Українська медична стоматологічна академія
Міністерство охорони здоров'я України

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

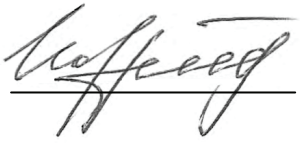
ДЕЛЬВА ІРИНА ІВАНІВНА

УДК 616.831-005.1-071-085

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ

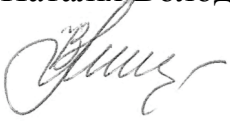
14.01.15 – нервові хвороби
222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



І.І. Дельва

Науковий консультант: Литвиненко Наталія Володимирівна,
доктор медичних наук, професор



Київ-2020

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 МОЗ України, 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 (ГПМК) шляхом вивчення соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних характеристик пацієнтів, показників фармакотерапії, нейровізуалізаційних морфометричних даних головного мозку, особливостей вуглеводного обміну, стану маркерів системного запалення, розподілу алелей 896 аденозин (A)/гуанін (G) однонуклеотидного поліморфізму (ОНП) гену толл-подібного рецептора 4 (TLR4).

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 896 A/G ОНП гену 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) некардіоемболічного 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 амінофенилмасляної кислоти.

Об’єкт дослідження: Постінсультна втома.

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

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше вивчена динаміка частоти ПІВ через кожні 3 місяці протягом дворічного періоду спостереження після ішемічного інсульту, геморагічного інсульту та 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 A/G гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ «раннього», «персистуючого» та «пізнього» типів.

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

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

Практичне значення одержаних результатів.

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 модифікованою шкалою Ренкіна (МШР)) у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді інсультів є предикторами подальшої хронізації ПІВ.

Пацієнти з субклінічними депресивними та тривожними розладами (за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS)) в гострому періоді ГПМК є групою ризику щодо виникнення ПІВ у відновному періоді захворювання.

Визначення ОНП 896 A/G гену TLR4 та динаміки рівнів інтерлейкіну (ІЛ)-1β в сироватці крові у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді 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 амінофенилмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг протягом шести тижнів в базисну терапію пацієнтів з ПІВ, що вперше діагностується у відновному періоді ГПМК.

Перший розділ дисертації присвячений аналізу сучасних літературних даних щодо досліджуваної теми. ПІВ – розповсюджене ускладнення ГПМК з негативними медико-соціальними наслідками. Спираючись на концепцію клінічної та патогенетичної гетерогенності ПІВ є обґрунтована доцільність у вивченні ефективності диференційованого фармакологічного лікування ПІВ.

У другому розділі дисертації проведено опис дизайну, матеріалів та методів дослідження. Дизайн дослідження: проспективне, відкрите, нерандомізоване, порівняльне, моноцентрове клінічне. В дослідження включено 268 пацієнтів з ішемічним інсультом, 51 – з геморагічним інсультом, 68 – з ТІА та 88 здорових осіб.

Спостереження за пацієнтами здійснювалося протягом дворічного періоду у певні часові точки після ГПМК: в перший тиждень, через 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 та 24 місяці після ГПМК.

Методи дослідження: збір скарг та анамнезу; фізикальне обстеження та антропометрія; психо-емоційні – шкала HADS, шкала апатії Starkstein; нейропсихологічні – коротка шкала оцінки психічного стану (MMSE), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA); клінічні – шкала інсульту Національного інституту здоров’я (NIHSS), МШР, шкала сонливості Епворта; інструментальні – 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), ІЛ-1β, ІЛ-6 в сироватці крові; молекулярно-генетичні – ОНП 896 A/G гену TLR4; статистичні.

Діагностику ПІВ та визначення її характеристик проводили за допомогою багатовимірної шкали оцінки втоми (MFI-20), шкали оцінки втоми (FAS), шкали тяжкості втоми (FSS).

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений особливостям клінічного перебігу ПІІВ. Частота ПІВ протягом дворічного періоду після ГПМК складала: за

MFI-20 – від 24,1% до 30,7%, за FAS – від 24,6% до 33,9%, за FSS – від 26,1% до 36,3%. Частота ПІВ протягом усього періоду спостереження достовірно ($p<0,05$) перевищувала частоту втоми у здорових осіб (11,4% – 12,5%, залежно від шкали втоми). У пацієнтів з інсультами частота ПІВ достовірно ($p<0,05$) збільшувалася в проміжку між першим та третім місяцями після ГПМК, у пацієнтів з ТІА частота ПІВ була статистично незмінною величиною. Через 3 місяці після ГПМК і пізніше у пацієнтів з інсультами ймовірність ПІВ була достовірно ($p<0,05$) вищою, ніж у пацієнтів з ТІА. Інтенсивність ПІВ достовірно не відрізнялася у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та з ТІА протягом усього дворічного періоду спостереження. Зміни інтенсивності ПІВ в часі мали хвилеподібний характер: інтенсивність ПІВ достовірно ($p<0,05$) знижувалася через 3 місяці після ГПМК і, в залежності від шкали втоми, продовжувала бути на достовірно низькому рівні декілька наступних спостережень в межах першого року. Повторний епізод достовірно зниженої інтенсивності ПІВ припадав на четверте півріччя. Інтенсивність компонентів ПІВ достовірно ($p<0,05$) зменшувалася з часом: фізичного та зниженої активності – через 1 місяць, психічного – через 3 місяці, мотиваційного – через вісімнадцять місяців після ГПМК.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню клінічних особливостей ПІВ та її компонентів, залежно від часу виникнення ПІВ після ГПМК. В залежності від термінів виникнення після ГПМК та тривалості подальшого перебігу, ПІВ виявилася 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 після ГПМК. Трансформація ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу супроводжується достовірним ($p<0,05$) зниженням інтенсивності ПІВ та її фізичного, психічного компонентів і зниженої активності. ПІВ «пізнього» типу – вперше діагностується через 3 місяці

після ГПМК або пізніше. Інтенсивність «пізньої» ПІВ є незмінною в часі та достовірно ($p<0,05$) нижчою, ніж інтенсивність «ранньої» ПІВ.

В п’ятому розділі дисертації вивчалися предиктори ПІВ в різні терміни після ГПМК. Незалежними предикторами ПІВ протягом першого місяця після ГПМК були постінсультна пневмонія та постінсультна транзиторна гіперглікемія, 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 спостереження – когнітивні розлади (за шкалою MoCA), з третього місяця і до кінця спостереження – субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS). Крім того, незалежним предиктором ПІВ з першого місяця після інсультів був ступінь функціональної неспроможності (за МШР). У пацієнтів з ішемічним інсультом додатковими незалежними предикторами ПІВ протягом перших трьох місяців були субкортикальна локалізація інфарктів, а з першого місяця і до кінця першого року – інфратенторіальна локалізація інфарктів мозку.

У шостому розділі дисертаційної роботи вивчені предиктори виникнення різних типів ПІВ. Предикторами ПІВ «раннього» типу у пацієнтів з ГПМК були постінсультна пневмонія та постінсультна транзиторна гіперглікемія, а у пацієнтів з ішемічним інсультом також і субкортикальна локалізація інфарктів мозку. Предикторами трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу були 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 були субклінічні депресивні та тривожні розлади (за шкалою HADS).

Сьомий розділ дисертації присвячений вивченню маркерів системного запалення та 896 A/G ОНП гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ. Закономірності клінічного перебігу ПІВ в гострому періоді ГПМК асоціювалися з особливостями динаміки рівнів С-РП та ІЛ-1β, на фоні стабільних рівнів ІЛ-6 в сироватці крові. Рівень С-РП сироватки крові, порівняно з першими трьома добами, достовірно

($p<0,05$) знижувався в різні терміни після ГПМК: у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу – через 6 місяців, у пацієнтів з ПІВ «раннього» типу – через 3 місяці, у пацієнтів без ПІВ – протягом першого місяця після ГПМК. У пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу рівень ІЛ-1β, порівняно з першими трьома добами, достовірно збільшувався через 1 місяць, з наступним поверненням до початкових значень через 3 місяці після ГПМК. У пацієнтів з ПІВ «раннього» типу та у пацієнтів без ПІВ рівні ІЛ-1β в гострому періоді ГПМК були статистично незмінними. Виникнення ПІВ «пізнього» типу не супроводжувалося достовірними змінами рівнів С-РП, ІЛ-1β та ІЛ-6 в сироватці крові. У пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу достовірно ($p<0,05$) частіше виявлявся G алель і A/G генотип 896A/G гену TLR4, ніж у пацієнтів без ПІВ та у пацієнтів з ПІВ «раннього» і «пізнього» типів.

Восьмий розділ дисертаційної роботи присвячений патогенетично обґрунтованій фармакологічній корекції окремих типів ПІВ. Прийом АСК в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців після ішемічного інсульту та ТІА некардіоемболічного генезу асоціювався з достовірним ($p<0,05$) зниженням інтенсивності ПІВ, інтенсивності її фізичного, психічного компонентів та зниженої активності, поряд з достовірним ($p<0,05$) зниженням рівнів С-РП, ІЛ-1β та ІЛ-6 в сироватці крові. Прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти протягом шести тижнів в добовій дозі 750 мг пацієнтами з ПІВ «пізнього» типу асоціювався 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).

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

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 specialty 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, Kyiv, 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, neuropsycological, clinical features, characteristics of pharmacotherapy, neuroimaging morphometrical characteristics, features of glucose metabolism, systemic inflammatory markers, distribution of alleles 896 Adenosine (A)/Guanine (G) of single-nucleotide polymorphism (SNP) of Toll-like receptor 4 (TLR4) gene.

The objectives of research:

1. Study PSF frequency during the biennium after ACVD.
2. Study PSF intensity during the biennium after ACVD.
3. Study the clinical types of PSF.
4. Determine PSF predictors during the biennium after ACVD.
5. Identify the predictors of different types of PSF.
6. Study the status of markers of systemic inflammation in patients with different types of PSF.
7. Study the distribution of alleles and genotypes of 896 A/G SNP of the TLR4 gene in patients with different types of PSF.
8. Study the clinical efficacy of therapy of patients with PSF in the acute period of ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA) of non-cardioembolic origin by administration of acetylsalicylic acid (ASA) in different daily doses and determine the influence of treatment on the status of markers of systemic inflammation.

