

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. ШУПИКА**

ДЕЛЬВА ІРИНА ІВАНІВНА



УДК 616.831-005.1-071-085

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ**

14.01.15 – нервові хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Київ-2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Литвиненко Наталія Володимирівна**, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, професор кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою.

Офіційний опоненти:

доктор медичних наук, професор **Шкробот Світлана Іванівна**, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри неврології;

доктор медичних наук, професор **Міщенко Тамара Сергіївна**, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна МОН України, завідувач кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології;

доктор медичних наук, професор **Гриб Вікторія Анатоліївна**, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії.

Захист відбудеться «15» жовтня 2020 р. о 11:00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аудиторія № 3).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « 08 » вересня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук



Г.В. Горєва

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Згідно з оцінками Global Burden of Diseases Study (2016), щорічно інсульти вражають приблизно 13,7 мільйонів осіб в усьому світі та є причиною 116,4 мільйонів втрачених років здорового життя (як наслідок передчасної смерті або інвалідності). В популяції осіб старше 25 років ризик розвитку інсульту протягом життя складає 24,9%, а в країнах східної Європи – 31,6% (Feigin V.L. et al., 2016). Згідно офіційних статистичних даних Міністерства охорони здоров'я України, щороку в країні трапляється близько 150 тисяч інсультів, які посідають друге місце у переліку головних причин смерті і є провідною причиною інвалідності в Україні. Саме це є причиною постійного пошуку і вдосконалення шляхів профілактики, діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з інсультами (Головченко Ю.І. та ін., 2009; Ткаченко О.В., 2011; Шкробот С.І. та ін., 2012; Тріщинська М.А., 2012; Глоба М.В., та ін., 2015; Свиридова Н.К., 2018; Боброва В.І., 2018; Коваленко О.Є., 2018; Гриб В.А. та ін., 2018; Зозуля І.С. та ін., 2019; Міщенко Т.С. та ін., 2020).

Інсulti серед усіх захворювань мають найвищі показники зниженої або втраченої працездатності (Adamson J., 2004). Щороку в світі внаслідок перенесених інсультів біля 5 мільйонів осіб стійко втрачають працездатність (Maskey J, 2004). З'являється все більше даних про те, що негативні наслідки інсультів не обмежуються лише функціональним дефектом (Кароог А. et al., 2019; Knapp P. et al., 2020; Morris R.C., 2020; Morsund A.H. et al., 2020). Від третини до половини постінсультних пацієнтів за відсутності у них «значного» функціонального дефекту (за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР) менше 2) мають порушення в когнітивній (Слободин Т.М., 2012; Зозуля І.С., 2014; Міщенко Т.С., 2018; Бачинська Н.Ю., 2018) та (або) психо-емоційній сферах (Шкробот С.І., 2014; Свиридова Н.К., 2015; Паснок А.В., 2015; Труфанов Є.О., 2019), що значимо обмежує їх щоденну активність та рівень соціалізації (Кароог А., 2017).

За різними даними від однієї до двох третин пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) мають розвиток постінсультної втоми (ПІВ) (Lerdal A. et al., 2009; Nadarajah M. et al., 2015; Ponchel A. et al., 2015; Cumming T.V. et al., 2016). ПІВ на відміну від інших типів втоми (в тому числі і синдрому хронічної втоми) являє собою принципово інший феномен з власними факторами ризику, механізмами розвитку, клінічними особливостями та потребує відповідно специфічних діагностично-лікувальних підходів (Acciarresi M. et al., 2014). За описами пацієнтів ПІВ кардинально відрізняється від відчуття втоми в доінсультному періоді (Annoni J.M. et al., 2008; Насонова Т.І. та ін., 2016; Thomas K. et al., 2019) і являє собою стан фізичної, ментальної та соціальної дезадаптації внаслідок порушення балансу між збереженою мотивацією та зниженою ефективністю діяльності (Staub F. et al., 2001).

ПІВ — “невидимий дефект”, за наявності якого вимоги до пацієнта можуть значно перевищувати його функціональну здатність. ПІВ значимо обмежує професійну діяльність (Choi-Kwon S. et al., 2005; Naess H. et al., 2005; Andersen G. et

al., 2012), є предиктором формування постінсультних інвалідизуючих станів та повсякденної залежності від сторонньої допомоги (Glader E.L. et al., 2002; Van de Port I.G. et al., 2007; Christensen D. et al., 2008; Mandliya A. et al., 2016), має значний негативний вплив на якість життя пацієнтів (Michael K., 2002; Chen Y.K. et al., 2015; Egerton T. et al., 2015; Pašić Z. et al., 2017; Tariq H. et al., 2017; Ramírez-Moreno J.M. et al., 2019). Наявність ПІВ суттєво ускладнює реабілітаційний процес (Andersen G. et al., 2012; Duncan F. et al., 2012; Chen Y.K. et al., 2015; Başkurt F. et al., 2017; MacIntosh B.J. et al., 2017; Lanctôt K.L. et al., 2019), є незалежним предиктором загальної смертності (Glader E.L. et al., 2002; Mead G.E. et al., 2011; Naess H. et al., 2012; Andersen G. et al., 2012) та випадків госпіталізації пацієнтів з різних причин в довгостроковій перспективі (Glader E.L. et al., 2002; Choi-Kwon S. et al., 2005). Саме тому проблема лікування та профілактики ПІВ, згідно узагальненого аналізу думок провідних вчених-інсультологів та результатів опитування пацієнтів, що перенесли ГПМК, входить до десятка найбільш пріоритетних напрямків сучасної інсультології (Pollock A. et al., 2014).

ПІВ є неоднорідним, мультикомпонентним феноменом, що може виникати в різні постінсультні терміни, має варіабельну тривалість існування та відмінні показники інтенсивності (Wu S. et al., 2015; De Doncker W. et al., 2018). Разом з тим дотепер не проведено проспективних системних досліджень, присвячених вивченню частоти та інтенсивності ПІВ в різні терміни після розвитку ГПМК.

ПІВ має мультифакторіальне походження і є результатом комплексної взаємодії біологічних, психологічних, поведінкових факторів та особливостей соціального середовища пацієнта (Wu S. et al., 2015; Hinkle J.L. et al., 2017). Однак до сьогодні дані щодо зв'язків між широким різноманіттям окремих факторів (соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних, фармакотерапевтичних, нейровізуалізаційних, біохімічних, імунно-запальних, генетичних) та ризиком виникнення і особливостями подальшого перебігу ПІВ залишаються досить суперечливими (Duncan F. et al., 2012; Ponchel A. et al., 2015; Wu S. et al., 2015; Lagogianni C. et al., 2018). До того ж існують повідомлення, що в окремі постінсультні періоди зовсім різні фактори асоціюються з ризиком ПІВ (Wu S. et al., 2015; Chen K. et al., 2018). Проте дотепер не проведено проспективних досліджень ролі окремих чинників в якості предикторів ПІВ в різні терміни після ГПМК.

На даний час проведена відносно невелика кількість досліджень, присвячених корекції ПІВ. Сучасний стан менеджменту ПІВ не забезпечує пацієнтів методами лікування з доведеною ефективністю (Wu S. et al., 2015). Відповідно, спираючись на концепцію етіопатогенетичної гетерогенності ПІВ, існує обґрунтована доцільність у вивченні ефективності диференційованої фармакологічної корекції ПІВ.

Таким чином, на сьогодні відсутні дослідження щодо частоти та особливостей клінічного перебігу ПІВ в українській популяції. Потребують деталізації та системного вивчення питання патогенетичної гетерогенності ПІВ, що дасть можливість визначити шляхи її фармакологічної корекції.

Зв'язок роботи з науковою програмою, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано згідно плану науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії і є фрагментом теми: «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (номер державної реєстрації 0116U004190).

Мета дослідження – удосконалити діагностику та розробити ефективні методи лікування пацієнтів з ПІВ на основі вивчення її клінічних і патогенетичних особливостей.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту ПІВ протягом дворічного періоду після ГПМК.
2. Вивчити інтенсивність ПІВ протягом дворічного періоду після ГПМК.
3. Встановити типи клінічного перебігу ПІВ.
4. Визначити предиктори ПІВ протягом дворічного періоду після ГПМК.
5. Визначити предиктори окремих типів ПІВ.
6. Вивчити стан маркерів системного запалення у пацієнтів з окремими типами ПІВ.
7. Вивчити розподіл алелей та генотипів одонуклеотидного поліморфізму (ОНП) 896 аденозин (А)/гуанін (G) гену толл-подібного рецептора 4 (TLR4) у пацієнтів з окремими типами ПІВ.
8. Вивчити клінічну ефективність терапії пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки (ТІА) некардіоеMBOLІчного генезу при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в різних добових дозах та з'ясувати вплив лікування на стан маркерів системного запалення.
9. Вивчити клінічну ефективність терапії пацієнтів з ПІВ у відновному періоді ГПМК з включенням до базового лікування гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти.

Об'єкт дослідження: постінсультна втома.

Предмет дослідження: соціальні, демографічні, психо-емоційні, нейропсихологічні, клінічні, нейровізуалізаційні, фармакотерапевтичні, імунно-запальні, біохімічні, молекулярно-генетичні характеристики пацієнтів з ПІВ та лікування пацієнтів з ПІВ.

Методи дослідження: збір скарг та анамнезу; фізикальне обстеження та антропометрія; дослідження ПІВ – багатовимірна шкала оцінки втоми-20 (MFI-20), шкала оцінки втоми (FAS), шкала тяжкості втоми (FSS); психо-емоційні – госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS), шкала апатії Starkstein; нейропсихологічні – коротка шкала оцінки психічного стану (MMSE) та Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA); клінічні – шкала інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS), модифікована шкала Ренкіна (МШР), шкала сонливості Епворта; нейровізуалізаційні – комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку; ультразвукове дослідження стану гемодинаміки в екстракраніальних відділах магістральних

артерій голови; біохімічні – рівень глюкози крові; імуноферментні – рівні С-реактивного протеїну (С-РП), інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 в сироватці крові; молекулярно-генетичні – дослідження ОНП 896 А/Г гену TLR4; статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі отримала розвиток важлива наукова проблема ангіоневрології, що стосується деталізації патогенетичних механізмів ПІВ, удосконалення діагностики ПІВ та оптимізації лікування пацієнтів з ПІВ.

Вперше вивчена динаміка частоти ПІВ через кожні 3 місяці протягом дворічного періоду спостереження після ішемічного та геморагічного інсульту, ТІА.

Вперше вивчені закономірності змін інтенсивності ПІВ та її компонентів через кожні 3 місяці протягом дворічного періоду після ішемічного та геморагічного інсульту, ТІА.

Вперше вивчені особливості клінічного перебігу ПІВ залежно від термінів її виникнення після ГПМК та тривалості подальшого перебігу.

Вперше досліджені соціальні, демографічні, психо-емоційні, нейропсихологічні, клінічні, фармакотерапевтичні, нейровізуалізаційні, біохімічні фактори в якості предикторів ПІВ через кожні 3 місяці протягом дворічного періоду після ГПМК.

Вперше виявлені предиктори ПІВ «раннього», «персистуючого» та «пізнього» типів.

Вперше досліджений стан маркерів системного запалення у пацієнтів з ПІВ «раннього», «персистуючого» та «пізнього» типів.

Вперше проведений аналіз розподілу алелей та генотипів ОНП 896 А/Г гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ «раннього», «персистуючого» та «пізнього» типів.

Вперше доведений позитивний вплив прийому АСК в добовій дозі 300 міліграм (мг) протягом трьох місяців після ішемічного інсульту та ТІА некардіоемболічного генезу на клінічний перебіг ПІВ.

Вперше доведений позитивний вплив прийому гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг протягом шести тижнів на клінічний перебіг ПІВ, що виникла у відновному періоді ГПМК.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в практику нові методи діагностики та лікування пацієнтів з ПІВ (патенти на корисну модель № 122420, 139208, 139210).

Кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ГПМК, а також ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді інсультів є предикторами подальшої хронізації ПІВ, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Пацієнти з субклінічними депресивними та тривожними розладами в гострому періоді ГПМК є групою ризику щодо виникнення ПІВ у відновному періоді захворювання, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Визначення ОНП 896 А/Г гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ГПМК дозволяє виявити групу підвищеного ризику подальшої хронізації ПІВ.

Визначення у пацієнтів з ПІВ динаміки рівнів ІЛ-1 β в сироватці крові в перший місяць після ГПМК дозволяє виявити групу підвищеного ризику подальшої хронізації ПІВ.

