаева Р.Ф., Озерова А.И. Социально-экономические факторы и церебральный инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3 вып. 2):45–51. Rakhmatullin A.R., Kutlubaev M.A., Kutlubaeva R.F., Ozerova A.I. Socioeconomic factors and stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(3. Вып. 2):45–51. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212203245
- Кутлубаев М.А. Клинико-патогенетические особенности поражения нервной системы при COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):130–136. Kutlubaev M.A. Clinical and pathogenetic aspects of nervous system impairments in COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):130–136. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2020120091130
- Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Симптомы патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов после церебрального инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):16–21. Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R. The symptoms of pathological fatigue, apathy, and depression in patients after stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):16–21. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2015-2-16-21
- Tay J., Morris R.G., Markus H.S. Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment. *Int. J. Stroke*. 2021;16(5):510–518. DOI: 10.1177/1747493021990906
- Петрова Е.А., Понежевская Е.В., Савина М.А., Кольцова Е.А. Постинсультная апатия. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):33–37. Petrova E.A., Ponevskiy E.V., Savina M.A., Koltsova E.A. Post-stroke apathy. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):33–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200274
- Douven E., Köhler S., Schievink S.H.J. et al. Temporal associations between fatigue, depression, and apathy after stroke: results of the cognition and affect after stroke, a prospective evaluation of risks study. *Cerebrovasc. Dis.* 2017;44(5–6):330–337. DOI: 10.1159/000481577
- Chun H.Y., Ford A., Kutlubaev M.A. et al. Depression, anxiety, and suicide after stroke: a narrative review of the best available evidence. *Stroke*. 2022;53(4):1402–1410. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035499
- Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Патологическая усталость и утомляемость после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(3–2):43–47. Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R. Pathological fatigue and fatigability after stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(3–2):43–47. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20161163243-47
- Wu S., Kutlubaev M.A., Chun H.Y. et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(7):CD007030. DOI: 10.1002/14651858
- Bivard A., Lillcrap T., Krishnamurthy V. et al. MIDAS (Modafinil in Debilitating Fatigue After Stroke): a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Stroke*. 2017;48(5):1293–1298. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016293
- Bajorek B., Gao L., Lillcrap T. et al. Exploring the economic benefits of modafinil for post-stroke fatigue in Australia: a cost-effectiveness evaluation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020;29(11):105213. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105213
- Wang L., Zhao X.M., Wang F.Y. et al. Effect of vitamin D supplementation on the prognosis of post-stroke fatigue: a retrospective cohort study. *Front. Neurol.* 2021;12:690969. DOI: 10.3389/fneur.2021.690969
- Dong X.L., Sun X., Sun W.M. et al. A randomized controlled trial to explore the efficacy and safety of transcranial direct current stimulation on patients with post-stroke fatigue. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(41):e27504. DOI: 10.1097/MD.00000000000027504
- Smetheram T., Amiana M.E., Hébert D. et al. Occupational therapy interventions for poststroke fatigue: a scoping review. *OTJR (Thorofare N. J.)*. 2022;42(3):182–188. DOI: 10.1177/15394492221087968
- Фирилёва Ж.Е., Родичкин П.В., Бузник Г.В. Физическая реабилитация и фармакотерапия когнитивных функций и астенических расстройств у пациентов, перенесших инсульт. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019;17(1):87–92. Firileva J.E., Rodichkin P.V., Buznik G.V. Physical rehabilitation and pharmacotherapy of cognitive functions and asthenic disorders in stroke patients. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):87–92. DOI: 10.7816/RCF17187-92

46. Zedlitz A.M., Rietveld T.C., Geurts A.C., Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2012;43(4):1046–1051. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.632117

47. Teng C.H., Phonyiam R., Davis L.L., Anderson R.A. Adaptation to post-stroke fatigue in stroke survivors and their care partners: a scoping review. *Disabil. Rehabil.* 2023;45(13):2233–2247. DOI: 10.1080/09638288.2022.2084775

48. Mandliya A., Das A., Unnikrishnan J.P. et al. Post-stroke fatigue is an independent predictor of post-stroke disability and burden of care: a path analysis study. *Top Stroke Rehabil.* 2016;23(1):1–7. DOI: 10.1080/10749357.2015.1110273

49. MacIntosh B.J., Edwards J.D., Kang M. et al. Post-stroke fatigue and depressive symptoms are differentially related to mobility and cognitive performance. *Front. Aging Neurosci.* 2017;9:343. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00343

50. Lerdal A., Gay C.L. Acute-phase fatigue predicts limitations with activities of daily living 18 months after first-ever stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017;26(3):523–531. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.130

51. Oyake K., Otaka Y., Matsuura D. et al. Poststroke fatigue at admission is associated with independence levels of activities of daily living at discharge from subacute rehabilitation wards. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2021;102(5):849–855. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.10.117

52. Ramirez-Moreno J.M., Muñoz-Vega P., Alberca S.B., Peral-Pacheco D. Health-related quality of life and fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;28(2):276–284. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.046

53. Almhdawi K.A., Jaber H.B., Khalil H.W. et al. Post-stroke fatigue level is significantly associated with mental health component of health-related quality of life: a cross-sectional study. *Qual. Life Res.* 2021;30(4):1165–1172. DOI: 10.1007/s11136-020-02714-z

54. Blomgren C., Samuelsson H., Blomstrand C. et al. Long-term performance of instrumental activities of daily living in young and middle-aged stroke survivors — impact of cognitive dysfunction, emotional problems and fatigue. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216822. DOI: 10.1371/journal.pone.0216822

55. Tang W.K., Lu J.Y., Mok V. et al. Is fatigue associated with suicidality in stroke? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2011;92(8):1336–1338. DOI: 10.1016/j.apmr.2011.02.018

56. Rutkowski N.A., Sabri E., Yang C. Post-stroke fatigue: a factor associated with inability to return to work in patients < 60 years — a 1-year follow-up. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255538. DOI: 10.1371/journal.pone.0255538

Информация об авторах

Кутлубаев Мансур Амирович — д.м.н., доцент, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Ахметова Альбина Ильдаровна — врач-невролог ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9769-869X>

Вклад авторов: *Кутлубаев М.А.* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; *Ахметова А.И.* — сбор и обработка материала, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Mansur A. Kutlubaev — D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Albina I. Akhmetova — attending neurologist, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9769-869X>

Authors' contribution: *Kutlubaev M.A.* — concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text; *Akhmetova A.I.* — collecting and processing material, writing text. All authors read and approved the final version before publication.