9. Study the clinical efficacy of therapy of patients with PSF in the recovery period of ACVD with the inclusion to the background therapy of aminophenylbutyric acid hydrochloride.

The study object: PSF.

The subject of investigation: social, demographic, psycho-emotional, neuropsychological, clinical, neuroimaging, pharmacotherapeutic, immuno-inflammatory, biochemical, molecular genetic characteristics of patients with PSF and arrangements of management of patients with PSF.

Scientific novelty of the obtained results.

The dynamics of PSF frequency, patterns of changes in PSF intensity and intensity of its components every 3 months during the biennium after ischemic stroke, hemorrhagic stroke and TIA have been investigated for the first time.

The peculiarities of the clinical progression of PSF in accordance with the period of time of its occurrence after the development of ACVD and the duration of the subsequent course have been inquired for the first time.

Social, demographic, psycho-emotional, neuropsychological, clinical, pharmacotherapeutic, neuroimaging, biochemical factors qua predictors of PSF every 3 months during the biennium after ACVD have been prospected for the first time ever.

The predictors of «early», «persistent» and «late» PSF have been identified for the first time.

The statues of systemic inflammatory markers and the distribution of alleles and genotypes of 896 A/G of SNP of the TLR4 gene in patients with «early», «persistent» and «late» PSF have been studied for the first time.

The positive effect of administered ASA in a daily dose of 300 mg for 3 months after ischemic stroke and TIA of noncardioembolic origin on the clinical course of PSF has been proven for the first time.

The positive effect of aminophenylbutyric acid hydrochloride administration in a daily dose of 750 mg for 6 weeks on the clinical course of PSF that occurred in the recovery period of ACVD has been proven for the first time.

The practical significance of the obtained results.

Quantitative characteristics of hospital pharmacotherapy and the prevalence of leukoareosis (by Fazekas scale) in patients with PSF in the acute period of ACVD as also the degree of functional inability on the modified Rankin scale (MRS) in patients with PSF in the acute period of stroke are predictors of further chronization of PSF.

Patients with subclinical depressive and anxiety disorders (according to the Hospital Anxiety and Depression Score (HADS)) in the acute period of ACVD are a risk group for the occurrence of PSF in the recovery period of the disease.

Determination of 896 A/G of SNP of the TLR4 gene and the dynamics of serum interleukin (IL)-1β levels in patients with PSF during the first month after ACVD allows to identify a group of increased risk of further chronization of PSF.

A new scheme of therapeutic treatment with the inclusion of ASA in a daily dose of 300 mg for 3 months in the management of patients with PSF in the acute period of ischemic stroke and TIA of non-cardioembolic origin has been suggested.

A new scheme of therapeutic treatment with the inclusion of aminophenylbutyric acid hydrochloride in a daily dose of 750 mg for 6 weeks in the baseline therapy of patients with PSF that is newly diagnosed in the recovery period of ACVD has been introduced.

The first part of the thesis is concentrated on the analysis of modern literature data based on the investigational topic. There is a reasonable expediency in research of the effectiveness of differentiated treatment of PSF to rest upon the concept of etiopathogenetic heterogeneity of PSF.

The second part of the thesis deals with the design, material and diagnostic techniques. The study design: prospective, open, nonrandomized, comparative, monocentric, clinical. 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 research design: collection of complaints and anamnesis; physical examination and anthropometry; psycho-emotional − HADS, Starkstein Apathy Scale; neuropsychological – Short Scale for the Assessment of Mental Health, Montreal Cognitive Assessment; clinical − National Institutes of Health Stroke Scale, MRS, Epworth Sleepiness Scale; neuroimaging; biochemical − blood glucose level; immunoenzymometric − levels of C-reactive protein (C-RP), IL-1β, IL-6 in blood serum; molecular genetic − SNP 896 A/G of the gene TLR4; statistical.

Diagnosis of PSF and determination of its characteristics were performed by a Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Fatigue Assessment Scale (FAS), Fatigue Severity Scale (FSS).

The third part of the thesis is focused on the peculiarities of the clinical course of PSF. The frequency of PSF during the biennium after ACVD makes up from 24.1% to 30.7% by MFI-20, from 24.6% to 33.9% by FAS, from 26.1% up to 36.3% by FSS. The frequency of PSF statistically ($p<0.05$) exceeds the frequency of fatigue in healthy individuals (11.4% - 12.5%, depending on the scale of fatigue). The frequency of PSF statistically ($p<0.05$) increases between the first and third months after ACVD in patients with stroke, the frequency of PSF is constant value in patients with TIA. The risk of presence of PSF is statistically higher ($p<0.05$) in stroke patients at 3 months after ACVD and later than in TIA patients. The changes of PSF intensity over time have ups and downs: PSF intensity 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 18 months after ACVD.

The fourth part of the thesis is related to the study of clinical features of PSF in relation to the time of occurrence of PSF after ACVD. The current study investigates that 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 3 months after ACVD. «Persistent» PSF is the result of persistence of «early» PSF more than 3 months after ACVD. Transformation of «early» PSF into «persistent» PSF is accompanied by statistically significant ($p<0.05$) decreasing in the intensity of PSF and the intensity of its physical, mental components and reduced activity. «Late» PSF is newly diagnosed at 3 months after ACVD or later. The intensity of «late» PSF is constant over time and significantly ($p<0.05$) lower than the intensity of «early» PSF.

The predictors of PSF at different times after ACVD are studied in the fifth part of the thesis. Independent predictors of PSF during the first month after ACVD are poststroke pneumonia and poststroke transient hyperglycemia, during the first half of the year is subclinical anxiety disorders (due to HADS), from the first to the sixth month is the prevalence of leukoareosis (by Fazekas scale), from the first month to the end of observation is cognitive disorders (due to Montreal Cognitive Assessment), from the third month until the end of observation is subclinical depressive disorders (due to HADS). Stroke patients have additional independent predictor of PSF from the first month after stroke to the end of observation – the degree of functional incapacity (by MRS). Patients after ischemic stroke have also additional independent predictors of PSF: subcortical localization of cerebral infarctions – during the first 3 months, infratentorial localization of cerebral infarctions – from the first month until the end of the first year.

The predictors of occurrence of different types of PSF are emphasized in the sixth part of the thesis. 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 Fazekas scale) and the degree of functional inability (on MRS). Predictors of «late» PSF are subclinical depressive and anxiety disorders (by HADS).

The seventh part of the thesis is concerned with the study of immunoinflammatory reactions and 896 A/G of SNP of the TLR4 gene in patients with PSF. The consistent patterns of the clinical course of PSF, diagnosed in the acute period of ACVD are associated with the dynamics of C-RP and IL-1β levels against the background of IL-6 stable levels 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-1β significantly ($p<0.05$) increases in 1 month in patients with «persistent» PSF and returns to baseline values in 3 months after ACVD. IL-1β levels 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 C-RP, IL-1β, IL-6 levels. G allele and A/G genotype of 896 A/G of the of TLR4 gene are significantly ($p<0.05$) frequent detected in patients with «persistent» PSF than in patients without PSF and in patients with «early» and «late» PSF.

The eighth part is given to pathogenetically substantiated pharmacological correction of certain types of PSF. Administration of ASA in a daily dose of 300 mg for 3 months after ischemic stroke and TIA of non-cardioembolic origin is associated with statistically reliable ($p<0,05$) decreasing of PSF intensity, intensity of its physical, mental components and reduced activity, along with statistically reliable ($p<0,05$) decreasing of C-RP, IL-1β and IL-6 levels in the blood serum. Administration of aminophenylbutyric acid hydrochloride for 6 weeks in a daily dose of 750 mg in patients with «late» PSF is associated with statistically significant ($p<0.05$) decreasing of PSF intensity, intensity of its mental and motivational components, as well as statistically reliable ($p<0.05$) reduction of cases of subclinical anxiety disorders (by HADS).

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

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 duringthe 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 ІІ. 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 ІІ. Постінсультна втома та особливості амбулаторної фармакотерапії після гострих порушень мозкового кровообігу. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019;7(1):72-80.
16. Дельва ІІ. 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 ІІ. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми. Прикарпатський Вісник НТШ Плюс. 2019;5(57):119-27.
18. Дельва ІІ, 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 ІІ, 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 ІІ, 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 ІІ, 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, висновкі, 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, висновкі, підготовка роботи до друку).

7. Дельва І.І. 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 І.І, Литвиненко Н.В, Дельва М.Ю. 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 І.І. Спосіб лікування постінсультної втоми в гострому періоді ішемічних інсультів та транзиторних ішемічних атак некардіоемболічного генезу. Патент України № 139208. 2019 Груд 26.
3. Дельва І.І. Спосіб лікування постінсультної втоми, що вперше виникла у відновному періоді ішемічних інсультів. Патент України № 139210. 2019 Груд 26.
4. Дельва І.І, Литвиненко Н.В, Дельва М.Ю. 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).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ…….....24
ВСТУП…….....27
РОЗДІЛ 1. ПОСТІНСУЛЬТНА ВТОМА: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ МЕНЕДЖМЕНТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)……..37
1.1. Загальні відомості про постінсультну втому, методи діагностики, особливості клінічного перебігу…….....37
1.2. Клінічна гетерогенність, поняття про «часові» паттерни постінсультної втоми……43
1.3. Фактори, що асоціюються з особливостями перебігу постінсультної втоми …….....46
1.4. Фактори, що асоціюються з постінсультною втомою в різні терміни після гострого порушення мозкового кровообігу……..70
1.5. Сучасний стан проблеми менеджменту постінсультної втоми …….72
1.6. Висновки розділу 1……80
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ, МЕТОДИ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ…….....81
2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів…….....81
2.2. Характеристика методів дослідження……...85
2.2.1. Клінічні дослідження……85
2.2.2. Нейровізуалізаційні дослідження……89
2.2.3. Лабораторні дослідження……..91
2.3. Статистичні методи……95
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ ПРОТЯГОМ ДВОРІЧНОГО ПЕРІОДУ……....97
3.1. Часові закономірності виникнення та подальшого перебігу постінсультної втоми протягом дворічного періоду після гострого порушення мозкового кровообігу……97