Запропоновано нову схему терапевтичного впливу з включенням АСК в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців в терапію пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ішемічних інсультів та ТІА некардіоемболічного генезу.

Запропоновано нову схему терапевтичного впливу з включенням гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг протягом шести тижнів в базисну терапію пацієнтів з ПІВ, що вперше діагностується у відновному періоді ГПМК.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення КП «Полтавська обласна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» (м. Полтава), КП «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» (м. Полтава), КП «4-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» (м. Полтава), КП «5-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» (м. Полтава), КНП «Новосанжарська центральна районна лікарня» (сmt. Нові-Санжари), КНМП «Лікарня відновного лікування» (м. Кременчук), КНП «Міська лікарня № 2 Запорізької міської ради» (м. Запоріжжя), КНМП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня» (м. Суми); у навчальний процес кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), кафедри загальної практики-сімейної медицини, гастроентерології, фізичної та реабілітаційної медицини Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» (м. Запоріжжя), кафедри нейрохірургії та неврології з курсами психіатрії, наркології, медичної психології, професійних хвороб Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми), кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведений патентний та літературний пошук і узагальнення його результатів для визначення напрямків дослідження; сформульовані мета, завдання дослідження та методичні підходи до їх вирішення; проведений підбір пацієнтів та практично здорових осіб (ПЗО) – учасників дослідження, їх клінічне обстеження; проведений забір крові для виконання імуноферментних та молекулярно-генетичних досліджень. Молекулярно-генетичні та імуноферментні дослідження проведені разом зі співробітниками науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії. Автором самостійно проаналізовані результати дослідження, виконана статистична обробка матеріалу, особисто сформульовані основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, оформлена дисертаційна робота, підготовлені до друку наукові праці, які відтворюють основні положення дисертаційної роботи. У наукових роботах, які наведені в публікаціях спільно зі співавторами, участь здобувача є визначальною. Запозичених ідей та розробок співавторів публікацій не

було. Матеріали кандидатської дисертації в написанні докторської дисертації не використовувались.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на міжнародному, національному та регіональному рівнях, зокрема: Шостому науково-освітньому форумі «Академія інсульту» (10–11 листопада 2016 р., м. Київ); V Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України з міжнародною участю «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: Тенденції розвитку та сучасні виклики» (16–17 березня 2017 р., м. Харків); XXIII Світовому конгресі з неврології (16–21 вересня 2017р., м. Кіото, Японія); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи» (12–13 жовтня 2017 р., м. Київ); науково-практичній конференції, присвяченій 80-річчю від дня народження доктора медичних наук, професора Тарасенко Лідії Мусіївни «Адаптивні та ушкоджуючі механізми розвитку стресу» (07 листопада 2017 р., м. Полтава); сьомому науково-освітньому форумі «Академія інсульту» (09–10 листопада 2017 р., м. Київ); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти фармакотерапії захворювань нервової системи» (14–15 березня 2018 р., м. Харків); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи клінічної неврології» (27–28 вересня 2018 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Разом задля покращення неврологічного та психічного здоров'я» (3–4 жовтня 2018 року, м. Запоріжжя); XI Світовому конгресі з інсульту (17–20 жовтня 2018 р., м. Монреаль, Канада); четвертому національному конгресі «Інсульт і судинно-мозкові захворювання» (2–3 листопада 2018 р., м. Київ); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання післядипломної медичної освіти та клінічної медицини» (16 жовтня 2018р., м. Полтава); науково-практичній конференції «Можливості та досягнення сучасної фармакотерапії в практиці невролога» (14–15 березня 2019 р., м. Харків); науково-практичній конференції до 100-річчя з дня народження засновника і першого завідувача кафедри факультетської терапії (1974–1990), професора кафедри факультетської терапії/внутрішньої медицини № 1 УМСА доктора медичних наук, професора М.А. Дудченка «Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта» (29 серпня 2019 р., м. Полтава); науково-практичному симпозіумі «Профілактика і чинники ризику неврологічних, психічних та наркологічних розладів» (3–4 жовтня 2019 р., м. Тернопіль); XVII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (14–16 листопада 2019 р., м. Полтава).

Публікації. За темою дисертації опублікована 31 наукова праця, зокрема: 21 стаття (з яких 14 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, серед яких 11 одноосібні; 18 – у виданнях, що цитуються у міжнародних науково-метричних базах даних, серед яких 9 одноосібні; 9 – у провідних виданнях, що індексується базами даних Scopus/Web of Science, серед яких 3 - у виданнях, віднесених до третього квартилю (Q3), відповідно до класифікації SCImago Journal & Country Rank); 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій; 3 патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 416 сторінках друкованого тексту (з них основного тексту 337 сторінок), складається з анотацій (українською та англійською мовами), вступу, 8 основних розділів (з яких 1-ий розділ присвячено огляду літературних джерел, 2-ий розділ – загальній характеристиці пацієнтів, методам їх обстеження та лікування, 6 розділів власних досліджень), аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 180 таблицями, 78 рисунками, 1 формулою. Бібліографічний список викладено на 36 сторінках та включає 353 джерела, серед яких 27 – кирилицею та 326 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. В дослідження включено 386 пацієнтів (191 чоловік та 195 жінок), віком від 46 до 79 років (середній вік – $62,0 \pm 7,5$ роки), що були госпіталізовані в неврологічні відділення комунального підприємства «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» та комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» з приводу ГПМК у період 2013-2019 р.р. У 268 пацієнтів був ішемічний інсульт, у 51 – геморагічний інсульт та у 67 – ТІА.

Згідно Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду ПІВ відповідає коду І69 (наслідки цереброваскулярних захворювань).

Критерії включення пацієнтів у дослідження: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, ТІА; письмова згода пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення: наявність патології, яка могла б потенційно впливати на виникнення втоми (онкологічні захворювання, хвороби системи крові, декомпенсована соматична патологія, гострий інфаркт міокарду, зловживання алкоголем); ознаки деменції (значення шкали MMSE менше 24); клінічно значимі депресивні та тривожні розлади (значення підшкал тривоги та депресії шкали HADS більше 10); розлади мови (афазії, дизартрії), що значно обмежували спілкування з пацієнтом; порушення функції письма, що не дозволяли належно заповнювати опитувальники; «виражені» постінсультні функціональні порушення (значення МШР більше 3).

В якості контролю було відібрано 88 ПЗО (41 чоловік та 47 жінок), віком від 36 до 73 років (середній вік – $55,1 \pm 9,1$ роки), репрезентативних за соціальними, демографічними та коморбідними характеристиками.

Дизайн дослідження: проспективне, відкрите, нерандомізоване, порівняльне, моноцентрове, клінічне.

Програма дослідження за дизайном складалася з трьох етапів.

Перший етап передбачав вивчення динаміки показників частоти та інтенсивності ПІВ, часу першого діагностування ПІВ та часу зникнення ПІВ. На цьому етапі також визначалися предиктори ПІВ серед соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних, фармакотерапевтичних, нейровізуалізаційних та біохімічних чинників. Спостереження за пацієнтами

здійснювалося у певні часові точки після ГПМК: протягом першого тижня, через 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 та 24 місяці після ГПМК.

Встановлення діагнозу ГПМК, обстеження та лікування пацієнтів в стаціонарі, а після виписки з лікарні – вторинна профілактика ГПМК та реабілітаційні заходи проводилися згідно «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» (Хобзей М.К. та співавт., 2012) та «Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (Внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)» (Хобзей М.К. та співавт., 2014).

Другий етап включав визначення стану маркерів системного запалення у 10 пацієнтів без ПІВ та у 54 пацієнтів з ПІВ, а також дослідження ОНП 896A/G гену TLR4 у 43 пацієнтів без ПІВ та у 77 пацієнтів з ПІВ.

Третій етап був присвячений розробці диференційованої терапії ПІВ, залежно від термінів її виникнення після ГПМК та тривалості подальшого перебігу.

При плануванні мінімальних розмірів вибіркового дослідження виходили з наступних параметрів: помилка I роду – 5%; помилка другого роду – 20%; очікуваний ефект препарату, що досліджується – зменшення інтенсивності ПІВ за СГВ MFI-20 на 2 бали по відношенню до групи порівняння; вибуття пацієнтів на рівні 20%.

Сформована група з п'ятнадцяти пацієнтів з ішемічним інсультом та ТІА некардіоеMBOLІчного генезу за критеріями TOAST (Adams H. P. et al., 1993), у яких за субшкалою глобальної втоми (СГВ) MFI-20 та за шкалою FAS в перші 3 доби від початку захворювання діагностована ПІВ. Умовою включення пацієнтів була відсутність у них будь-якої гастроентерологічної патології. Після проведення нейровізуалізації пацієнтам даної групи призначалась АСК в дозі 300 мг на добу протягом трьох місяців. Для запобігання можливого негативного впливу АСК на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту в даній групі застосовувався омепразол в добовій дозі 20 мг протягом трьох місяців. По закінченню тримісячного терміну АСК приймалась в дозі 75-100 мг на добу протягом всього наступного періоду спостереження. При дослідженні ефектів АСК в добовій дозі 300 мг протягом перших трьох місяців після ішемічних інсультів та ТІА некардіоеMBOLІчного генезу аналіз змін інтенсивності ПІВ проводився методом порівняння з контрольною групою пацієнтів, так як, згідно нижченаведених даних, природний перебіг ПІВ в гострому періоді ГПМК характеризується суттєвими змінами її інтенсивності. В якості контрольної групи було відібрано 24 пацієнти з ішемічним інсультом та з ТІА некардіоеMBOLІчного генезу, які на момент їх включення в дослідження мали ПІВ за СГВ MFI-20. Пацієнти контрольної групи після проведення нейровізуалізації приймали АСК згідно «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» (Хобзей М.К. та співавт.,

2012) – 300 мг на добу протягом двох тижнів, після чого – 75-100 мг на добу протягом всього наступного періоду спостереження.

Для дослідження ефективності шеститижневого прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг (250 мг тричі на добу) на клінічні характеристики ПІВ сформовано наступні групи:

– 15 пацієнтів (11 – з ішемічним інсультом, 3 – з геморагічним інсультом та 1 – з ТІА), у яких ПІВ за СГВ MFI-20 вперше діагностувалася в перший тиждень після ГПМК і була присутня через 3 місяці після розвитку захворювання. Пацієнти розпочинали прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти через 3 місяці після ГПМК;

– 14 пацієнтів з ішемічним інсультом, у яких ПІВ за СГВ MFI-20 вперше діагностувалася через 3 місяці після ГПМК. Пацієнти розпочинали прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти з моменту першого діагностування ПІВ.

Соціально-демографічні дані збиралися при контакті з пацієнтами та їх родичами з використанням структурованого опитувальника, а також за допомогою історій хвороб пацієнтів. Визначалися вік, стать, родинний стан (одруженість/самотність), рівень освіти (вища/невища), працевлаштованість пацієнтів на момент виникнення ГПМК, тютюнопаління та рівень споживання алкоголю.

Доінсультна втома діагностувалася ретроспективно у випадках, якщо пацієнт вказував на наявність безпосередньо в доінсультному періоді втоми, що турбувала більше трьох місяців (Lerdal A. et al., 2011).

Діагностику ПІВ та визначення її характеристик проводили за допомогою шкал втоми: MFI-20, FAS та FSS.

Шкала MFI-20 включає в себе субшкалу для оцінки глобальної (загальної) втоми та з субшкали для оцінки окремих компонентів втоми – фізичного, психічного, мотиваційного та зниженої активності (Smets E.M. et al., 1995). Значення кожної зі субшкал MFI-20 коливається від 4 до 20 балів, вищі показники свідчать про більш високий рівень відповідного компоненту втоми. Значення СГВ 12 та більше є маркером ПІВ (Christensen D. et al., 2008; Stokes E. K. et al., 2011; Poulsen M.B. et al., 2019).

Шкала FAS складається з 5 питань щодо психічної втоми та 5 питань щодо фізичної втоми. Показник шкали у 22 бали та вище свідчить про наявність втоми (Michielsen H. et al., 2003).

Шкала FSS складається з 9 питань. Показник шкали розраховують як середнє арифметичне суми балів. Критичне значення у 4 бали та вище свідчить про наявність втоми (Krupp L. et al., 1989).

Субклінічні ознаки тривоги та депресії оцінювалися за допомогою субшкал тривоги та депресії шкали HADS (критичне значення для обох субшкал – 4) (Sagen U. et al., 2009).

Для виявлення апатичних розладів застосовували шкалу апатії Starkstein (критичне значення більше 13) (Starkstein S. E. et al., 1995).

Легкі когнітивні розлади (ЛКР) діагностувалися за шкалою MoCA (критичне значення менше 26) (Nasreddine Z.S. et al., 2005).

Підвищена денна сонливість оцінювалась за допомогою шкали сонливості Епворта (критичне значення 11) (Johns M.W., 1991).

Важкість ГПМК оцінювали за допомогою шкали NIHSS під час госпіталізації пацієнтів.

Протягом перебування пацієнтів в стаціонарі фіксувалися наступні постінсультні ускладнення: пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, пірексія (підвищення температури тіла більше 37,5°C, що триває довше 24 годин і причину якого неможливо встановити (Davenport R.J. et al., 1996)).

Ступінь постінсультної функціональної неспроможності визначали за МШР (Rankin J., 1957; Bonita R. et al., 1988).

Больовий синдром фіксувався у випадках, коли пацієнт відмічав щоденні болі протягом останнього тижня (як правило, скелетно-м'язовий біль або головний біль напруги).

Ожиріння абдомінального типу визначали за показником об'єму талії (порогові значення – 102 сантиметрів (см) для чоловіків та 88 см для жінок) (World Health Organization, 2011).

Підтип ішемічного інсульту (лакунарний/нелакунарний) встановлювався згідно критеріїв TOAST (Adams H.P. et al., 1993).

Якісні характеристики фармакотерапії аналізувалися за допомогою спеціального алгоритму з включенням наступних груп препаратів, що за необхідності отримували пацієнти: сечогінні; що діють на ренін-ангіотензинову систему; антагоністи кальцію; блокатори бета-адренорецепторів; антитромботичні; гіполіпідемічні; антидіабетичні; антидепресанти; анксиолітики; протиепілептичні; психостимулюючі та ноотропні; снодійні та седативні; кардіологічні; розчини електролітів; антибактеріальні; нестероїдні протизапальні. Окремо вивчалися кількісні характеристики стаціонарної та амбулаторної фармакотерапії.

МРТ дослідження головного мозку виконувалось на апаратах Signa Profile 0.2T та Siemens MAGNETOM Avanto 1.5T. КТ дослідження головного мозку проводилось на апараті HI SPEED CT/E (DUAL) GE.

За локалізацією церебральні інфаркти були поділені на супратенторіальні (кортикально-субкортикальні або субкортикальні) та інфратенторіальні. Об'єми церебральних гемісферальних інфарктів обчислювали на T-2 зважених МРТ зображеннях та на КТ зображеннях за формулою неправильного еліпса (Broderick J.P. et al., 1993).

Морфометричну оцінку дифузних церебральних змін проводили на КТ або на T-1 зважених МРТ зображеннях, яка включала визначення біфронтального індексу, бікаудатного індексу, максимального діаметру третього шлуночка, індексу кіркової атрофії (García-Valdecasas-Campelo E. et al., 2007; Беличенко О.И. и соавт., 1998). Ступінь поширеності лейкоареозу аналізували на МРТ зображеннях в режимі FLAIR за допомогою візуальної шкали Фазекас (Fazekas F. et al., 1987; Valdés Hernández Mdel C. et al., 2013).

Визначення рівня С-РП в сироватці крові проводили з використанням тест-системи фірми «Хема» (Російська Федерація), а рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 – з використанням тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Російська Федерація) згідно з доданими інструкціями в Науково-дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії.

Визначення алельного стану гену TLR4 за ОНП 896A/G здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції з аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів в Науково-дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії.

Концентрацію глюкози в капілярній крові досліджували глюкооксидазним методом. Постінсультна транзиторна гіперглікемія (ПТГ) констатувалася у пацієнтів без цукрового діабету при показниках глюкози крові більше 6,0 ммоль/л під час госпіталізації (Scott J.F., et al., 1999).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакету статистичних програм Microsoft Office Excel 2003 для Windows XP та «STATISTICA 5.5». При аналізі кількісних ознак перевіряли нормальність їх розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Кількісні значення з нормальним розподілом були представлені у вигляді середньої арифметичної та середньоквадратичного відхилення. Кількісні значення, що мали ненормальний розподіл, були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q1-Q3). При аналізі статистичних вибірок використовувався непараметричний парний U-критерій Манна-Уїтні (між двома незалежними вибірками), H-критерій Краскела-Уоліса з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна (між трьома та більше незалежними вибірками), T-критерій Вілкоксона (між двома залежними вибірками) та критерій Фрідмана з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна (між трьома та більше залежними вибірками). Якісні показники були представлені у вигляді абсолютних значень та відсотків. Множинні зіставлення якісних показників в незв'язаних групах проводили з використанням критерію хі-квадрат (χ^2) з поправкою Йейтса або за допомогою точного критерію Фішера для таблиць 2 \times 2. Статистичну значимість відмінностей частот в зв'язаних групах оцінювали за допомогою Q-критерію Кохрена з наступним попарним порівнянням, згідно критерію Мак-Німара. Кількісний аналіз ймовірності розвитку певної події в окремих групах проводили за допомогою показника відношення шансів (ВШ) з довірчим інтервалом (ДІ) 95%. Оцінку окремих факторів в якості предикторів ПІВ, проводили методом бінарної логістичної регресії з ДІ 95%. Фактори, зв'язок яких з ризиком ПІВ в однофакторному регресійному аналізі мав рівень достовірності менше 0,05, в подальшому включали в мультифакторний регресійний аналіз. В усіх випадках достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх аналіз. Частота втоми у ПЗО становила: згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS – 11,4%, згідно шкали FAS – 12,5%.

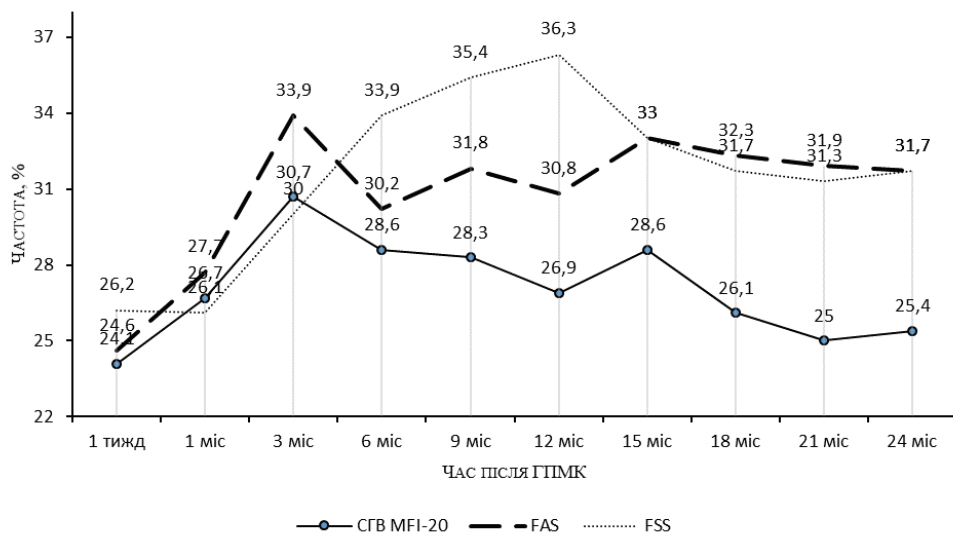


Рис. 1. Частота ПІВ протягом дворічного періоду після ГПМК

Згідно даних рис. 1 частота ПІВ протягом дворічного періоду, залежно від шкали втоми та часу після ГПМК, складала від 24,2% до 36,3%. Частота ПІВ за точним критерієм Фішера була достовірно ($p < 0,05$) вищою під час усіх спостережень, порівняно з показниками частоти втоми у ПЗО. В основі цього феномену лежала достовірно ($p < 0,05$) вища частота ПІВ після ішемічного інсульту (під час усіх спостережень) та геморагічного інсульту (протягом перших п'ятнадцяти місяців). У пацієнтів же з ТІА в жодному спостереженні частота ПІВ достовірно не відрізнялась від частоти втоми у ПЗО ($p > 0,05$).

Протягом першого року після ГПМК за допомогою Q-критерію Кохрена виявлені достовірні ($p < 0,05$) зміни у показниках частоти ПІВ, згідно трьох шкал втоми, за рахунок змін частоти ПІВ у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультами, тоді як у пацієнтів з ТІА частота ПІВ не змінювалася в часі ($p > 0,05$).

За допомогою критерію Мак-Німара виявлено, що в проміжку між першим та третім місяцями після ГПМК відбувалося достовірне ($p < 0,05$) переважання кількості нових випадків ПІВ над кількістю випадків зникнення ПІВ: за СГВ MFI-20 – 3,1 (1,4–7,5), за шкалою FAS – 2,0 (1,1–3,8), за шкалою FSS – 2,1 (1,0–4,4). В основі цього феномену лежали достовірні ($p < 0,05$) зміни структури розподілу випадків появи та зникнення ПІВ у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультами. Відповідно, через 3 місяці після ГПМК і надалі спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) відносне переважання випадків ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом (ВШ – від 2,0 (95% ДІ, 1,0–4,0) до 4,0 (95% ДІ, 1,7–9,6)) та з геморагічним інсультом (ВШ – від 3,3 (95% ДІ, 1,2–9,6) до 4,3 (95% ДІ, 1,4–13,7)), порівняно з пацієнтами з ТІА.

Згідно трьох шкал втоми переважна кількість появи нових випадків ПІВ (від 64% до 89%) та випадків розрешення ПІВ (від 47% до 66%) припадала на перші 3 місяці після ГПМК. Під час шестимісячного спостереження відповідні показники становили залежно від шкали втоми – 5–24% та 7–29%. Починаючи ж з дев'ятимісячного спостереження і далі протягом усього наступного періоду спостереження фіксувалися лише поодинокі випадки появи та зникнення ПІВ.

Біля половини усіх випадків ПІВ розрешувалися протягом дворічного періоду і, таким чином, мали визначений термін своєї тривалості (згідно СГВ MFI-20 – 54%, згідно шкали FAS – 60%, згідно шкали FSS – 53%).

Показники інтенсивності втоми серед ПІЗО становили: за СГВ MFI-20 – 12,5 (12,0–13,8), за шкалою FAS – 27,0 (25,5–30,0), за шкалою FSS – 4,9 (4,6–5,7). У ПІЗО, які мали втому згідно СГВ MFI-20, інтенсивність компонентів втоми за відповідними субшкалами MFI-20 становила: фізичного – 9,5 (8,3–10,8), психічного – 9,0 (7,3–11,5), мотиваційного – 9,5 (8,0–10,8), зниженої активності – 9,0 (6,5–11,5).

Інтенсивність ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS, протягом першого місяця після ГПМК була достовірно ($p < 0,05$) вищою (за рахунок вищої інтенсивності ПІВ у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультами), ніж інтенсивність втоми у ПІЗО і становила: за СГВ MFI-20 – від 14,0 (13,0–15,0) до 15,0 (14,0–16,0), за шкалою FAS – від 34,0 (28,5–41,0) до 35,0 (28,8–40,0). Згідно ж показників шкали FSS при жодному спостереженні інтенсивність ПІВ достовірно не відрізнялася від інтенсивності втоми у ПІЗО ($p > 0,05$).

Інтенсивність усіх компонентів ПІВ, згідно відповідних субшкал MFI-20, протягом певних періодів часу після ГПМК була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж інтенсивність відповідних компонентів втоми у ПІЗО: протягом першого тижня – психічного (13,0 (12,0–14,0)) та мотиваційного (13,0 (12,0–15,0)), протягом першого місяця – зниженої активності (від 14,0 (13,0–17,0) до 13,0 (9,0–14,0)), протягом перших трьох місяців – фізичного (від 15,0 (13,0–17,0) до 12,0 (6,0–13,0)).