3.2. Часові закономірності виникнення та подальшого перебігу постінсультної втоми протягом дворічного періоду у пацієнтів з різними типами гострого порушення мозкового кровобігу……....103
3.3. Інтенсивність постінсультної втоми протягом дворічного періоду……..111
3.4. Інтенсивність компонентів постінсультної втоми за субшкалами MFI-20 протягом дворічного періоду…….....125
3.5. Висновки розділу 3…….....144
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ ТА ЇЇ КОМПОНЕНТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ЧАСУ ВИНИКНЕННЯ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ.....147
4.1. Клінічні особливості постінсультної втоми залежно від часу її виникнення після гострого порушення мозкового кровобігу.....147
4.2. Клінічні особливості компонентів постінсультної втоми згідно субшкал MFI-20 залежно від часу виникнення після гострого порушення мозкового кровообігу…….159
4.3. Висновки розділу 4……...172
РОЗДІЛ 5. ПРЕДИКТОРИ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ.....176
5.1. Характеристика факторів, що вивчалися в якості предикторів постінсультної втоми……..176
5.2. Предиктори постінсультної втоми в різні терміни після гострого порушення мозкового кровообігу……..193
5.2.1. Предиктори постінсультної втоми згідно однофакторного логістичного регресійного аналізу в різні терміни після гострого порушення мозкового кровообігу……..193
5.2.2. Предиктори постінсультної втоми згідно мультифакторного логістичного регресійного аналізу в різні терміни після гострого порушення мозкового кровообігу ……..227

5.3. Предиктори постінсультної втоми в різні терміни після інсультів……234
5.3.1. Предиктори постінсультної втоми згідно однофакторного логістичного регресійного аналізу в різні терміни після інсультів……..234
5.3.2. Предиктори постінсультної втоми згідно мультифакторного логістичного регресійного аналізу в різні терміни після інсультів……..245
5.4 Предиктори постінсультної втоми в різні терміни після ішемічного інсульту…….....253
5.4.1. Предиктори постінсультної втоми згідно однофакторного логістичного регресійного аналізу в різні терміни після ішемічного інсульту…….....253
5.4.2. Предиктори постінсультної втоми згідно мультифакторного логістичного регресійного аналізу в різні терміни після ішемічного інсульту……...270
5.5. Висновки розділу 5……...278
РОЗДІЛ 6. ПРЕДИКТОРИ ТРАНСФОРМАЦІЇ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ «РАННЬОГО» ТИПУ В «ПЕРСИСТУЮЧИЙ» ТИП ТА ПРЕДИКТОРИ ВИНИКНЕННЯ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ «ПІЗНЬОГО» ТИПУ……282
6.1. Предиктори трансформації постінсультної втоми «раннього» типу в «персистуючий» тип……282
6.1.1. Предиктори трансформації постінсультної втоми «раннього» типу в «персистуючий» тип у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу……...282
6.1.2. Предиктори трансформації постінсультної втоми «раннього» типу в «персистуючий» тип у пацієнтів з інсультами……285
6.1.3. Предиктори трансформації постінсультної втоми «раннього» типу в «персистуючий» тип у пацієнтів з ішемічним інсультом…….....288
6.2. Предиктори виникнення постінсультної втоми «пізнього» типу……292
6.3. Висновки розділу 6……...294

РОЗДІЛ 7. ОСОБЛИВОСТІ ІМУНО-ЗАПАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ ТА 896 A/G ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ TOLL-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРУ 4 У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІНСУЛЬТНОЮ ВТОМОЮ…….....297
7.1. Особливості системних імуно-запальних реакцій у пацієнтів з постінсультною втомою…….....297
7.2. 896 A/G однонуклеотидний поліморфізм гену toll-подібного рецептора 4 у пацієнтів з постінсультноїю втомою……..305
7.3. Висновки розділу 7……309
РОЗДІЛ 8. ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ ОКРЕМИХ ТИПІВ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ……..312
8.1. Вплив прийому ацетилсаліцилової кислоти на клінічний перебіг постінсультної втоми та показники системного запалення протягом перших трьох місяців після ішемічного інсульту і транзиторної ішемічної атаки некардіоемболічного генезу…….312
8.2. Вплив прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти на клінічний перебіг постінсультної втоми «персистуючого» та «пізнього» типу……..317
8.2.1. Вплив прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти на клінічний перебіг постінсультної втоми «персистуючого» типу…….317
8.2.2. Вплив прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти на клінічний перебіг постінсультної втоми «пізнього» типу……320
8.3. Висновки розділу 8……324
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…….327
ВИСНОВКИ……..352
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……..355
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…….....357
ДОДАТКИ…….392

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АСК – ацетилсаліцилова кислота

ГАМК – гама-аміномамляна кислота

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ДІ – довірчий інтервал

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІЛ - інтерлейкін

ІХС – ішемічна хвороба серця

КТ – комп'ютерна томографія

л – літр

ЛКР – легкі когнітивні розлади

мг – міліграм

мл – мілілітр

ммоль – мілімоль

МРТ – магнітна резонансна томографія

МШР – модифікована шкала Ренкіна

ОАТ — ожиріння абдомінального типу

ОНП – однонуклеотидний поліморфізм

пг – пікограм

ПЗО – практично здорові особи

ПІВ – постінсультна втома

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПТГ – постінсультна транзиторна гіперглікемія

РД – рівень доказовості

СГВ – субшкала глобальної втоми

СЗА – субшкала зниженої активності

см – сантиметр

СМВ – субшкала мотиваційної втоми

СПВ – субшкала психічної втоми

С-РП – С-реактивний протеїн

СФВ – субшкала фізичної втоми

ТІА – транзиторна ішемічна атака

ФНП-α – фактор некрозу пухлини-α

ФП – фібриляція передсердь

ЦД – цукровий діабет

A – аденозин

Asp – аспартат

C – цитозин

DAMP – Danger-Associated Molecular Patterns – асоційовані з небезпекою молекулярні паттерни

FAS – Fatigue Assessment Scale – шкала оцінки втоми

FLAIR – Fluid Attenuation Inversion Recovery – послідовність інверсії-відновлення з пригніченням сигналу від вільної рідини

FSS – Fatigue Severity Scale – шкала тяжкості втоми

G – гуанін

Gly – гліцин

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale – госпітальна шкала тривоги і депресії

Ile – ізолейцин

Me – медіана

MFI– Multidimensional Fatigue Inventory –багатовимірна шкала оцінки втоми

MMSE – Mini-Mental State Examination – коротка шкала оцінки психічного стану

MoCA – Montreal Cognitive Assessment – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій

n – абсолютна кількість

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale – шкала інсульту Національного інституту здоров’я

p — рівень значимості

Q1-Q3 – інтерквартильний розмах – коефіцієнт кореляції

T – тимін

Thr – тирозин

TLR4 – Toll-like receptors4– толл-подібний рецептор четвертого типу

χ^2 – хі-квадрат

ВСТУП

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) [130]. В популяції осіб старше 25 років ризик розвитку інсультів протягом життя складає 24,9%, а в країнах східної Європи ще більше – 31,6% [131]. Згідно з офіційними статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України, щороку в країні трапляється близько 150 тисяч інсультів. Останній посідає друге місце у переліку головних причин смерті і є провідною причиною інвалідності в Україні.

Інсульти серед усіх захворювань мають найвищі показники зниженої або втраченої працездатності [31]. Кожного року в світі внаслідок перенесених інсультів біля 5 мільйонів осіб стійко втрачають працездатність [204]. Натепер з'являється все більше даних про те, що негативні наслідки інсультів не обмежуються лише функціональним дефектом [164, 171, 217, 218]. Від третини до половини постінсультних пацієнтів, при відсутності у них «значного» функціонального дефекту (за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР) менше 2), мають порушення в когнітивній та (або) психо-емоційній сферах, що значимо обмежує їх щоденну активність та рівень соціалізації [163].

За різними даними, від однієї до двох третин пацієнтів, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), мають розвиток постінсультної втоми (ПІВ) [80, 189, 222, 248]. Остання, 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 [30]. ПІВ, за описами пацієнтів, кардинально відрізняється від відчуття втоми в доінсультному періоді [37, 304] і являє собою стан фізичної, ментальної та

соціальної дезадаптації внаслідок порушення балансу між збереженою мотивацією та зниженою ефективністю діяльності [286].

ПІВ — “невидимий дефект”, за наявності якого вимоги до пацієнта можуть значно перевищувати його функціональну здатність. ПІВ значимо обмежує професійну діяльність [35, 73, 226], є предиктором формування постінсультних інвалідизуючих станів та повсякденної залежності від сторонньої допомоги [75, 135, 206, 312], має значний негативний вплив на якість життя пацієнтів [70, 111, 213, 242, 255, 302, 312]. Наявність ПІВ суттєво ускладнює реабілітаційний процес [35, 46, 70, 111, 185, 203, 213, 288], є незалежним предиктором загальної смертності [35, 135, 212, 224] та випадків госпіталізації пацієнтів з різних причин в довгостроковій перспективі [73, 135]. Саме тому проблема лікування та профілактики ПІВ, згідно узагальненого аналізу думок провідних вчених-інсультологів та результатів опитування пацієнтів, які перенесли ГПМК, входить в десятку найбільш пріоритетних напрямків сучасної інсультології [247].

ПІВ є неоднорідним, мультикомпонентним феноменом, що може виникати в різні постінсультні терміни, має варіабельну тривалість існування та різні показники інтенсивності [86, 343]. Разом з тим, до теперішнього часу не проведено проспективних системних досліджень, присвячених вивченню частоти та інтенсивності ПІВ в різні терміни після розвитку ГПМК.