Зміни інтенсивності ПІВ протягом дворічного періоду після ГПМК порівняно з початковими значеннями (в перший тиждень) мали хвилеподібний характер. В основі лежали достовірні ($p < 0,05$) зміни інтенсивності ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом: інтенсивність ПІВ достовірно ($p < 0,05$) знижувалася через 3 місяці і в залежності від шкали втоми продовжувала бути на достовірно ($p < 0,05$) низькому рівні декілька наступних спостережень в межах першого року після ГПМК. Повторний епізод достовірно ($p < 0,05$) зниженої інтенсивності ПІВ припадав на четверте півріччя. Згідно СГВ MFI-20 інтенсивність ПІВ достовірно ($p < 0,05$) знижувалася через 3 місяці після ГПМК (15,0 (14,0–17,0) проти 14,0 (12,0–15,0)) і продовжувала бути на достовірно ($p < 0,05$) зниженому рівні протягом наступного півроку та два останніх спостереження (13,0 (12,0–14,0)). За шкалою FAS інтенсивність ПІВ достовірно ($p < 0,05$) знижувалася з третього по дванадцятий місяці (від 28,0 (26,0–33,0) до 29,0 (26,0–32,0) проти 34,0 (28,5–41,0)) та протягом четвертого півріччя (від 28,0 (26,0–32,3) до 29,0 (26,3–32,0)). За шкалою FSS інтенсивність ПІВ, порівняно з початковими значеннями (5,9 (4,8–6,8)), достовірно ($p < 0,05$) знижувалася через 3 місяці (4,9 (4,4–5,8)), 6 місяців (4,9 (4,4–5,8)) та протягом четвертого півріччя (від 4,7 (4,3–5,6) до 5,2 (4,8–5,9)).

Інтенсивність компонентів ПІВ, згідно відповідних субшкал MFI-20, порівняно з початковими значеннями (в перший тиждень після ГПМК), достовірно ($p < 0,05$) зменшувалася з часом: фізичного – через 1 місяць (15,0 (13,0–17,0) проти 13,0 (12,0–14,0)), зниженої активності — через 1 місяць (14,0 (13,0–17,0) проти 13,0 (9,0–14,0)), психічного – через 3 місяці (13,0 (12,0–14,0) проти 8,0 (6,0–13,0)),

мотиваційного – під час вісімнадцятимісячного спостереження (13,0 (12,0–15,0) проти 7,5 (5,0–13,8)). Крім того, інтенсивність фізичного компоненту ПІВ мала повторне достовірне ($p < 0,05$) зниження під час тримісячного спостереження (до 12,0 (6,0–13,0)) порівняно з одномісячним. Після вищевказаних термінів інтенсивність усіх компонентів ПІВ (за рідким виключенням) залишалася на достовірно ($p < 0,05$) нижчих рівнях протягом усього подальшого періоду спостереження. В основі вищенаведених закономірностей лежали достовірні ($p < 0,05$) зміни інтенсивності усіх компонентів ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом та достовірні ($p < 0,05$) зміни інтенсивності фізичного компоненту ПІВ у пацієнтів з геморагічним інсультом.

Закономірності змін інтенсивності ПІВ є характерними саме для ПІВ як для самостійного феномену, а не для значень шкал втоми: у пацієнтів без ПІВ (за СГВ MFI-20 < 12 , за шкалою FAS < 22 , за шкалою FSS < 4) були відсутні будь-які достовірні зміни підпорогових для втоми показників шкали протягом дворічного періоду ($p > 0,05$). Аналогічно у пацієнтів без ПІВ за СГВ MFI-20 значення субшкал фізичної втоми, психічної втоми, мотиваційної втоми та зниженої активності не мали будь-яких достовірних відмінностей між окремими спостереженнями протягом усього дворічного періоду після ГПМК ($p > 0,05$).

ПІВ, що виникала в різні терміни після ГПМК, мала достовірно відмінні клінічні характеристики.

Згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS інтенсивність ПІВ, що виявлялася в перший тиждень після ГПМК (16,0 (14,0–17,3) та 34,0 (29,0–41,0) відповідно), статистично не відрізнялася ($p > 0,05$) від інтенсивності ПІВ, що вперше діагностувалася через 1 місяць після ГПМК (16,5 (13,0–18,0) та 31,5 (27,5–38,5) відповідно) та була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж інтенсивність ПІВ, що вперше діагностувалася під час тримісячного спостереження (14,0 (13,0–15,0)) та 28,5 (25,0–32,0) відповідно). Згідно шкали FSS, при діагностуванні ПІВ в перший тиждень після ГПМК (5,9 (4,8–6,8)), її інтенсивність була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж інтенсивність ПІВ, що вперше діагностувалася через 1 місяць (5,7 (5,2–6,1)), через 3 місяці (5,1 (4,4–5,9)) та через 6 місяців (5,0 (4,6–5,9)) після ГПМК.

Таблиця 1

Інтенсивність компонентів ПІВ згідно субшкал MFI-20 залежно від часу виявлення ПІВ, Me (Q1-Q3)

Компоненти ПІВ	Час після ГПМК		
	1 тиждень	1 місяць	3 місяці
фізичний	16,0 (13,0–17,3)	8,5 (6,8–13,3)*	12,5 (6,8–14,3)*
психічний	14,0 (11,5–17,0)	6,0 (5,0–7,3)*	6,5 (4,0–9,0)*
мотиваційний	14,0 (12,0–15,0)	6,0 (5,0–7,0)*	9,0 (6,0–13,8)*
знижена активність	14,0 (13,0–17,0)	7,5 (6,0–12,0)*	13,0 (6,0–14,0)*

Примітка: * – достовірні відмінності ($p < 0,05$) при порівнянні за допомогою Н-критерію Краскела-Уоліса з апостеріорним аналізом за критерієм Данна з інтенсивністю відповідного компоненту ПІВ в перший тиждень після ГПМК

Згідно даних таблиці 1 інтенсивність усіх компонентів ПІВ, що діагностується протягом тижня після ГПМК, була достовірно вищою ($p < 0,05$), ніж інтенсивність цих же компонентів у випадках першого діагностування ПІВ через 1 та 3 місяці після ГПМК.

ПІВ, що вперше діагностувалася протягом тижня після ГПМК, в подальшому мала достовірне ($p < 0,05$) зниження своєї інтенсивності або під час тримісячного спостереження (згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS – 15,0 (14,0–17,0) проти 14,0 (13,0–15,0) та 44,0 (37,8–44,3) проти 32,0 (27,8–36,0) відповідно), або під час шестимісячного спостереження (згідно шкали FSS – 5,9 (5,2–6,5) проти 4,8 (4,3–5,6)). Крім того, при діагностуванні ПІВ (за СГВ MFI-20) протягом тижня після ГПМК під час тримісячного спостереження відмічалася достовірне ($p < 0,05$) зниження інтенсивності її фізичного компоненту (15,0 (13,0–16,3) проти 12,0 (7,8–13,3)), психічного компоненту (14,0 (13,0–17,0) проти 10,5 (5,0–13,0)) та зниженої активності (14,0 (13,0–17,0) проти 12,0 (6,0–13,0)). В той же час інтенсивність мотиваційного компоненту була статистично незмінною ($p > 0,05$).

У випадках виявлення ПІВ (за шкалою FAS) під час одномісячного спостереження її інтенсивність достовірно ($p < 0,05$) знижувалася через 3 місяці після ГПМК (32,5 (29,5–37,3) проти 26,5 (24,8–29,5)).

ПІВ, що вперше діагностувалася через 3 місяці після ГПМК (за трьома шкалами втоми) або через 6 місяців після ГПМК (за шкалою FSS), в подальшому мала статистично незмінні показники своєї інтенсивності ($p > 0,05$). До того ж, у ПІВ, що вперше діагностувалася через 3 місяці після ГПМК (за СГВ MFI-20), показники інтенсивності усіх її компонентів були також незмінними в часі ($p > 0,05$).

Таким чином, ПІВ як самостійний феномен за характеристиками частоти та інтенсивності відрізняється від втоми у ПЗО. Навіть більше, ПІВ – не статичне явище, а динамічний процес, який має специфічні закономірності еволюції в часі.

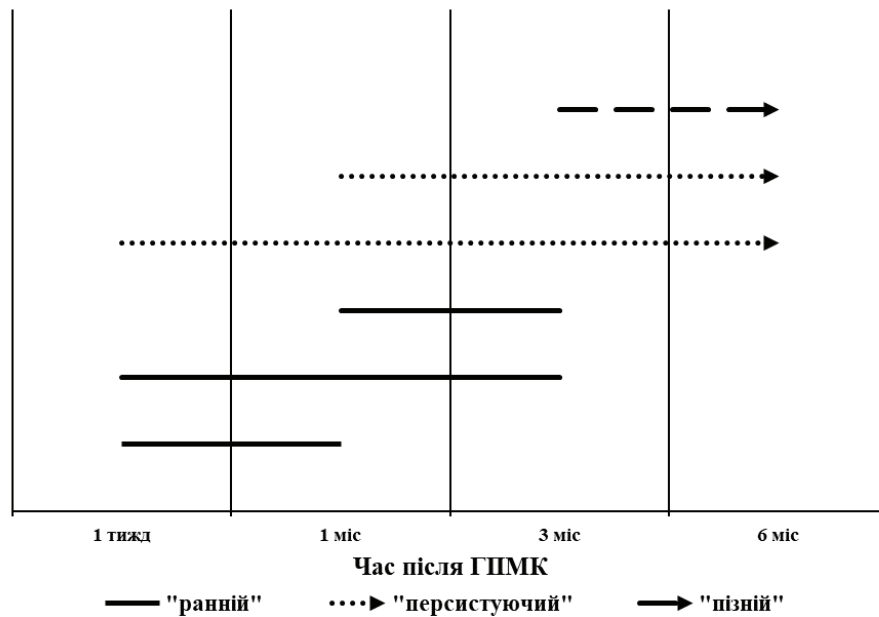
В залежності від термінів виникнення після ГПМК ПІВ за показниками своєї інтенсивності є гетерогенним явищем. При цьому врахування того факту, що переважна більшість випадків появи та випадків розрешення ПІВ припадає на перші 3 місяці після ГПМК, дає можливість виділити окремі типи ПІВ залежно від часу її виникнення та тривалості подальшого перебігу.

ПІВ «раннього» типу – дебютує протягом першого місяця і розрішується протягом перших трьох місяців після ГПМК.

ПІВ «персистуючого» типу – результат персистування ПІВ «раннього» типу понад тримісячний термін після ГПМК (якщо ПІВ «раннього» типу не розрішується, то під час тримісячного спостереження вона трансформується в ПІВ «персистуючого» типу через достовірне зниження інтенсивності більшості зі своїх компонентів).

ПІВ «пізнього» типу – вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК або пізніше протягом наступного 21 місяця. Інтенсивність «пізньої» ПІВ є достовірно нижчою, ніж інтенсивність «ранньої» ПІВ. Інтенсивність як самої «пізньої» ПІВ, так і всіх її компонентів є статистично незмінними в часі.

На рисунку 2 відображені час виникнення після ГПМК та тривалість перебігу різних типів ПІВ.



Типи ПІВ

Рис. 2. Час виникнення та тривалість перебігу різних типів ПІВ

Незалежно від шкали втоми спостерігалось досить подібне співвідношення окремих типів ПІВ: ПІВ «раннього» типу – 15-20%, ПІВ «персистуючого» типу – 50–60% (біля 75% спостережень ПІВ «раннього» типу трансформувалося в ПІВ «персистуючого» типу), ПІВ «пізнього» типу – 25–30%.

При розгляді предикторів ПІВ передусім необхідно наголосити, що наступні чинники: стать пацієнтів, родинний стан, тютюнопаління, рівень вживання алкоголю, апатичні розлади, прийом окремих груп препаратів, коморбідна патологія (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь, цукровий діабет), ожиріння абдомінального типу, пірексія в постінсультному періоді, важкість ГПМК, повторні ГПМК, ураження правої/лівої півкулі мозку, підтип ішемічного інсульту, уражений церебральний артеріальний басейн, біфронтальний індекс, бікаудатний індекс, максимальний діаметр III шлуночку, індекс кіркової атрофії, об'єм церебрального інфаркту, кортикально-субкортикальна локалізація церебральних інфарктів в жодному спостереженні протягом дворічного періоду, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, не виступали в якості предикторів ПІВ ($p > 0,05$).

Згідно мультифакторного логістичного регресійного аналізу в різні терміни після ГПМК відмінні фактори виступали в ролі незалежних предикторів ПІВ ($p < 0,05$) у пацієнтів з ГПМК (ішемічними інсультами, геморагічними інсультами, ТІА).

Через 1 тиждень після ГПМК предиктори ПІВ: за СГВ MFI-20 – постінсультна пневмонія – 2,4 (95% ДІ, 1,3–4,7), ПТГ – 2,3 (95% ДІ, 1,2–4,5) та субклінічні

тривожні розлади – 1,8 (95% ДІ, 1,1–3,1); за шкалою FAS – постінсультна пневмонія – 2,4 (95% ДІ, 1,3–4,6), ПТГ – 2,1 (95% ДІ, 1,1–3,9), субклінічні тривожні розлади – 1,9 (95% ДІ, 1,1–3,2) та доінсультна втома – 1,7 (95% ДІ, 1,0–3,0). Через 1 місяць предиктори ПІВ: за шкалою FAS – ПТГ – 3,0 (95% ДІ, 1,5–6,0), інфекції сечовивідних шляхів – 2,2 (95% ДІ, 1,1–4,3), постінсультна пневмонія – 2,0 (95% ДІ, 1,0–3,9) та працевлаштованість пацієнтів – 1,8 (95% ДІ, 1,0–3,0); за шкалою FSS – постінсультна пневмонія – 2,3 (95% ДІ, 1,2–4,5), ЛКР – 2,2 (95% ДІ, 1,3–3,6), вища освіта – 2,0 (95% ДІ, 1,2–3,4) та поширеність лейкоареозу на кожен наступний бал за шкалою Фазекас – 1,5 (95% ДІ, 1,1–2,1). Через 3 місяці предиктори ПІВ: за СГВ MFI-20 – субклінічні тривожні розлади – 2,4 (95% ДІ, 1,3–4,2), больовий синдром – 2,1 (95% ДІ, 1,0–4,2), поширеність лейкоареозу на кожен наступний бал за шкалою Фазекас – 1,5 (95% ДІ, 1,0–2,1) та молодший вік пацієнтів на кожен попередній рік – 0,9 (95% ДІ, 0,9–1,0); за шкалою FSS – ЛКР – 2,3 (95% ДІ, 1,4–3,9), субклінічні депресивні розлади – 2,2 (95% ДІ, 1,3–3,9) та поширеність лейкоареозу на кожен наступний бал за шкалою Фазекас – 2,1 (95% ДІ, 1,5–3,0). Через 6 місяців предиктори ПІВ: за СГВ MFI-20 – субклінічні тривожні розлади – 2,6 (95% ДІ, 1,4–4,7), субклінічні депресивні розлади – 2,0 (95% ДІ, 1,1–3,6) та поширеність лейкоареозу на кожен наступний бал за шкалою Фазекас – 1,4 (95% ДІ, 1,0–7,9); за шкалою FAS – субклінічні тривожні розлади – 2,9 (95% ДІ, 1,6–5,3) та працевлаштованість пацієнтів – 2,2 (95% ДІ, 1,2–4,1); за шкалою FSS – ЛКР – 2,3 (95% ДІ, 1,4–4,0), субклінічні депресивні розлади – 2,3 (95% ДІ, 1,3–4,1) та поширеність лейкоареозу на кожен наступний бал за шкалою Фазекас – 1,6 (95% ДІ, 1,1–2,1). Через 9 місяців субклінічні депресивні розлади були незалежним предиктором ПІВ за СГВ MFI-20 – 4,3 (95% ДІ, 2,1–8,8), за шкалою FAS – 2,4 (95% ДІ, 1,2–4,6) та за шкалою FSS – 3,7 (95% ДІ, 1,9–7,2); ЛКР – предиктор ПІВ згідно шкали FSS – 2,5 (95% ДІ, 1,4–4,5). Через 12 місяців предикторами ПІВ згідно шкали FSS виявилися субклінічні депресивні розлади – 5,0 (95% ДІ, 2,5–10,1) та ЛКР – 2,9 (95% ДІ, 1,5–5,5). Через 15 місяців предиктори ПІВ: за шкалою FAS – субклінічні депресивні розлади – 2,3 (95% ДІ, 1,1–4,8), ЛКР – 2,0 (95% ДІ, 1,0–3,8) та молодший вік пацієнтів на кожен попередній рік – 0,9 (95% ДІ, 0,9–1,0); за шкалою FSS – субклінічні депресивні розлади – 4,4 (95% ДІ, 2,0–9,6) та ЛКР – 3,3 (95% ДІ, 1,6–6,5). Через 18 місяців предикторами ПІВ за шкалою FSS виявилися ЛКР – 3,8 (95% ДІ, 1,8–8,0) та субклінічні депресивні розлади – 3,1 (95% ДІ, 1,3–7,1). Через 21 місяць предикторами ПІВ за шкалою FSS були субклінічні депресивні розлади – 5,6 (95% ДІ, 2,3–14,0) та ЛКР – 3,5 (95% ДІ, 1,6–8,0). Через 24 місяці предиктори ПІВ: згідно шкали FAS – субклінічні депресивні розлади – 3,2 (95% ДІ, 1,4–7,2) та підвищена денна сонливість – 2,9 (95% ДІ, 1,2–6,9); згідно шкали FSS – субклінічні тривожні розлади – 4,5 (95% ДІ, 1,8–11,1) та ЛКР – 2,8 (95% ДІ, 1,2–6,5).

У пацієнтів з інсультами додатковим незалежним предиктором ПІВ ($p < 0,05$) виступав ступінь постінсультної функціональної неспроможності. Збільшення показників МШР на кожен наступний бал – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20: через 1 місяць – 1,5 (95% ДІ, 1,1–2,0), через 3 місяці – 1,9 (95% ДІ, 1,4–2,7), через 6 місяців – 2,2 (95% ДІ, 1,5–3,2), через 9 місяців – 2,5 (95% ДІ, 1,5–3,7), через 12

місяців – 3,0 (95% ДІ, 1,9–4,8), через 15 місяців – 2,6 (95% ДІ, 1,6–4,2), через 18 місяців – 2,1 (95% ДІ, 1,3–3,5) та через 21 місяць – 1,9 (95% ДІ, 1,1–3,2); згідно шкали FAS: через 1 місяць – 1,9 (95% ДІ, 1,4–2,5) та через 3 місяці – 1,9 (95% ДІ, 1,4–2,6); згідно шкали FSS: через 1 місяць – 1,5 (95% ДІ, 1,1–2,0), через 3 місяці – 2,5 (95% ДІ, 1,7–3,5) та через 6 місяців – 1,4 (95% ДІ, 1,0–1,9).

Більше того, пацієнти з ішемічним інсультом теж мали власні незалежні предиктори ПІВ ($p < 0,05$). Субкортикальна локалізація інфарктів мозку – предиктор ПІВ за СГВ MFI-20: через 1 тиждень – 4,3 (95% ДІ, 1,5–12,4); за шкалою FAS: через 1 тиждень – 3,7 (1,3–10,1) та через 3 місяці – 3,5 (95% ДІ, 1,5–8,4). Інфратенторіальна локалізація інфарктів мозку – незалежний предиктор ПІВ згідно СГВ MFI-20: через 3 місяці – 3,8 (95% ДІ, 1,3–11,8), через 6 місяців – 3,8 (95% ДІ, 1,2–11,8), через 9 місяців – 4,6 (95% ДІ, 1,4–15,0), через 12 місяців – 5,7 (95% ДІ, 1,7–19,8), через 15 місяців – 3,7 (95% ДІ, 1,2–11,4) та через 21 місяць – 3,5 (95% ДІ, 1,0–12,0).

Аналіз результатів логістичного регресійного аналізу дозволяє прослідкувати певну стадійність предикторів ПІВ у пацієнтів з ГПМК (ішемічним інсультом, геморагічним інсультом, ТІА) протягом дворічного періоду спостереження, що відображено на рисунку 3.

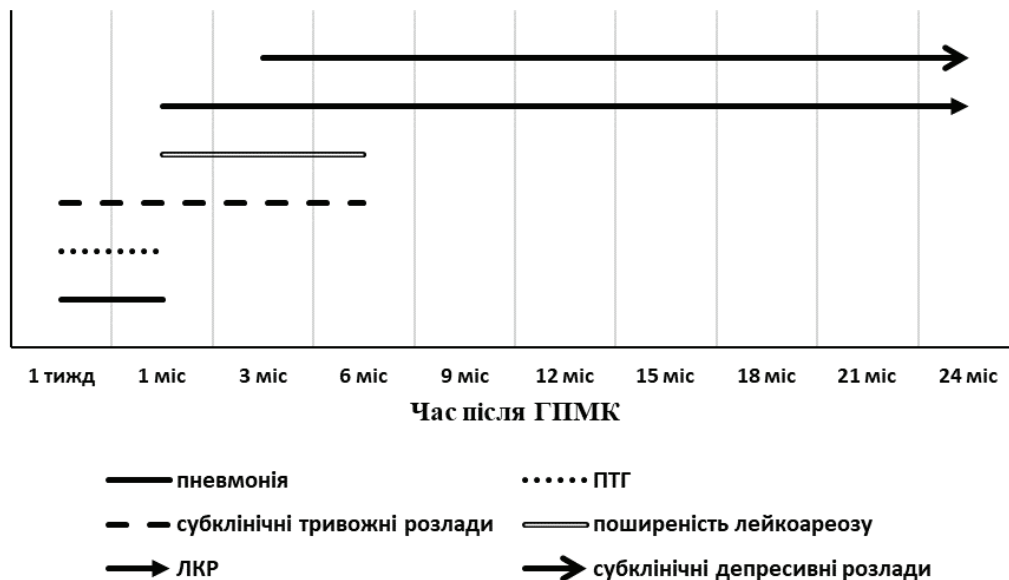


Рис. 3. Стадійність предикторів ПІВ у пацієнтів з ГПМК протягом дворічного періоду

Що стосується пацієнтів з інсультами – додатковим предиктором ПІВ з першого місяця і протягом усього наступного періоду спостереження був ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР). У пацієнтів з ішемічним типом інсульту предикторами ПІВ також виступали: протягом перших трьох місяців – субкортикальна локалізація інфарктів, з третього місяця і протягом усього наступного періоду спостереження – інфратенторіальна локалізація інфарктів мозку. В межах тривалості ПІВ «раннього» типу предикторами ПІВ у пацієнтів з усіма

типами ГПМК виступали постінсультна пневмонія та ПТГ, а у пацієнтів з ішемічним інсультом – також субкортикальна локалізація інфарктів мозку. Відповідно, вищеперераховані чинники можна вважати предикторами ПІВ «раннього» типу.

За результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу в перший тиждень після ГПМК незалежними ($p < 0,05$) предикторами хронізації ПІВ «раннього» типу виявилися кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії та поширеність лейкоареозу. Збільшення кількісних характеристик стаціонарної фармакотерапії на кожен наступний препарат – предиктор трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу за шкалою FAS – 1,6 (95% ДІ, 1,1–2,4) та згідно шкали FSS – 1,5 (95% ДІ, 1,1–2,1). Збільшення поширеності лейкоареозу на кожен наступний бал (за шкалою Фазекас) – предиктор трансформації ПІВ «раннього» тип у ПІВ «персистуючого» типу за шкалою FAS – 2,6 (95% ДІ, 1,3–5,3) та за шкалою FSS – 2,3 (95% ДІ, 1,2–4,4).

Через 1 місяць після інсультів, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, предиктором хронізації ПІВ «раннього» типу виявився ступінь постінсультної функціональної неспроможності. Збільшення показників МШР на кожен наступний бал – предиктор трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу згідно СГВ MFI-20 – 2,4 (95% ДІ, 1,1–5,3), згідно шкали FAS – 2,7 (95% ДІ, 1,3–5,8) та згідно шкали FSS – 2,3 (95% ДІ, 1,1–5,0).

В перший тиждень після ГПМК жоден з факторів, що вивчалися, не виступав в якості предиктора ПІВ «пізнього» типу. Під час одномісячного спостереження, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, предиктором виникнення ПІВ «пізнього» типу згідно СГВ MFI-20 виявилися субклінічні депресивні розлади – 2,7 (95% ДІ, 1,3–5,5), а предиктором виникнення ПІВ «пізнього типу» згідно шкали FAS – субклінічні тривожні розлади – 3,6 (95% ДІ, 1,8–7,3).

Виявлено, що закономірності клінічного перебігу ПІВ в гострому періоді ГПМК асоціюються з особливостями динаміки маркерів системного запалення в сироватці крові.