Згідно даних літератури, ПІВ має мультифакторіальне походження і є результатом комплексної взаємодії біологічних, психологічних, поведінкових факторів та особливостей соціального середовища пацієнта [147, 343]. Однак до теперішнього часу дані щодо зв’язків між широким різноманіттям окремих факторів (соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних, фармакотерапевтичних, нейровізуалізаційних, біохімічних, імуно-запальних, генетичних) та ризиком виникнення і особливостями подальшого перебігу ПІВ залишаються досить суперечливими [111, 183, 248, 343]. Більше того, є повідомлення, що в окремі постінсультні періоди зовсім різні фактори асоціюються з ризиком ПІВ [68, 343]. Проте дотепер не проведено проспективних

досліджень ролі окремих чинників в якості предикторів ПІВ в різні терміни після ГПМК.

В якості етіопатогенетичних чинників ПІВ, з досить неоднозначними результатами, розглядаються імуно-запальні зрушення у вигляді постішемічної запальної відповіді в гострому періоді ГПМК та синдрому системного хронічного запалення в більш пізні постінсультні терміни [45, 329]. Також останніми роками з'явилися поодинокі повідомлення про роль однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) генів, що кодують різноманітні субстанції імуно-запальних реакцій, в етіопатогенезі втоми загалом [324] та ПІВ зокрема [48].

Сучасний стан менеджменту ПІВ не забезпечує пацієнтів методами лікування з доведеною ефективністю [342]. Тому, спираючись на концепцію етіопатогенетичної гетерогенності ПІВ, існує обґрунтована доцільність у вивченні ефективності диференційованої фармакологічної корекції ПІВ.

Таким чином, натепер відсутні дослідження щодо частоти та особливостей клінічного перебігу ПІВ в українській популяції. Потребують деталізації та системного вивчення питання патогенетичної та клінічної гетерогенності ПІВ. Визначення шляхів патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції ПІВ є актуальною науковою, медичною та соціально-економічною проблемою сучасної ангіоневрології.

Зв'язок роботи з науковою програмою, планами, темами

Дисертаційна робота затверджена на засіданні Вченої ради Вищого державного наукового закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 3 від 12 жовтня 2016 року). Дисертація виконана згідно з планами наукових досліджень і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії: «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології»

(номер державної реєстрації 0116U004190). Автор є відповідальним виконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

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 896 аденозин (A)/гуанін (G) ОНП 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) некардіоемболічного 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 амінофенилмасляної кислоти.

Об’єкт дослідження:

Постінсультна втома.

Предмет дослідження

Соціальні, демографічні, психо-емоційні, нейропсихологічні, клінічні, нейровізуалізаційні, фармакотерапевтичні, імуно-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), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA); клінічні – шкала інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS), модифікована шкала Ренкіна (МШР), шкала сонливості Епворта; інструментальні – комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, ультразвукове дослідження стану гемодинаміки в екстракраніальних судинах каротидного та вертебрально-базилярного басейнів; біохімічні – рівень глюкози крові; імуноферментні – рівні С-реактивного протеїну (С-РП), інтерлейкіну (ІЛ)-1β, ІЛ-6 в сироватці крові; молекулярно-генетичні – дослідження ОНП 896 A/G гену TLR4; статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

В дисертаційній роботі отримала розвиток важлива наукова проблема ангіоневрології, яка 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 інсульту, геморагічного інсульту та ТІА.

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

Вперше вивчені особливості клінічного перебігу ПІВ залежно від термінів її виникнення після розвитку 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 виникнення 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 A/G 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 амінофенилмасляної 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 і 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 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 (за шкалою HADS) в гострому періоді ГПМК є групою ризику щодо виникнення ПІВ у відновному періоді захворювання, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Визначення ОНП 896 A/G 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-1β 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 амінофенилмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг протягом шести тижнів в базисну терапію пацієнтів з ПІВ, що вперше діагностується у відновному періоді ГПМК.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна 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» (смт. 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, клінічне обстеження всіх пацієнтів та здорових осіб, 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 відображають основні положення дисертаційної роботи. У наукових розробках, які відображені 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 стрессу» (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 2018 р., 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 and Country Rank або Journal Citation Reports); 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 таблицею, 78 рисунками, 1 формулою. Бібліографічний список викладений на 36 сторінках та включає 353 джерела, серед яких 27 – кирилицею та 326 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
ПОСТІНСУЛЬТНА ВТОМА: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ МЕНЕДЖМЕНТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Загальні відомості про ПІВ, методи діагностики, особливості клінічного перебігу

Загалом втома являє собою комплексний, багатовимірний, переважно суб'єктивний феномен, який описується різними термінами: «суб’єктивне відчуття нестачі фізичної та (або) психічної енергії, що перешкоджає звичайній щоденній діяльності та цілеспрямованій активності» [46], «відчуття раннього виснаження при фізичній та (або) психічній активності, ухилення від навантажень» [287], «відчуття виснаження або втомлюваності, яке відрізняється від відчуття смутку або млявості» [174].

З біологічної точки зору втома є одним з найстаріших адаптивних фізіологічних процесів. Фізіологічна (нормальна) втома – звичайне явище і є сигналом для відпочинку після певного об’єму діяльності з метою відновлення енергетичного балансу та попередження ушкоджень [55].

У досить значної частини пацієнтів перенесені ГПМК супроводжуються появою ПІВ (в середньому, розповсюдженість втоми у пацієнтів після інсульту більш ніж в 3 рази перевищує цей показник в контрольній групі осіб, однорідних за віком [313]). ПІВ, на відміну від синдрому хронічної втоми та інших типів втоми, являє собою принципово інший феномен і є комплексним, мультифакторіальним патологічним станом, що має власні фактори ризику, механізми розвитку, клінічні особливості та потребує, відповідно, специфічних діагностично-лікувальних підходів [30]. ПІВ — це стан фізичної, ментальної та соціальної дезадаптації внаслідок порушення у постінсультних пацієнтів балансу між збереженою мотивацією та зниженою ефективністю діяльності [31]. За описами пацієнтів відчуття ПІВ за якісними та кількісними характеристиками

кардинально відрізняється від відчуття втоми в доінсультному періоді [37, 304]. ПІВ характеризується пацієнтами як “нездоланне відчуття виснаження, нестачі енергії або важкості підтримувати звичайну щоденну активність, порівняно з доінсультним періодом”, яке має хронічний характер, не пов'язане з розумовими або фізичними навантаженнями та не зникає після достатнього відпочинку або сну [185, 286]. Іноді ПІВ може маскувати такі психо-емоційні порушення як депресія та апатія, але ПІВ – принципово інший, самостійний феномен [25].

Lynch J. зі співавторами на основі опитування пацієнтів створили наступне визначення ПІВ для хворих з гострим інсультом під час стаціонарного лікування: «з моменту розвитку інсульту пацієнт відмічає втому, нестачу енергії та підвищену потребу у відпочинку кожен день або майже кожен день, що порушує участь пацієнта в повсякденній активності», для пацієнтів після виписки зі стаціонару: «стан, при якому за останній місяць, як мінімум протягом двох тижнів, пацієнт відмічав втому, нестачу енергії та підвищену потребу у відпочинку кожен день або майже кожен день, що порушувало участь пацієнта в повсякденній активності» [201].

ПІВ — “невидимий дефект”, за наявності якого вимоги до пацієнта можуть значно перевищувати його функціональну здатність і, як наслідок, викликати нерозуміння пацієнта зі сторони членів родини, колег, знайомих, появу у нього відчуття провини, зниженої самооцінки, тривожно-депресивних розладів [113, 330]. Як правило, пацієнти після інсульту та їх родичі не отримують достатньої інформації стосовно ПІВ [121, 330] та не розуміють природи свого нового стану [73]. За даними британського дослідження навіть серед фізичних реабілітологів, які мають справу з постінсультними пацієнтами, виявляються суб’єктивні уявлення про феномен ПІВ [305]. Остання значно обмежує професійну діяльність [35, 73, 226], є предиктором формування постінсультних інвалідизуючих функціональних станів та повсякденної залежності від сторонньої допомоги [75, 135, 312] і, у підсумку, має значний негативний вплив на якість життя пацієнтів [70, 111, 209, 213, 242, 255, 302, 312], навіть після врахування їх віку, ступеня

функціональної неспроможності та депресивних розладів [227]. Наявність ПІВ суттєво ускладнює реабілітаційний процес [35, 46, 70, 111, 185, 203, 213, 288], є незалежним предиктором загальної смертності [35, 135, 212, 224] та випадків госпіталізації пацієнтів з різних причин в довгостроковій перспективі [73, 135]. ПІВ значно обмежує соціальну та побутову активність пацієнтів (участь в соціальних групах, ведення домашнього господарства, водіння автотранспортом тощо) [245, 330], навіть через декілька років після інсульту [54]. Відповідно, проблеми лікування та профілактики ПІВ, згідно узагальненого аналізу думок інсультологів та пацієнтів, входять в десятку найбільш пріоритетних напрямків сучасної інсультології [247].

Залежно від походження ПІВ умовно поділяється на істинну (первинну) та симптоматичну (вторинну), які в кожному конкретному клінічному випадку знаходяться в різних співвідношеннях [25]. Істинна ПІВ є безпосереднім наслідком інсульту і не може бути пояснена будь-якими іншими причинами [195]. Вторинна втома у пацієнтів після інсульту може бути соматогенно обумовленою (при патології внутрішніх органів, вираженому ожирінні, інфекційних захворюваннях), психогенною (при депресивних, тривожних, апатичних розладах), медикаментозно-індукованою (при прийомі неселективних β-адреноблокаторів, міорелаксантів, антиконвульсантів, трициклічних антидепресантів, транквілізаторів, нейролептиків, опіоїдів, антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів тощо) [25, 195]. Однак в основній масі досліджень ПІВ розглядається як цілісний феномен, без поділу на етіологічні складові.

ПІВ також необхідно відрізняти від постінсультної втомлюваності. Остання — це відносно короткочасне, гостре зниження продуктивності фізичної та (або) розумової діяльності при звичайних навантаженнях, як результат надлишкових зусиль з метою компенсації постінсультного функціонального та (або) когнітивного дефіциту [25, 286]. ПІВ є наслідком невідповідності між зусиллям, що продукується пацієнтом, та реальною моторною та (або) когнітивною продукцією [179]. Постінсультна втомлюваність, на відміну від ПІВ, розвивається

після певного роду діяльності, залежить від ступеня неврологічного або когнітивного дефекту, має характерні добові коливання з більшою виразністю у вечірні години [181]. Але, як правило, постінсультна втомлюваність не виділяється в якості окремого феномену, а розглядається як складова ПІВ.