Залежно від типу ПІВ рівень С-РП сироватки крові, порівняно з першими трьома днями, достовірно ($p < 0,05$) знижувався в різні терміни після ГПМК. У пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу рівень С-РП достовірно ($p < 0,05$) знижувався через 6 місяців і становив: в перші 3 доби – 27,8 (25,3–29,2) мг/л, через 1 місяць – 32,4 (28,2–34,2) мг/л, через 3 місяці – 28,3 (24,8–32,4) мг/л, через 6 місяців – 13,3 (7,3–23,0) мг/л. У пацієнтів з ПІВ «раннього» типу рівень С-РП достовірно ($p < 0,05$) знижувався через 3 місяці і становив: в перші 3 доби – 29,0 (26,8–30,3) мг/л, через 1 місяць – 29,8 (27,7–32,3) мг/л, через 3 місяці – 15,5 (12,7–22,9) мг/л. У пацієнтів без ПІВ рівень С-РП крові достовірно ($p < 0,05$) знижувався вже протягом першого місяця після ГПМК і становив: в перші 3 доби – 28,0 (20,2–29,1) мг/л, через 1 місяць – 14,6 (5,4–23,0) мг/л.

У пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу рівень ІЛ-1 β , порівняно з першими трьома днями, достовірно ($p < 0,05$) збільшувався через 1 місяць, з наступним поверненням до початкових значень через 3 місяці після ГПМК і становив: в перші

3 доби – 18,0 (17,0–20,0) пг/мл, через 1 місяць – 24,0 (20,5–25,5) пг/мл, через 3 місяці – 18,0 (15,0–22,5) пг/мл, через 6 місяців – 18,0 (16,5–22,0) пг/мл. У пацієнтів з ПІВ «раннього» типу рівень ІЛ-1 β в гострому періоді ГПМК був статистично незмінним ($p>0,05$) і становив: в перші 3 доби – 19,0 (17,5–19,0) пг/мл, через 1 місяць – 21,5 (17,5–25,5) пг/мл, через 3 місяці – 20,0 (17,5–24,0) пг/мл. У пацієнтів без ПІВ рівень ІЛ-1 β також був стабільним ($p>0,05$) і становив: в перші 3 доби – 17,0 (16,0–22,3) пг/мл, через 1 місяць – 19,0 (18,3–20,8) пг/мл.

Рівні ІЛ-6 сироватки крові, незалежно від наявності та типу ПІВ, статистично не відрізнялися між собою ($p>0,05$), не піддавалися статистично достовірним змінам ($p>0,05$) в часі і знаходилися в наступних межах: від 7,0 (6,0–17,5) пг/мл (у пацієнтів без ПІВ через 1 місяць) до 13,3 (12,3–13,7) пг/мл (у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу через 3 місяці).

На рисунку 4 відображені траєкторії змін концентрації С-РП сироватки крові протягом перших місяців після ГПМК, залежно від наявності та типу ПІВ.

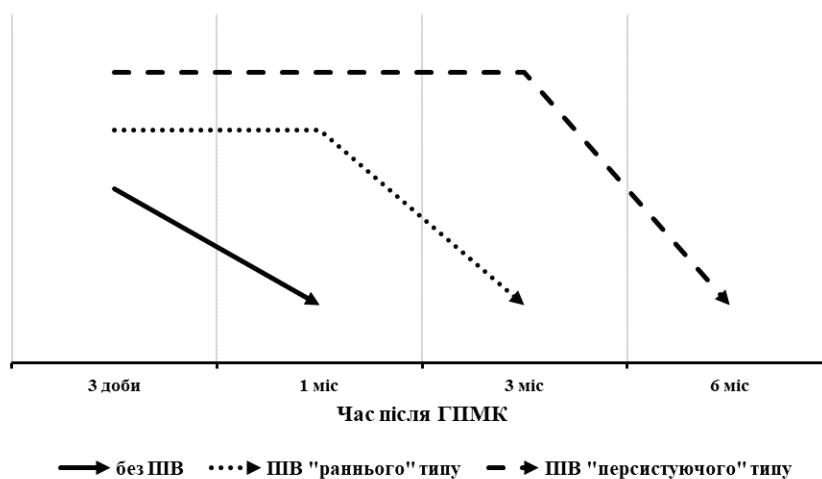


Рис. 4. Траєкторії змін показників С-РП крові

На рисунку 5 показані траєкторії змін концентрації ІЛ-1 β сироватки крові протягом перших місяців після ГПМК, залежно від наявності та типу ПІВ.

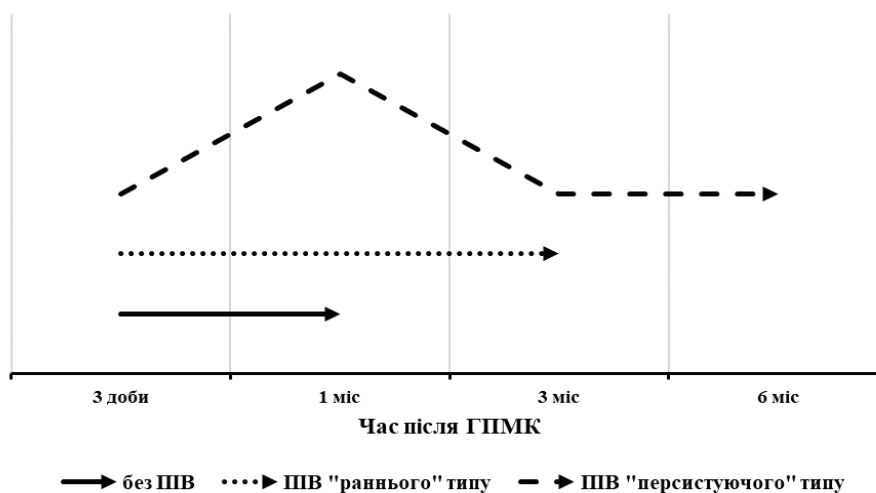


Рис. 5. Траєкторії змін показників ІЛ-1 β крові

Взаємодія між різноманітними прозапальними субстанціями є надзвичайно складною, з багаторівневими та взаємозалежними процесами регуляції. Можливо вищенаведені особливості імунно-запальних процесів через різноманітні механізми (модифікація моноамінергічної і глутаматергічної нейротрансмітерних систем, розвиток оксидантного стресу, продукція нейротоксичних субстанцій тощо) відіграють певну роль у виникненні ПІВ в гострому періоді ГПМК та в деякій мірі визначають особливості її подальшого перебігу.

На момент першого діагностування ПІВ «пізнього» типу через 3 місяці після ГПМК рівень С-РП був достовірно ($p < 0,05$) нижчим (12,3 (4,8–21,8) мг/л), ніж рівень С-РП у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу в той же час після ГПМК. Рівні ІЛ-1 β та ІЛ-6 у пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу достовірно не відрізнялися від даних показників у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів через 3 місяці після ГПМК та становили відповідно 13,0 (11,8–13,3) пг/мл та 20,0 (19,0–22,0) пг/мл ($p > 0,05$).

При дослідженні генотипів 896A/G гену TLR4 в жодному випадку не виявлена гомозиготність за G алелем. Розподіли частот генотипів 896A/G гену TLR4 у пацієнтів без ПІВ та у пацієнтів з ПІВ відповідали рівновазі Харді-Вайнберга і статистично значимо не відхилялися від неї ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,88$ та $\chi^2 = 0,30$, $p = 0,59$ відповідно).

Згідно критерію χ^2 з поправкою Йейтса у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу достовірно ($p < 0,05$) частіше виявлявся G алель 896A/G гену TLR4 (14%), порівняно з пацієнтами без ПІВ (2%) та порівняно з пацієнтами, які мали ПІВ «раннього» (2%) та «пізнього» (0%) типів. У випадках діагностування ПІВ в гострому періоді ГПМК наявність у пацієнтів генотипу A/G, за результатами ВШ, асоціювалась з достовірним ($p < 0,05$) збільшенням в 9,5 разів (95% ДІ, 1,1–82,4) ймовірності хронізації ПІВ, порівняно з носіями генотипу A/A.

Виходячи з концептуальної моделі часової гетерогенності ПІВ, чинниками, що відповідальні за виникнення «ранньої» ПІВ є: постінсультна пневмонія, ПТГ, особливості системних імунно-запальних реакцій (стабільно високі рівні С-РП в крові протягом першого місяця після ГПМК) та субкортикальна локалізація церебральних інфарктів. Чинники, що пов'язані з трансформацією ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу: кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії, поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас), ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР), особливості системних імунно-запальних реакцій (стабільно високі рівні С-РП в крові протягом трьох місяців після ГПМК і транзиторний підйом рівня ІЛ-1 β крові через 1 місяць після ГПМК) та наявність G алелю 896A/G гену TLR4. Чинниками, що є відповідальними за виникнення ПІВ у відновному періоді ГПМК, є субклінічні депресивні та тривожні розлади (за шкалою HADS).

Ґрунтуючись на гетерогенності феномену ПІВ, залежно від термінів її виникнення після ГПМК та тривалості подальшого перебігу, нами застосовані диференційовані, етіопатогенетично обґрунтовані схеми корекції ПІВ в гострому та відновному періодах ГПМК.

Прийом АСК в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців після ішемічного інсульту та ТІА некардіоеMBOLічного генезу асоціювався, порівняно з контрольною групою пацієнтів, з достовірним ($p < 0,05$) зниженням інтенсивності ПІВ за СГВ MFI-20 – 12,0 (12,–13,0) проти 14,0 (13,0–15,0) та з достовірним ($p < 0,05$) зниженням інтенсивності більшості компонентів ПІВ: фізичного – 8,0 (7,0–9,0) проти 12,0 (9,0–13,0), психічного – 6,0 (5,0–8,0) проти 10,0 (8,0–13,0) та зниженої активності – 7,0 (6,0–9,0) проти 11,0 (9,0–14,0).

Крім того, прийом АСК в добовій дозі 300 мг супроводжувався, порівняно з контрольною групою пацієнтів, достовірним ($p < 0,05$) зниженням рівня С-РП сироватки крові через 1 місяць (9,9 (6,7–22,2) мг/л проти 30,3 (26,0–32,5) мг/л) та через 3 місяці (13,7 (8,7–23,4) мг/л проти 24,0 (15,4–29,8) мг/л), з достовірним ($p < 0,05$) зниженням рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 через 1 місяць (23,5 (20,8–26,0) пг/мл проти 18,0 (17,5–20,5) пг/мл та 12,0 (10,5–13,3) пг/мл проти 12,8 (12,0–14,2) пг/мл відповідно) після ГПМК.

Поєднання клінічних ефектів при прийомі АСК в добовій дозі 300 мг з інгібуючими впливами на маркери системного запалення може бути непрямим доказом певної ролі процесів імунного запалення в етіопатогенезі ПІВ в гострому періоді ГПМК.

Виходячи з того факту, що субклінічні депресивні та тривожні розлади є предикторами ПІВ «пізнього» типу, нами вивчені ефекти шеститижневого прийому гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти (денного транквілізатору з ноотропними властивостями) в дозі 750 мг на добу у пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу та проведено їх порівняння з клінічними ефектами гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу. Так як ПІВ «персистуючого» та «пізнього» типів не мають суттєвих змін своєї інтенсивності в часі, при вивченні клінічних ефектів гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти проводилося внутрішньогрупове порівняння інтенсивності ПІВ.

Прийом гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти протягом шести тижнів пацієнтами з ПІВ «персистуючого» типу не асоціювався з будь-якими достовірними змінами інтенсивності ПІВ, згідно трьох шкал втоми, ($p > 0,05$) та з достовірним зниженням інтенсивності компонентів ПІВ, згідно субшкал MFI-20 ($p > 0,05$).

Шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти пацієнтами з ПІВ «пізнього» типу асоціювався з достовірним ($p < 0,05$) зниженням інтенсивності ПІВ, згідно СГВ MFI-20 (12,0 (12,0–12,0) проти 13,5 (13,0–15,0)), з достовірним ($p < 0,05$) зниженням інтенсивності психічного і мотиваційного компонентів ПІВ (5,0 (5,0–6,0) проти 8,5 (6,3–13,0) та 7,0 (5,0–7,0) проти 9,0 (8,3–12,8) відповідно) та з достовірним ($p < 0,05$) зниженням питомої частки субклінічних тривожних розладів (36% проти 86%). Однак, через 6 тижнів після припинення прийому препарату показники інтенсивності ПІВ, показники інтенсивності її психічного і мотиваційного компонентів поверталися до початкових значень. Разом з тим, залишалось незмінним достовірне зниження відсоткової частки субклінічних тривожних розладів.

Істотна різниця в ефективності гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» і «пізнього» типів може бути непрямим доказом патогенетичних відмінностей цих типів ПІВ та значимої ролі субклінічних тривожних і депресивних розладів саме у процесах розвитку ПІВ «пізнього» типу.

У підсумку можна стверджувати, що ПІВ є розповсюдженим, багатокомпонентним, гетерогенним патологічним феноменом, з характерними закономірностями розвитку та подальшого перебігу. ПІВ має відмінні предиктори, залежно від термінів її виникнення після ГПМК і тривалості подальшого перебігу та, відповідно, вимагає диференційованої, етіопатогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції.

ВИСНОВКИ

У дисертації наводиться нове вирішення науково-практичної проблеми ангіоневрології щодо оптимізації діагностики та обґрунтування раціонального лікування хворих на ПІВ в різні терміни після ГПМК шляхом вивчення соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних характеристик пацієнтів, характеристик фармакотерапії, нейровізуалізаційних морфометричних характеристик головного мозку, особливостей вуглеводного обміну, стану маркерів системного запалення, розподілу алелей 896 A/G ОНП гену TLR4.

1. Частота ПІВ протягом дворічного періоду після ГПМК складає: за СГВ MFI-20 – від 24,1% до 30,7%, за шкалою FAS – від 24,6% до 33,9%, за шкалою FSS – від 26,1% до 36,3%. Частота ПІВ достовірно ($p < 0,05$) перевищує частоту втоми у ПЗО (11,4% – 12,5%, залежно від шкали втоми)

У пацієнтів з інсультами частота ПІВ достовірно ($p < 0,05$) збільшується в проміжку між першим та третім місяцями після ГПМК, у пацієнтів з ТІА частота ПІВ є незмінною величиною. Через 3 місяці після ГПМК і впродовж наступного двадцять одного місяця у пацієнтів з інсультами ризик наявності ПІВ є достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж у пацієнтів з ТІА.

2. Зміни інтенсивності ПІВ протягом дворічного періоду після ГПМК мають хвилеподібний характер: інтенсивність ПІВ достовірно ($p < 0,05$) знижується через 3 місяці після ГПМК і в залежності від шкали втоми продовжує бути на достовірно низькому рівні декілька наступних спостережень в межах першого року, повторний епізод достовірно ($p < 0,05$) зниженої інтенсивності ПІВ припадає на четверте півріччя.

Інтенсивність компонентів ПІВ достовірно ($p < 0,05$) зменшується з часом: фізичного та зниженої активності – через 1 місяць, психічного – через 3 місяці, мотиваційного – через вісімнадцять місяців після ГПМК.

3. Залежно від часу виникнення після ГПМК та тривалості подальшого перебігу ПІВ є гетерогенним явищем. ПІВ «раннього» типу дебютує протягом першого місяця і розрішується протягом перших трьох місяців після ГПМК. ПІВ «персистуючого» типу – результат персистування ПІВ «раннього» типу понад тримісячний термін, що супроводжується достовірним ($p < 0,05$) зниженням

інтенсивності ПІВ та інтенсивності її фізичного, психічного компонентів і зниженої активності. ПІВ «пізнього» типу вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК або пізніше протягом усього наступного періоду спостереження, її інтенсивність є незмінною в часі та достовірно ($p < 0,05$) нижчою, ніж інтенсивність ПІВ «раннього» типу.

4. Незалежними предикторами ПІВ протягом першого місяця після ГПМК є постінсультна пневмонія та ПТГ, протягом першого півріччя – субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS), з першого по шостий місяці – поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас), з першого місяця і до кінця періоду спостереження – ЛКР (за шкалою MoCA), з третього місяця і до кінця спостереження – субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS). У пацієнтів з інсультами незалежним предиктором ПІВ через 1 місяць після розвитку захворювання і до кінця періоду спостереження також є ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР). У пацієнтів з ішемічним інсультом додатковими незалежними предикторами ПІВ є: протягом перших трьох місяців – субкортикальна локалізація інфарктів, а з третього місяця і до кінця періоду спостереження – інфратенторіальна локалізація інфарктів мозку.

5. Предикторами ПІВ «раннього» типу у пацієнтів з ГПМК є постінсультна пневмонія та ПТГ, а у пацієнтів з ішемічним інсультом – також і субкортикальна локалізація інфарктів мозку.

Предикторами трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу є кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас), а у пацієнтів з інсультами – також і ступінь функціональної неспроможності (за МШР).

Предикторами ПІВ «пізнього» типу є субклінічні депресивні та тривожні розлади (за шкалою HADS).

6. Закономірності клінічного перебігу ПІВ в гострому періоді ГПМК асоціюються з особливостями динаміки рівнів С-РП та ІЛ-1 β (порівняно з показниками в перші 3 доби після ГПМК) на фоні стабільних рівнів ІЛ-6 в сироватці крові. У пацієнтів без ПІВ рівень С-РП достовірно ($p < 0,05$) знижується через 1 місяць, у пацієнтів з ПІВ «раннього» типу – через 3 місяці, а у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу – через 6 місяців після ГПМК. У пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу рівень ІЛ-1 β достовірно ($p < 0,05$) збільшується через 1 місяць, з поверненням до початкових значень через 3 місяці після ГПМК; у пацієнтів з ПІВ «раннього» типу та без ПІВ рівні ІЛ-1 β є статистично незмінними.

Виникнення ПІВ «пізнього» типу не супроводжується достовірними змінами рівнів С-РП, ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові ($p > 0,05$).

7. У пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу достовірно ($p < 0,05$) частіше виявляється G алель і A/G генотип 896A/G гену TLR4, ніж у пацієнтів без ПІВ та у пацієнтів з ПІВ «раннього» і «пізнього» типів.

8. Прийом АСК в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців після ішемічного інсульту та ТІА некардіоеMBOLІчного генезу асоціюється з достовірним ($p < 0,05$) зниженням інтенсивності ПІВ, інтенсивності її фізичного, психічного компонентів

та зниженої активності, а також з достовірним ($p < 0,05$) зниженням рівнів С-РП, ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові.

9. Прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти протягом шести тижнів в добовій дозі 750 мг пацієнтами з ПІВ «пізнього» типу асоціюється з достовірним ($p < 0,05$) зниженням інтенсивності ПІВ, інтенсивності її психічного і мотиваційного компонентів, а також з достовірним ($p < 0,05$) зниженням питомої частки субклінічних тривожних розладів (за шкалою HADS).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ГПМК, з метою попередження можливої хронізації ПІВ, необхідно уникати поліфармакотерапії (проводити додатковий перегляд призначень, використовувати препарати тільки з доведеною ефективністю тощо).

2. У пацієнтів з ПІВ в гострому періоді інсультів, з метою попередження можливої хронізації ПІВ, необхідно максимально застосовувати відповідні реабілітаційні заходи з метою досягнення максимально можливого відновлення та (або) компенсації постінсультного функціонального дефекту.

3. З метою профілактики можливого виникнення ПІВ «пізнього» типу, у пацієнтів в гострому періоді ГПМК необхідно проводити скринінг субклінічних депресивних та тривожних розладів (за шкалою HADS) та при наявності останніх рекомендувати консультацію психотерапевта.

4. У пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ГПМК, з метою визначення групи підвищеного ризику подальшої хронізації ПІВ, в число діагностичних заходів повинно входити визначення рівнів ІЛ-1 β сироватки крові протягом перших трьох днів та через 1 місяць після ГПМК.

5. У пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ГПМК, з метою прогнозування ризику можливої хронізації ПІВ, в число діагностичних заходів повинно входити дослідження ОНП 896A/G гену TLR4.

6. При виявленні ПІВ протягом першого тижня після ішемічного інсульту або ТІА некардіоеMBOLічного генезу, з метою корекції ПІВ, доцільно призначити АСК в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців, після чого необхідно продовжувати прийом препарату у добовій дозі 75-100 мг.

8. При виникненні ПІВ через 3 місяця після ГПМК або пізніше, з метою її корекції, доцільно розпочати прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в дозі 250 мг тричі на добу (ранок-обід-вечір) та продовжувати прийом препарату протягом наступних шести тижнів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації здобувача з основними науковими результатами дисертації

1. Delva II, Lytvynenko NV, Delva MY. Post-stroke fatigue and its dimensions within first 3 months after stroke. Wiad Lek. 2017;70(1):43-6. (Здобувачу належить участь

у визначенні мети, розробка методології дослідження, набір матеріалу, статистична обробка результатів, їх аналіз та узагальнення, формулювання висновків, підготування статті до друку).

2. Delva I, Lytvynenko N, Delva M. Factors associated with post-stroke fatigue within the first 3 months after stroke. *Georgian Med News*. 2017 Jun;(267):38-42. 42 (Здобувачу належить ідея, розробка алгоритму та методології роботи, набір матеріалу, статистична обробка результатів, формулювання висновків, написання статті).
3. Delva M, Delva I. Neuroimaging characteristics and post-stroke fatigue within the first 6 months after ischemic strokes. *Georgian Med News*. 2017 Oct;(271):91-5. (Здобувачу належить визначення мети, критерії набору матеріалу, статистичний аналіз результатів дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку).
4. Delva M, Lytvynenko N, Delva I. Factors associated with post-stroke fatigue during the second half year after stroke. *Georgian Med News*. 2017 Nov;(272):59-64. (Здобувачу належить набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку).
5. Delva II, Delva MY, Poltorapavlov VA. Clinical factors related to post-stroke fatigue within the first 3 month after acute cerebrovascular events. *Wiad Lek*. 2017;70(3 Pt 2):581-5. (Здобувачу належить формулювання мети, вибір алгоритму дослідження, набір матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, їх аналіз, висновки, написання статті).
6. Дельва II. Феномен патологічної втоми протягом першого року після інсультів: розповсюдженість, асоційовані фактори. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017;4 Том 1(139):133-6.
7. Delva I. Neurological and neuroimaging factors associated with post-stroke fatigue over the second half year after acute cerebrovascular events. *World of Medicine and Biology*. 2018;1(63):023-7.
8. Delva I. Factors associated with post-stroke fatigue over the second year after acute cerebrovascular events. *World of Medicine and Biology*. 2018;4(66):051-6.
9. Delva I. A study of the time-based characteristics of phenomenology of post-stroke fatigue over the first year after stroke occurrence. *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2018;18 Вип 3(63):47-51.
10. Delva I. Post-stroke fatigue and its dimensions over the second year after acute cerebrovascular events. *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2018;18 Вип 4(64):3-8.
11. Delva II. Transient hyperglycemia in acute cerebrovascular patients and post-stroke fatigue. *Прикарпатський Вісник НТШ Пульс*. 2018;7-8(51-52):14-22.
12. Delva M, Lytvynenko N, Delva I. Factors associated with the time-based phenomenology of post-stroke fatigue over the first year after stroke occurrence. *Georgian Med News*. 2018 Jun;(279):92-7. (Здобувачу належить ідея, набір

матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, висновки, підготовка статті до друку).

13. Delva MY, Delva II, Lytvynenko NV. Post-stroke fatigue and its dimensions over the second half year after stroke. *Wiad Lek.* 2018;71(2 Pt 2):314-7. (Здобувачу належить визначення мети, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, висновки, написання статті).
14. Delva I. Factors associated with post-stroke fatigue dimensions over the second year after acute cerebrovascular events. *Вісник проблем біології і медицини.* 2018;4 Том 2(147):139-42.
15. Дельва II. Постінсультна втома та особливості амбулаторної фармакотерапії після гострих порушень мозкового кровообігу. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2019;7(1):72-80.
16. Дельва II. Постінсультна втома та особливості фармакотерапії протягом стаціонарного лікування у пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019;1 Том 1(148):101-5.
17. Дельва II. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми. *Прикарпатський Вісник НТШ Плюс.* 2019;5(57):119-27.
18. Дельва II, Весніна ЛЕ, Мамонтова ТВ. Профіль маркерів системного запалення та особливості клінічного перебігу постінсультної втоми. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019;1 Том 2(149):130-4. (Здобувачу належить визначення мети, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, формулювання висновків, написання статті).
19. Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events. *Проблеми екології та медицини.* 2019;23(1-2):8-12.
20. Дельва II, Весніна ЛЕ, Шликова ОА, Ізмайлова ОВ. Поліморфізм 896A/G гену Toll-подібного рецептора 4 та особливості клінічного перебігу постінсультної втоми. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019;2 Том 1(150):115-20. (Здобувачу належить мета, набір матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, висновки, підготовка статті до друку).