З анатомічної точки зору втома умовно поділяється на втому центрального походження (при змінах в центральній нервовій системі) та втому периферичного походження (при змінах метаболізму скелетних м'язів, нервово-м'язової трансмісії, кардіоваскулярної системи) [67, 87, 116, 180].

За якісними характеристиками втома – це багатогранний феномен, що складається з різних компонентів: фізичного, когнітивного/психічного, мотиваційного, соматичного тощо [37, 166, 169, 286]. Фізична втома виникає при м'язовому виснаженні і проявляється в неможливості підтримувати сталий рівень зусилля або темп виконання при здійсненні певної діяльності [222, 320]. Психічна втома описується як відчуття виснаження, нестачі енергії та зниження ініціативи при розумовій активності, що не дозволяє пацієнту підтримувати певний рівень останньої протягом звичайного періоду часу [222, 320]. Мотиваційна (психологічна) втома – зниження інтересу та нестача мотивації при здійсненні будь-якої діяльності [286, 353]. Соматична втома – прояв патології внутрішніх органів [222]. Як правило, у пацієнта з ПІВ одночасно присутні різні типи втоми у різних співвідношеннях.

За тривалістю втома умовно поділяється на гостру (триває до шести тижнів) та хронічну (присутня більше 50% часу протягом останніх шести тижнів або довше) [51].

Феномен втоми складається як з суб'єктивного (власне відчуття втоми), так і з об'єктивного (кількісні характеристики втомлюваності при здійсненні певної діяльності) компонентів [170]. Відчуття втоми не може бути виміряне зовнішніми техніками, це виключно суб'єктивне відчуття виснаження. Натомість, втомлюваність як загалом, так і окремі її компоненти (фізичний, психічний тощо),

можуть бути об’єктивізовані із залученням фізичних, когнітивних та інших тестів [30, 37, 189, 287].

Сьогодні найбільш доступним методом оцінки втоми залишається опитування пацієнта. До тепер не існує жодного специфічного для ПІВ діагностичного інструменту. Усі опитувальники та шкали, що використовуються для оцінки ПІВ, першопочатково були призначені для дослідження втоми іншого походження. Шкали оцінки втоми поділяються на одномірні та багатомірні. Одномірні шкали розраховані на отримання єдиного показника, що інтегрує в собі різноманітні скарги та симптоми. Такі шкали, як правило, короткі, що робить їх досить простими у використанні. Багатомірні шкали містять велику кількість питань (іноді є громіздкими), але забезпечують більш детальне якісне та кількісне вивчення втоми [106].

Водночас необхідно відмітити, що на сьогодні не існує ідеального та універсального інструменту оцінки втоми, кожен опитувальник має певні свої особливості (як недоліки, так і переваги) [281]. Крім того, усі опитувальники втоми мають спільні недоліки: формальна дихотимізація пацієнтів залежно від критичного значення опитувальників (що спрощує поняття втоми), відсутність оцінки або нерівномірна оцінка окремих складових втоми (фізичного, когнітивного, емоційного тощо) [281].

Стосовно ПІВ необхідно відмітити, що застосування однієї і тієї ж шкали в різних дослідженнях дає досить відмінні клінічні характеристики ПІВ. Так мета-аналіз результатів двадцяти двох досліджень частоти ПІВ згідно шкали FSS дав розповсюдженість 50% (95% довірчий інтервал (ДІ), 43–57%), з вираженою гетерогенністю у величині ефекту між дослідженнями (I^2=94%), тоді як той же мета-аналіз чотирьох досліджень частоти ПІВ згідно шкали MFI-20 дав розповсюдженість 56% (95% ДІ, 51–62%), з незначною гетерогенністю у величині ефекту між дослідженнями (I^2=0%) [80, 173].

При аналізі показників розповсюдженості ПІВ необхідно зауважити, що загалом втома є досить розповсюдженим явищем – біля 11-23% осіб загальної популяції вказують на наявність у них ознак втоми [112, 194].

В різних дослідженнях виявляється виражена варіабельність частоти ПІВ, причини якої до теперішнього часу залишаються не до кінця з'ясованими. Серед можливих основ даної варіабельності розглядається гетерогенність популяції пацієнтів за клінічними, демографічними, культуральними, національними характеристиками (зокрема, в азіатській популяції показники розповсюдженості ПІВ є нижчими, порівняно з іншими регіонами – 35% проти 54% [80]), залучення пацієнтів в різні терміни після ПІВ, різні критерії включення/виключення пацієнтів в дослідження, нерівномірне залучення усіх сегментів популяції пацієнтів з ГПМК (збільшення питомої частки пацієнтів з «легкими» постінсультними порушеннями – так званий ефект «здорових добровольців») [80].

За даними літератури розповсюдженість ПІВ має такі показники: в перші дні після інсульту — від 23% до 65,2% [75, 221, 255, 267, 268, 300, 314, 323, 325], через 1 місяць після інсульту — від 28% до 92,3% [25, 58, 108, 109, 111, 198, 278], через 2 місяці — 35% [284], через 3 місяці — від 25% до 69% [75, 107, 194, 242, 279, 299, 321, 325], через 6 місяців — від 23% до 84,6% [109, 118, 138, 145, 146, 242, 253, 268, 278, 300, 312, 314], через 9 місяців – 23,6% [267], через 1 рік — від 20,9% до 86% [39, 75, 109, 146, 242, 253, 268, 279, 300, 312, 234], через 15 місяців — від 52% до 57% [73, 296], через 18 місяців — 34% [284], через 2 роки — від 40% до 74% [25, 75, 135, 146, 155, 224], через 3 роки — 58% [218], через 4 роки – 55% [205], через 6 років — від 37% до 51% [227, 114].

З іншого боку, згідно мета-аналізу показників частоти, ПІВ має відносно стабільну розповсюдженість в різні постінсультні часові точки: частота ПІВ протягом першого місяця, за результатами трьох досліджень, становила 55% (95% ДІ, 25-85%, I^2=97%), в термін між першим та шостим місяцями після інсульту (7 досліджень) – 46% (95% ДІ, 31-62%, I^2=97%), через 6 місяців після інсульту та пізніше (12 досліджень) – 53% (95% ДІ, 48-58%, I^2=75%) [80]. Відносну

гомогенність отриманих результатів можна пояснити досить жорсткими вимогами до включення досліджень в мета-аналіз (зокрема, не розглядалися роботи, в яких включалися пацієнти з ТІА) [80].

Необхідно підкреслити, що навіть ТІА та «малі» інсульти супроводжуються розвитком ПІВ: в систематичному огляді досліджень, присвячених ТІА та «малим» інсультам, розповсюдженість ПІВ після цих станів становила від 23 до 34% [216].

ПІВ, як основна або одна з основних скарг, розцінюється пацієнтами у 23%-59,5% випадків та може в цій якості турбувати досить довгий період часу [155, 224, 240, 253, 313, 314, 321]. Зокрема, відчуття втоми було основною скаргою у 51% пацієнтів навіть через 2 роки після інсульту [313]. Більше того, навіть через 6 місяців після «малого» інсульту (значення шкали NIHSS під час госпіталізації ≤5) ПІВ (згідно опитувальника Fatigue Assessment Inventory) в якості основної скарги вказували 23%, а через 12 місяців — 25% пацієнтів [253]. Важливим є те, що пацієнти молодого віку значно частіше відносять ПІВ саме до найістотніших скарг після інсульту, що пояснюється більшою професійною, соціальною та загальною життєвою активністю молодих людей та, відповідно, більшими можливостями та умовами для відчуття ПІВ [239, 240].

Таким чином, ПІВ є широко розповсюдженим постінсультним ускладненням зі значними негативними медичними та соціальними наслідками, що, відповідно, вимагає подальшого її вивчення.

1.2. Клінічна гетерогенність, поняття про «часові» паттерни ПІВ

Для розуміння етіопатогенетичних основ ПІВ її необхідно розглядати як динамічний, еволюційний процес, що може виникати в різні постінсультні терміни та мати в подальшому різну тривалість існування та флуктуації інтенсивності.

Schepers V. зі співавторами при вивченні у 167 пацієнтів частоти ПІВ (за шкалою FSS) в певні постінсультні часові точки (під час госпіталізації з приводу

гострого інсульту, а потім через 6 та 12 місяців) виявили, що під час усіх трьох спостережень ПІВ фіксувалася тільки у 37,7% пацієнтів і була відсутня тільки у 17,4% пацієнтів, в усіх інших випадках ПІВ мала варіабельний перебіг [268].

В дослідженні із залученням 108 пацієнтів частота ПІВ визначалася за допомогою опитувальника Checklist Individual Strength через 2 та через 18 місяців після інсульту. Під час обох обстежень ПІВ фіксувалась у 26% пацієнтів, а була відсутня – у 57%. У 9% пацієнтів ПІВ фіксувалася тільки при першому, а у 8% - тільки при другому обстеженні [284].

В лонгітюдному дослідженні Duncan F. із залученням 86 пацієнтів зафіксовані наступні показники розповсюдженості ПІВ (за шкалою FAS): через 1 місяць після інсультів – 27,9%, через 6 місяців – 23,3%, через 12 місяців – 20,9%. Під час кожного з трьох обстежень тільки 7 (8,1%) пацієнтів мали ПІВ, а у 45 (52,3%) пацієнтів взагалі не фіксувалася ПІВ. У решти 34 (39,5%) пацієнтів фіксувався варіабельний перебіг ПІВ, причому, з 24 пацієнтів, що мали ПІВ через 1 місяць після інсульту, у 16 (66,6%) ПІВ не фіксувалась через 6 місяців та у 14 (58,3%) – через 12 місяців після інсульту [109].

Christensen D. зі співавторами на основі дворічного спостереження за 138 пацієнтами зробили загальний висновок про відносну стабільність показників розповсюдженості ПІВ в часі за шкалою MFI-20. У 28% пацієнтів ПІВ фіксувалась або через 10 діб, або через 3 місяця після інсульту. У 25% пацієнтів ПІВ фіксувалась або через 3 місяця, або через 1 рік, або через 2 роки після інсульту, причому, у 9% пацієнтів це були нові випадки ПІВ [75].

Серед 88 пацієнтів, що мали ПІВ, згідно шкали FSS, через 4-6 тижнів після інсульту у 27 (31%) пацієнтів з ПІВ була відсутня через 6 місяців після інсульту. Натомість, серед 125 пацієнтів, що не відмічали ПІВ при першому опитуванні, при другому опитуванні у 48 (38%) пацієнтів діагностувалися нові випадки ПІВ [145].

З 99 пацієнтів, що мали ПІВ, згідно опитувальника Fatigue Assesment Instrument, через 6 місяців після «малих» інсультів (в гострому періоді інсультів

показники шкали NIHSS ≤ 6, через 6 місяців показник шкали NIHSS ≤ 3 та показники МШР ≤ 1) у 22,7% ПІВ через наступні 6 місяців вже була відсутня [253].

В систематичному огляді десяти лонгітюдних досліджень, в яких частота ПІВ визначалася, як мінімум, двічі в різні постінсультні терміни [109], виявлено, що в семи роботах (764 пацієнти) розповсюдженість ПІВ з часом зменшувалася [75, 230, 234, 278, 279, 284, 312], натомість в трьох інших роботах (294 пацієнти) – частота ПІВ при повторних обстеженнях, навпаки, зростала [146, 253, 268].

У пацієнтів ганської популяції зафіксовано достовірне зниження частоти ПІВ з часом (згідно шкали FSS): при госпіталізації – 58,9%, через 9 місяців – 23,6% [267].

Підсумовуючи результати п’яти лонгітюдних досліджень динаміки показників розповсюдженості ПІВ в часі (загалом 762 пацієнта) [75, 212, 253, 268, 314], встановлено, що у однієї третини пацієнтів ПІВ діагностувалась протягом перших трьох місяців після інсульту та зникала протягом першого постінсультного року. У 12-58% пацієнтів ПІВ була відсутня під час першого обстеження, але виникала в подальшому [343]. На основі цих результатів, в залежності від часових характеристик ПІВ, було запропоновано розрізняти окремі її типи: 1) ПІВ, що присутня в гострому періоді інсульту і зникає в перші постінсультні місяці; 2) ПІВ, що присутня в гострому періоді інсульту і далі існує досить довгий час; 3) ПІВ, що виникає через певний період часу після розвитку інсульту [343].

Окремої уваги заслуговує аналіз змін інтенсивності ПІВ в часі, з приводу чого в літературі існують доволі суперечливі результати.

В дослідженні Schepers V. зі співавторами (167 пацієнтів) вказується, що інтенсивність ПІВ (за шкалою FSS) через 1 рік після інсульту була достовірно вищою, ніж на момент госпіталізації в реабілітаційне відділення після перенесеного супратенторіального інсульту [268]. Серед 213 пацієнтів, у випадках

наявності ПІВ (за шкалою FSS), її інтенсивність через 6 місяців була достовірно вищою, ніж через 4-6 тижнів після інсульту [145].

В інших дослідженнях, навпаки, відмічається зменшення інтенсивності ПІВ з часом: через 3 та 12 місяців після інсульту у 145 пацієнтів (згідно опитувальника Göteborg Quality of Life Instrument) [279], через 10 діб, 1 рік та 2 роки після інсульту у 138 пацієнтів (згідно шкали MFI-20) [75].

В дослідженні Noble A. зі співавторами із залученням 95 пацієнтів інтенсивність ПІВ (згідно опитувальника Multidimensional Fatigue Symptom Inventory–Short Form) була незмінною через 3 та 13 місяців після субарахноїдального крововиливу [230].

Насамкінець, Duncan F. вказує на складну траєкторію змін інтенсивності ПІВ (згідно шкали FAS) у 86 пацієнтів протягом першого постінсультного року: через 6 місяців після інсульту вона достовірно зменшується, в порівнянні з першим місяцем, і згодом залишається незмінною під час дванадцятимісячного спостереження [109].

Таким чином, з клінічної точки зору ПІВ є неоднорідним явищем, яке може виникати в різні постінсультні терміни, мати різну тривалість існування та різні показники інтенсивності. Відповідно, подальше вивчення ПІВ доцільно проводити саме через призму її часової гетерогенності.

1.3. Фактори, що асоціюються з особливостями перебігу ПІВ

Вважається, що ПІВ має мультифакторіальне походження і є результатом комплексної взаємодії психологічних, поведінкових, біологічних факторів та особливостей соціального середовища пацієнта [343].

При аналізі асоціацій між особливостями клінічного перебігу ПІВ з широким різноманіттям факторів останні нами умовно були поділені на соціально-демографічні, психо-емоційні, соматичні, клініко-неврологічні, нейровізуалізаційні, медикаментозні, біохімічні, імуно-запальні, генетичні та центральні (мозкові).

Дотепер відомі наступні дані щодо асоціацій між соціально-демографічними факторами та клінічними особливостями ПІВ.

Ponchel A. зі співавторами при аналізі сорока шести досліджень, в яких вивчалися зв'язки “стать – ПІВ”, виявили досить суперечливі результати [248]: в тридцяти трьох роботах не виявлено будь-яких асоціацій [48, 62, 70, 71, 73, 110, 118, 142, 149, 155, 156, 184, 191, 193, 215, 225, 226, 237, 240, 243, 246, 248, 268, 284, 290, 296, 300, 310, 314, 321, 338, 339,348], в дванадцяти роботах вказується на жіночу стать як фактор ризику ПІВ [25, 34, 75, 78, 135, 182, 190, 201, 202, 212, 224, 298, 299] і тільки в одному дослідженні наголошується на переважанні у чоловіків фізичного компоненту ПІВ [116]. Досі немає пояснень гендерним відмінностям у частоті ПІВ. Існують припущення, що цей феномен пов'язаний з нейроендокринними особливостями жіночого організму [25]. Загалом, у жінок при наявності ПІВ її виразність, як правило, збільшена, порівняно з чоловіками [182, 268]. Необхідно зауважити, що в питаннях гендерної характеристики втоми присутня досить велика доля суб’єктивізму – сприйняття втоми та її описання у чоловіків і жінок значно відрізняються [89].

Неоднозначні дані літератури і відносно віку як фактору ризику ПІВ. Систематичний огляд Ponchel A. зі співавторами [248] охоплював 44 роботи, в яких вивчалися залежності “вік – ПІВ”: в тридцяти чотирьох роботах не знайдено будь-яких закономірностей [48, 62, 70, 73, 75, 78, 110, 142, 149, 155, 182, 190, 191, 201, 202, 215, 225, 226, 236, 243, 246, 290, 292, 296, 298, 299, 300, 310, 314, 321, 323, 338, 339, 340], у восьми роботах вказується на існування прямих зв'язків [71, 118, 135, 212, 215, 224, 253, 268] і в двох роботах знайдені від'ємні закономірності [240, 284]. Окремо слід виділити дослідження, в якому, не залежно від статі, наявності доінсультної втоми, ступеня функціонального дефекту, порушень сну та супутньої патології, зв'язок між віком та ПІВ мав U-подібну закономірність, з найменшим ризиком виникнення ПІВ у проміжку від 60 до 75 років [192]. В роботі Schepers V. зі співавторами старший вік пацієнтів був незалежним предиктором інтенсивності ПІВ за шкалою FSS [268].

В жодному з досліджень не знайдено будь-яких взаємозв'язків між рівнем освіти та ризиком ПІВ [73, 190, 202, 215, 225, 226, 240, 243, 246, 284, 296, 299, 300, 310, 317, 323, 348].

ПІВ не асоціювалася з рівнем матеріального благополуччя пацієнтів [292].

Не виявлено будь-яких закономірностей між сімейним положенням та ризиком ПІВ [75, 118, 190, 215, 225, 240, 268, 284, 314, 317, 348]. Однак, наявність дисфункції у родинних взаємовідносинах асоціювалася з достовірним збільшенням в 2,63 рази (95% ДІ, 1,20-5,80) ймовірності ПІВ (згідно шкали FSS) вже в гострому періоді інсульту [323]. З іншого боку, є повідомлення, що самотність достовірно асоціювалася з більш низькими показниками інтенсивності ПІВ (за шкалою FSS) [108].

Тільки в одному дослідженні зафіксований прямий зв'язок між тютюнопалінням та підвищеним ризиком ПІВ (згідно шкали FSS) [73], тоді як в п’яти інших він був відсутнім [48, 118, 225, 226, 323].

З чотирьох робіт, де вивчалися асоціації рівня вживання алкоголю та ризику ПІВ [70, 225, 246, 323], тільки в одній була виявлена пряма залежність між ними (згідно шкали FSS) [225].

ПІВ асоціювалася зі зменшеною ймовірністю повернення до професійної діяльності в семи роботах [35, 73, 225, 226, 246, 253, 316], і тільки в одній роботі така закономірність не була зафіксована [190]. Не виявлено залежності між особливостями професійної діяльності пацієнта в доінсультному періоді та ризиком ПІВ [198].

Одним з найістотніших чинників ПІВ вважається наявність у пацієнтів втоми у доінсультному періоді. За різними даними у пацієнтів з ПІВ доінсультна втома присутня у 11%-64% випадків [70, 73, 108, 112, 190, 198, 323]. Зокрема, у пацієнтів, що вказували на наявність втоми в доінсультному періоді, ймовірність ПІВ (за шкалою FSS) достовірно збільшувалась як в гострому періоді інсультів (в 4,89 рази, 95% ДІ, 2,13–11,21) [35], так і через 3 місяці після інсульту (в 3,7 рази, 95% ДІ, 1,6-8,3) [112]. Натомість, в двох дослідженнях не виявлено будь-яких

асоціацій між ПІВ та доінсультною втомою [110, 182]. Однак, необхідно зауважити, що оцінка доінсультної втоми є дуже суб’єктивним феноменом, що базується виключно на спогадах пацієнта і сильно залежить від його миттєвого емоційного стану [108].