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Дельва II, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Патологічна втома у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2016;3:143-4. (Здобувачу належить ідея, набір матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, висновки, підготовка роботи до друку).
2. Дельва II, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Особливості перебігу «ранньої» постінсультної патологічної втоми. В: Українська організація боротьби с інсультом. Академія інсульту: Матеріали Шостого науково-освітнього форуму; 10-11 Листопада 2016; Київ; 2016. с. 11. (Здобувачу належить участь у визначенні мети, розробка методології дослідження, набір матеріалу, статистична обробка результатів, їх аналіз та узагальнення, формулювання висновків, підготування

- роботи до друку). (Здобувачу належить визначення мети, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, формулювання висновків, написання роботи).
3. Дельва ІІ, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Фактори, асоційовані з постінсультною втомою в гострому періоді інсультів. Український вісник психоневрології. 2017;25 Вип 1(90):78. (Здобувачу належить ідея, набір матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, висновки, підготовка роботи до друку).
 4. Дельва ІІ. Постінсультна патологічна втома як комплексне динамічне явище: особливості перебігу окремих її компонентів. В: Українська організація боротьби с інсультом. Академія інсульту: Матеріали Сьомого науково-освітнього форуму; 9-10 Листопада 2017; Київ; 2017. с. 14.
 5. Delva I, Lytvynenko N, Delva M. Factors associated with post-stroke fatigue within the first 3 months after stroke. Journal of the Neurological Sciences. 2017 Oct;(381): 408-9. (Здобувачу належить мета, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, висновки, написання роботи).
 6. Delva I, Lytvynenko N, Delva M. Time-based phenomenology of post-stroke fatigue over the first year after stroke occurrence. International Journal of Stroke. 2018 Oct;(13): 142. (Здобувачу належить ідея, набір матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, висновки, підготовка роботи до друку).
 7. Дельва ІІ. Фактори, асоційовані з компонентами постінсультної втоми протягом другого року після розвитку гострих порушень мозкового кровообігу. В: МОЗ України, НАМНУ, Українська організація боротьби с інсультом, Українська асоціація нейрохірургів. Інсульт та судинно-мозкові захворювання: Матеріали Четвертого національного конгресу; 1-2 Листопада 2018; Київ; 2018. с.18.

Публікації , які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Дельва ІІ, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Постінсультна патологічна втома: етіологія та патогенез, сучасні принципи менеджменту (огляд літератури). Междунар. неврол. журн. 2016;6(84):131-8. (Здобувачем проведений літературний огляд, аналіз отриманих даних, підготовлена робота до друку).
2. Дельва ІІ. Спосіб лікування постінсультної втоми в гострому періоді ішемічних інсультів та транзиторних ішемічних атак некардіоеMBOLІчного генезу. Патент України № 139208. 2019 Груд 26.
3. Дельва ІІ. Спосіб лікування постінсультної втоми, що вперше виникла у відновному періоді ішемічних інсультів. Патент України № 139210. 2019 Груд 26.
4. Дельва ІІ, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Спосіб прогнозування ризику виникнення окремих компонентів постінсультної втоми за даними нейровізуалізації. Патент України № 122420. 2018 Січ 10. (Здобувачу належить набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, ідея корисної моделі на винахід, підготування патенту).

АНОТАЦІЯ

Дельва І.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування оптимізації діагностики та лікування постінсультної втоми. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 «Нервові хвороби». – Українська медична стоматологічна академія, Полтава; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

У дисертації наводиться нове вирішення науково-практичної проблеми ангіоневрології щодо оптимізації діагностики та обґрунтування раціонального лікування хворих з постінсультною втомою (ПІВ) в різні терміни після гострих порушень мозкового кровообігу шляхом вивчення соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних характеристик пацієнтів, показників фармакотерапії, нейровізуалізаційних морфометричних ознак головного мозку, особливостей вуглеводного обміну, стану маркерів системного запалення, розподілу алелей 896 аденозин (А)/гуанін (G) одонуклеотидного поліморфізму гену толл-подібного рецептора 4.

Встановлено, що ПІВ є розповсюдженим, динамічним явищем з певними закономірностями клінічного перебігу. Залежно від часу виникнення після інсульту та тривалості подальшого існування, ПІВ є гетерогенним феноменом. Виявлені клінічні особливості і предиктори розвитку ПІВ «раннього» та «пізнього» типів, а також предиктори трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу. Патогенетично обґрунтовані схеми фармакологічної корекції ПІВ, що виникає в різні постінсультні періоди, за допомогою ацетилсаліцилової кислоти або гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти.

Ключові слова: постінсультна втома, типи, компоненти, частота, інтенсивність, предиктори, маркери системного запалення, одонуклеотидний поліморфізм гену толл-подібного рецептора 4, лікування.

АННОТАЦИЯ

Дельва И.И. Клинико-патогенетическое обоснование оптимизации диагностики и лечения постинсультной усталости. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – Украинская медицинская стоматологическая академия МЗ Украины, Полтава; Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2020.

В диссертации приводится новое решение научно-практической проблемы ангионеврологии по оптимизации диагностики и обоснованию рационального лечения больных с постинсультной усталостью (ПИУ) в разные сроки после острых

нарушений мозгового кровообращения, путем изучения социальных, демографических, психо-эмоциональных, нейропсихологических, клинических характеристик пациентов, показателей фармакотерапии, нейровизуализационных морфометрических данных головного мозга, особенностей углеводного обмена, состояния маркеров системного воспаления, распределения аллелей 896 аденозин (А)/гуанин (G) A/G однонуклеотидного полиморфизма гена толл-подобного рецептора 4. ПИУ – распространенное, динамическое явление с определенными закономерностями клинического течения. В зависимости от времени выявления после инсульта и длительности существования, ПИУ является гетерогенным феноменом. Выявлены клинические особенности и предикторы ПИУ «раннего» и «позднего» типов, а также предикторы трансформации ПИУ «раннего» типа в ПИУ «персистирующего» типа. Патогенетически обоснованы схемы фармакологической коррекции ПИУ, возникающей в разные постинсультные периоды, с помощью ацетилсалициловой кислоты или гидрохлорида аминофенилмасляной кислоты.

Ключевые слова: постинсультная усталость, типы, компоненты, частота, интенсивность, предикторы, маркеры системного воспаления, однонуклеотидный полиморфизм гена толл-подобного рецептора 4, лечение.

ANNOTATION

Delva I.I. Clinical and pathogenetic approaches for post-stroke fatigue diagnosis and management optimization. – The Manuscript.

The thesis is presented for the degree of doctor of medical sciences in speciality 14.01.15 – neurological diseases. Ukrainian medical stomatological academy Ministry of Public Health of Ukraine, Poltava; Shupyk national medical academy of postgraduate education, Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev, 2020.

The thesis provides a new solution of angioneurology for optimizing the diagnosis and more rational management of poststroke fatigue (PSF) across time frame after acute cerebrovascular disease (ACVD), on the basis of study of social, demographic, psycho-emotional, neuropsychological, clinical profiles of patients, characteristics of pharmacotherapy, neuroimaging and morphometrical characteristics of the brain, features of carbohydrate metabolism, significance of markers of systemic inflammation, distribution of alleles 896 Adenosine (A)/Guanine (G) of single-nucleotide polymorphism of Toll-like receptor 4 gene.

The investigation is composed of 268 patients with ischemic stroke, 51 patients with hemorrhagic stroke, 68 patients with TIA and 88 healthy individuals. The follow-up of patient had been performed for a period of biennium at certain time points after ACVD: in the first week, every other 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 and 24 months after ACVD.

The frequency of PSF during the biennium after ACVD makes up from 24.1% to 30.7% by Multidimensional Fatigue Inventory-20, from 24.6% to 33.9% by Fatigue Assessment Scale, from 26.1% up to 36.3% by Fatigue Severity Scale. The frequency of PSF reliably ($p < 0.05$) exceeds the frequency of fatigue in healthy individuals (11.4%-12.5%). The frequency of PSF statistically ($p < 0.05$) increases between the first and third

months after ACVD in patients with stroke. The risk of presence of PSF is statistically higher ($p < 0.05$) in stroke patients than in TIA patients at 3 months after ACVD and later. The changes of the intensity of PSF over time have ups and downs: the intensity of PSF statistically ($p < 0.05$) decreases at 3 months after ACVD and depending on the scale of fatigue, continues to be statistically low for several subsequent observations in the range of the first year, recurrent episode statistically reduced intensity of PSF occurs in the fourth half-year period. The intensity of the components of PSF statistically ($p < 0.05$) decreases with due time: physical and reduced activity – after 1 month, mental – after 3 months, motivational – after eighteen months after ACVD.

PSF is a heterogeneous phenomenon depending on the time of onset and duration of the subsequent course. The «early» PSF debuts within the first month and resolves within the first three months after ACVD. «Persistent» PSF is the result of persistence of «early» PSF more than three months after ACVD. «Late» PSF is newly diagnosed at 3 months after ACVD or later.

Poststroke pneumonia and poststroke transient hyperglycemia are independent predictors of «early» PSF in patients with ACVD, subcortical cerebral infarction is predictor of «early» PSF in patients with ischemic stroke. Independent predictors of the transformation of «early» PSF into «persistent» PSF are the quantitative characteristics of hospital pharmacotherapy, the prevalence of leukoareosis (on the Fazekas scale) and the degree of functional inability (on modified Rankin scale). Predictors of «late» PSF are subclinical depressive and anxiety disorders (according to Hospital anxiety and depression scale).

The consistent patterns of the clinical course of PSF, diagnosed in the acute period of ACVD are associated with the dynamics of the levels of C-reactive protein (C-RP) and interleukin (IL)-1 β against the background of stable levels of IL-6 in the blood serum. The level of C-RP significantly ($p < 0.05$) decreases after 1 month in patients without PSF, after 3 months in patients with «early» PSF, after 6 months in patients with «persistent» PSF. The level of IL-1 β significantly ($p < 0.05$) increases in 1 month in patients with «persistent» PSF and returns to baseline values in 3 months after ACVD. The levels of IL-1 β are statistically unchanged in patients with «early» PSF and in patients without PSF. The occurrence of «late» PSF is not accompanied by significant changes of the levels of C-RP, IL-1 β and IL-6. G allele and A/G genotype of 896 A/G of the of Toll-like receptor 4 gene are significantly detected ($p < 0.05$) frequent in patients with «persistent» PSF than in patients without PSF and in patients with «early» and «late» PSF.

Administration of ASA in a daily dose of 300 mg for three months after ischemic stroke and TIA of non-cardioembolic origin is associated with statistically reliable ($p < 0,05$) decrease in the intensity of PSF, the intensity of its physical, mental components and reduced activity, along with statistically reliable ($p < 0,05$) decrease of levels of C-RP, IL-1 β and IL-6 in the blood serum. Administration of aminophenylbutyric acid hydrochloride for six weeks in a daily dose of 750 mg in patients with «late» PSF is associated with statistically significant ($p < 0.05$) decrease of the intensity of PSF, the intensity of its mental and motivational components, as well as statistically reliable

($p < 0.05$) reduction of cases of subclinical anxiety disorders (due to Hospital anxiety and depression scale).

Key words: poststroke fatigue, types, components, frequency, intensity, predictors, markers of systemic inflammation, single nucleotide polymorphism of Toll-like receptor 4 gene, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСК – ацетилсаліцилова кислота
 ВШ – відношення шансів
 ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
 ДІ – довірчий інтервал
 ІЛ - інтерлейкін
 КТ – комп'ютерна томографія
 л – літр
 ЛКР – легкі когнітивні розлади
 мг – міліграм
 мл – мілілітр
 МРТ – магнітна резонансна томографія
 МШР – модифікована шкала Ренкіна
 ОНП – одонуклеотидний поліморфізм
 пг — пікограм
 ПЗО – практично здорові особи
 ПІВ – постінсультна втома
 ПТГ – постінсультна транзиторна гіперглікемія
 СГВ – субшкала глобальної втоми
 С-РП – С-реактивний протеїн
 ТІА – транзиторна ішемічна атака
 А – аденозин
 FAS – шкала оцінки втоми
 FSS – шкала тяжкості втоми
 G – гуанін
 HADS – госпітальна шкала тривоги і депресії
 Me – медіана
 MFI-20 – багатовимірна шкала оцінки втоми-20
 MoCA – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій
 p — рівень значимості
 Q1-Q3 – інтерквартильний розмах
 TLR4 – толл-подібний рецептор 4
 χ^2 – хі-квадрат

Підписано до друку 01.09.2020 р.
Папір офсетний. Друк трафаретний.
Ум. друк. арк. 1,9. Наклад 200 прим. Формат 60×84/16. Зам. № 905.

Виготовлювач: ТОВ “Фірма “Техсервіс”.
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. В. Міщенко, 2.
Тел.: (0532) 56-36-71.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
серія ДК № 4421 від 16.10.2012 р.