Фактором ризику виникнення ПІВ є низький рівень фізичної активності в доінсультному періоді [190]. Хронічна гіподинамія до інсульту асоціювалась з достовірним збільшенням в 4,01 рази (95% ДІ, 1,95-8,24) ризику ПІВ (за шкалою FSS) в гострому періоді інсульту [323].

Втома є суб'єктивним феноменом, сприйняття якого багато в чому визначається психологічними факторами, тому важливо провести аналіз зв’язків ПІВ саме з розладами емоційно-поведінкової сфери, особливо враховуючи те, що пацієнти з ПІВ – група ризику відносно суїцидальної поведінки [301].

Насамперед, при розгляді асоціацій між депресивними розладами та ПІВ необхідно наголосити, що це окремі, самостійні феномени. За даними різних досліджень у пацієнтів з ПІВ депресивні ознаки відсутні від 23% до 71% випадків [73, 142, 155, 240, 268, 313, 340]. Систематичний огляд лонгітюдних досліджень перебігу ПІВ показав, що ПІВ та депресія в більшості випадків є окремими патологічними процесами, що розведені у часі [111]. Крім того, антидепресанти, ефективні в лікуванні постінсультної депресії, не виявляють значимих ефектів щодо ПІВ [72, 165].

Депресивні розлади можуть бути як одним з етіологічних факторів ПІВ, так і чинником, що сприяє її посиленню та хронизації. Згідно систематичного огляду Ponchel A. зі співавторами [248] у переважній більшості досліджень (у 45 з 48) знайдені залежності між показниками депресії та ПІВ [34, 48, 70, 73, 78, 110, 118, 135, 139, 142, 152, 156, 172, 182, 190, 191, 193, 201, 202, 223-226, 237, 240, 241, 243, 246, 253, 268, 283, 284, 290, 292, 296, 298-300, 308, 311, 313, 316, 321, 323, 338], і лише в трьох роботах вони не спостерігалися [149, 243, 314].

Мета-аналіз результатів дев’ятнадцяти досліджень (6712 пацієнтів) виявив, що депресія асоціюється з достовірним збільшенням в 4,14 рази (95% ДІ, 2,73-

6,27) відносного ризику ПІВ [340]. ПІВ – багатокомпонентний феномен, окремі її складові можуть мати різні зв’язки з депресивними розладами. Наприклад, психічна складова ПІВ (порушення концентрації) значно сильніше асоціюється з депресією, ніж фізичний компонент ПІВ [74]. Згідно даних Mutai H. зі співавторами вже в гострому періоді інсультів ступінь депресивних розладів за шкалою HADS прямо корелював зі ступенем глобальної ПІВ за субшкалою глобальної втоми (СГВ) MFI-20 ($r=0,21$, $p<0,05$), а також з вираженістю усіх компонентів ПІВ, згідно відповідних субшкал MFI-20: фізичного ($r=0,28$, $p<0,01$), психічного ($r=0,46$, $p<0,01$), мотиваційного ($r=0,44$, $p<0,01$), зниженої активності ($r=0,40$, $p<0,01$) [221].

Причому, асоціації депресивних розладів та ПІВ можуть бути розведені в часі: Mahon S. зі співавторами показали, що наявність депресивних розладів в гострому періоді інсульту асоціюється з достовірним підвищенням ризику ПІВ (за шкалою FSS) через 4 роки після інсульту в 1,18 рази (95% ДІ, 1,01-1,39) [205].

Ступінь вираженості депресивних розладів (за шкалою HADS) прямо корелювала з інтенсивністю ПІВ (за шкалою FSS) протягом першого постінсультного року [109].

ПІВ же, в свою чергу, може ускладнюватися розвитком депресивних розладів: пацієнти з ПІВ та їх близькі, будучи необізнаними з природою ПІВ, часто обирають неправильну стратегію пристосування до нових умов існування (неможливість здійснювати доінсультну активність, збільшена потреба у відпочинку та (або) сні), що може викликати вторинні психо-емоційні (в тому числі і депресивні) порушення [113].

Заслуговує на увагу і роль тривоги у розвитку ПІВ. В чисельних дослідженнях знайдені прямі зв'язки між тривожними розладами та ПІВ в різні постінсультні терміни (від 1 до 18 місяців) [25, 70, 108-110, 114, 135, 142, 145, 182, 201, 202, 221, 226, 253, 284, 321]. І тільки в поодиноких роботах ці зв'язки заперечуються [314, 348]. Важливо, що ці зв’язки можуть бути розведені у часі: наявність тривожних розладів (за шкалою HADS) через 1 місяць після інсульту

була незалежним предиктором ризику та ступеня вираженості ПІВ (за шкалою FAS) через 6 та 12 місяців після інсульту [109].

Існує думка, що зв'язок тривожних розладів та ПІВ, ймовірно, значною мірою опосередковується саме наявністю депресивних станів: стратифікований мета-аналіз результатів двох досліджень, в яких не враховувалась можливість супутньої депресії (загалом 217 пацієнтів), виявив, що тривожні розлади асоціюються з достовірним збільшенням в 5,34 разів (95% ДІ, 4,70-6,07) відносного ризику виникнення ПІВ [340]. Разом з тим, стратифікований мета-аналіз результатів двох інших досліджень (загалом 3717 пацієнтів), що враховували одночасну наявність депресивних порушень, показав, що тривожні розлади асоціюються з достовірним збільшенням відносного ризику ПІВ тільки в 1,25 рази (95% ДІ, 1,14-1,38) [340].

На відміну від депресивних розладів, тривожні розлади асоціюються тільки з певними компонентами ПІВ. В роботі японських вчених тривожні розлади (за шкалою HADS) мали достовірні кореляції тільки з глобальною ПІВ (згідно СГВ MFI-20) та фізичним компонентом ПІВ (згідно субшкали фізичної втоми (СФВ) MFI-20) – $r=0,47$ ($p<0,01$) та $r=0,32$ ($p<0,01$), відповідно [221].

В літературі існують чисельні пояснення зв’язків між тривожними розладами та втомою, але при патологічних станах, не пов’язаних з ПІВ: тривога збільшує напруженість скелетних м’язів та, відповідно, їх енерговитрати [326], тривога збільшує рівень циркулюючих гормонів стресу (зокрема, кортизолу) [252], в експерименті на тваринах тривожні стани негативно впливають на процеси нейропластичності, що опосередковано пов’язано з втомою [124].

Також виявлені певні закономірності між іншими емоційними розладами та ПІВ. Існують прямі достовірні асоціації між наявністю апатії (за шкалою Starkrstein) та ризиком ПІВ (за шкалою FAS), між вираженістю апатії та інтенсивністю ПІВ через 1 місяць після інсультів [25]. Рівень катастрофізації (психологічний феномен, що характеризується дезадаптивною, негативною оцінкою та підвищеною увагою до певних симптомів) у сприйнятті пацієнтами

ПІВ прямо корелював зі ступенем важкості ПІВ (за шкалою FAS) в ранньому відновному періоді інсультів [25]. У пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом значно частіше виявлялася ПІВ (згідно опитувальника Multidimensional Fatigue Symptom Inventory–Short Form) як в гострому, так і в резидуальному періодах субарахноїдального крововиливу [230].

Фактором ризику розвитку та хронізації ПІВ є біль як джерело хронічного стресу, що виснажує нервову діяльність [25, 135, 149, 223, 224, 292]. Наявність больового синдрому через 3 місяця після інсульту асоціювалась з достовірним збільшенням ризику ПІВ (за шкалою FSS) в 4,55 разів (95% ДІ, 1,82-11,34) [112] та з достовірним збільшенням в 5,7 разів (95% ДІ, 2,1-15,7) ймовірності персистування ПІВ (за шкалою FSS) протягом наступних дванадцяти місяців [296]. Біль може обумовлювати і вираженість ПІВ: у пацієнтів через 1 місяць після інсульту відмічалась пряма достовірна кореляція між інтенсивністю болю в кінцівках (особливо в верхніх кінцівках) та важкістю ПІВ (згідно шкали FAS) [25].

З теоретичної точки зору будь-яке соматичне захворювання може супроводжуватися відчуттям втоми, в тому числі і у пацієнтів з інсультами. В літературі існують досить суперечливі дані щодо асоціацій ПІВ з соматичною патологією.

В ряді досліджень показано, що ішемічна хвороба серця (ІХС) є фактором ризику ПІВ [149, 224, 225, 323], зокрема, наявність ІХС асоціювалась з достовірним збільшенням ризику ПІВ (за шкалою FSS) в 3,38 разів (95% ДІ, 1,46-7,79) вже в гострому періоді інсульту [149]. Разом з тим існує досить багато досліджень, в яких не виявлено будь-яких асоціацій між ІХС та ПІВ [48, 73, 78, 118, 226, 236, 338, 339].

Цукровий діабет (ЦД) визнаний фактором ризику ПІВ в п’яти дослідженнях [205, 221, 224, 225, 226, 267], тоді як в дванадцяти інших роботах ця закономірність не знайшла підтвердження [48, 70, 73, 78, 110, 118, 142, 296, 299, 323, 338, 339].

З шести досліджень, де вивчалися зв'язки гіперліпідемії з ПІВ [48, 73, 296, 299, 323, 339], тільки в одному вони мали достовірні кореляції з показниками шкали FSS [299]. Через 6 місяців після ішемічних інсультів підвищений рівень холестерину крові достовірно асоціювався з підвищеним ризиком ПІВ, згідно шкали FSS [138].

В більшості робіт не виявлено будь-яких асоціацій між ПІВ та артеріальною гіпертензією (АГ) [48, 70, 73, 110, 118, 224, 226, 236, 299, 300, 338, 339]. Водночас є повідомлення про достовірні асоціації між ПІВ (за шкалою FSS) та змінами артеріального тиску (як з АГ, так і з артеріальною гіпотензією) [142]. Наявність АГ достовірно асоціювалася зі збільшеним ризиком ПІВ (за шкалою FSS) в 2,05 разів (95% ДІ, 1,05-3,99; $p<0,05$) через 4 роки після інсульту [205].

Не знайдено достовірних зв’язків між фібриляцією передсердь (ФП) та ризиком ПІВ [236], хоча є повідомлення, що серцеві аритмії загалом асоціюються з підвищеним ризиком ПІВ (за шкалою FSS) в 3,01 рази (95% ДІ, 1,46-6,20; $p<0,01$), навіть через 4 роки після інсульту [205].

В трьох дослідженнях не виявлено будь-яких асоціацій між індексом маси тіла та ПІВ [224, 226, 323].

Існують повідомлення, що мігрень достовірно асоціюється зі ступенем вираженості ПІВ (за шкалою FSS) через 1-12 років після інсульту [226].

Нетримання сечі у пацієнтів в доінсультному періоді достовірно асоціюється з підвищеним ризиком ПІВ, згідно опитувальника Short Form 36 Vitality Score [246].

Через 1 місяць після інсульту у пацієнтів з некомпенсованими соматичними захворюваннями (АГ, що не контролюється, прогресуюча стенокардія, анемії, ниркова недостатність тощо) ступінь важкості ПІВ (за шкалою FSS) була достовірно вищою [25].

В переважній частині робіт знайдені асоціації між порушеннями сну (інсомнія, синдром сонного апное, зниження якості сну) та ПІВ [44, 73, 109, 151, 190, 224, 296, 323], але є дослідження, в яких ці асоціації заперечуються [78, 268,

348]. Наявність денної сонливості, за шкалою денної сонливості Epworth, прямо асоціювалась з ризиком ПІВ, а вираженість денної сонливості прямо корелювала з інтенсивністю ПІВ (за шкалою FSS) через 1 місяць після інсульту [25].

Окремої уваги заслуговує аналіз літературних даних щодо асоціацій між клінічними характеристиками інсультів та ПІВ.

В жодній роботі не виявлено збільшення ризику ПІВ в залежності від типу інсульту (ішемічний – геморагічний) [78, 110, 155, 182, 198, 201, 215, 235, 268, 314, 317, 323]. Однак, в переважній більшості з вказаних досліджень питома частка ішемічних інсультів була значно вищою, ніж в реальності, що теоретично може спотворювати справжнє співвідношення ризиків [248]. Не виявлено будь-яких залежностей між етіологічними чинниками інсульту та ризиком ПІВ [48, 70, 73, 317]. Дані літератури щодо важкості інсульту як фактору ризику ПІВ є досить суперечливими: в ряді досліджень знайдені прямі залежності [73, 114, 156, 198, 253, 323, 334], але в більшості інших досліджень ця закономірність не виявлялася [25, 48, 75, 110, 155, 182, 202, 203, 224, 226, 246, 284, 296-300, 338, 339, 346]. ПІВ частіше розвивалася у пацієнтів з повторними інсультами [118, 135, 202, 240], але в більшості інших досліджень ця закономірність не підтвердилася [48, 70, 78, 182, 224, 226, 284, 296, 298-300, 314, 348].

Згідно даних систематичного аналізу Ponchel A. зі співавторами [248] в двадцяти п’яти дослідженнях показані прямі зв'язки між постінсультним функціональним дефектом та ризиком розвитку ПІВ [62, 70, 73, 75, 118, 135, 156, 172, 190, 202, 224-226, 236, 243, 253, 284, 299, 300, 313, 321, 338, 339], в одній роботі ці асоціації опосередковувалися депресивними розладами [42], а в п’ятнадцяти інших роботах подібні асоціації не були знайдені [48, 78, 149, 155, 215, 240, 241, 246, 284, 292, 296, 298, 300, 312, 314]. Більше того, не тільки наявність функціонального дефекту, але і його ступінь може обумовлювати як ризик розвитку ПІВ, так і її інтенсивність [108, 302], навіть через декілька років після інсульту [114]. Зокрема, пацієнти в гострому періоді інсультів з одночасною наявністю постінсультних моторних та сенсорних порушень достовірно частіше

мали ПІВ (за шкалою FSS), ніж при наявності тільки моторної або сенсорної дисфункції [325]. Функціональний дефект більше 1 балу за МШР достовірно збільшує в 2,55 разів (95% ДІ, 1,65-3,95) ймовірність виникнення ПІВ (за шкалою FSS) вже в гострому періоді інсульту [323]. Систематичний аналіз результатів дев'ятнадцяти досліджень, присвячених ПІВ та різним видам фізичної активності, виявив, що в більшості з них фіксуються негативні зв'язки між рівнем фізичної активності пацієнтів та ступенем вираженості ПІВ [200]. Чим більший рівень постінсультного функціонального дефекту, тим більше пацієнт прикладає зусиль для виконання звичайних дій, що спричиняє відчуття втоми під час рутинної активності [313]. Посилена втомлюваність веде до свідомого чи підсвідомого уникнення різноманітних видів активності з подальшим зниженням функціональних можливостей організму та розвитком втоми. Таким чином, пацієнти після інсульту потрапляють в порочне коло: «посилена втомлюваність – уникнення фізичної активності – зниження фізичних можливостей організму – розвиток втоми», причому направленість змін в цьому порочному колі може йти в обох напрямках [60]. Знижена фізична активність протягом першого місяця після інсульту є незалежним предиктором ступеня вираженості ПІВ (за шкалою FAS) через 6 та 12 місяців після захворювання [110]. Пацієнти з ПІВ здійснюють меншу кількість кроків протягом дня в порівнянні з ідентичною за функціональним дефектом групою пацієнтів без ПІВ [261], а середня добова кількість кроків, що здійснює пацієнт через 1 місяць після інсульту, є незалежними предиктором вираженості ПІВ через 6 та 12 місяців [109]. У віддаленому постінсультному періоді ступінь порушення рівноваги, згідно шкали балансу Берга, та ступінь порушення ходьби, згідно функціональної класифікації ходьби, достовірно негативно корелювали з показниками шкали FSS [136]. Існує думка, що ПІВ опосередковано знижує участь пацієнтів в різних видах фізичної активності через зниження у них самооцінки та ступеня соціалізації [273].

Розлади мови після інсульту є незалежним предиктором виникнення ПІВ (за шкалою FSS) [73] та чинником, що визначає ступінь її вираженості [135].

Досить спірним залишається питання щодо зв'язків ПІВ зі станом когнітивної сфери. Як відомо, когнітивні порушення – доволі розповсюджене постінсультне явище: у 38% пацієнтів є когнітивні порушення, що не досягають ступеня деменції [271], а у 50-70% пацієнтів фіксуються певні складності при виконанні нейропсихологічних тестів [258].

Згідно систематичного огляду одинадцяти робіт щодо асоціацій між ПІВ та когнітивними розладами [183], в чотирьох дослідженнях виявлені достовірні кореляційні залежності (з вираженістю від 0,36 до 0,46) між станом довгострокової пам'яті, уваги, концентрації, швидкості обробки інформації, швидкості читання та інтенсивністю ПІВ [152, 159, 253, 298]. Водночас, в семи інших роботах не знайдено будь-яких асоціацій між показниками когнітивних функцій та ПІВ [181, 225, 226, 241, 268, 314, 332]. Однак треба зауважити, що в більшості з цих досліджень (в шести з одинадцяти) використовувалась шкала MMSE [183]. Шкала MMSE – інструмент для скринінгової оцінки глобального когнітивного статусу [123], вона не оцінює виконавчі, зорові просторові функції та функцію уваги [336] і тому має низьку сенситивність у пацієнтів з постінсультними когнітивними порушеннями [79]. В інших дослідженнях, що не були включені у вище наведений мета-аналіз, також не виявлено будь-яких закономірностей між показниками шкали MMSE та характеристиками ПІВ. Значення шкали MMSE не асоціювалися з ризиком ПІВ через 3, 6 та 12 місяців після інсульту [242]. В роботі Mutai H. зі співавторами не знайдено жодного достовірного зв’язку між показниками шкали MMSE та ступенем вираженості жодного з компонентів ПІВ, згідно відповідних субшкал MFI-20, протягом перших двох тижнів після інсульту [221]. З іншого боку, шкала MoCA дозволяє оцінити виконавчі функції та функцію уваги – саме ті функції, що найбільше страждають при когнітивних порушеннях васкулярного походження. Так у пацієнтів з когнітивними розладами (за шкалою MoCA <26) ризик наявності ПІВ (згідно шкали FSS) був достовірно вищим, ніж у пацієнтів без когнітивних розладів, як через 6 місяців після ішемічного інсульту [138], так і в більш

віддалені постінсультні терміни [136]. Через 1 рік після інсульту та пізніше показники шкали MoCA достовірно негативно корелювали з показниками шкали FSS [136].

Дотепер залишаються досить суперечливими дані щодо зв'язків ПІВ з нейровізуалізаційними характеристиками вогнищевого та дифузного церебрального ураження. Дослідження, в яких були знайдені асоціації між нейровізуалізаційними змінами та ПІВ, проводилися, як правило, в гострому періоді інсульту з використанням більш чітких характеристик локалізації вогнища ураження мозку [207, 226, 284, 298, 299, 325]. Натомість, більшість досліджень, що не виявили нейровізуалізаційних детермінант у розвитку ПІВ, в більшості випадків проводилися в пізні постінсультні терміни, без чіткого визначення локалізації інсульту [39, 73, 75, 155, 156, 201].

Передусім, необхідно зауважити, що в переважній більшості досліджень не виявлялося будь-яких зв'язків ризику ПІВ ні з локалізацією та об'ємами церебральних інфарктів [39, 48, 70, 73, 75, 110, 135, 152, 155, 182, 201, 202, 212, 224, 236, 253, 268, 300], ні з стороною інсульту [110, 155, 156, 182, 184, 201, 215, 226, 236, 240, 246, 253, 268, 284, 314, 317, 323, 348].

Також в переважній більшості досліджень не виявлено будь-яких асоціацій між характеристиками ПІВ та ступенем ураження білої речовини головного мозку [25, 70, 182, 299, 300].

В жодному дослідженні не знайдено будь-яких асоціацій між показниками ПІВ та морфометричними характеристиками дифузної церебральної атрофії і атрофії кори головного мозку [25, 182, 284].

Разом з тим, є ціла низка досліджень, в яких вказуються певні закономірності між нейровізуалізаційними характеристиками та особливостями ПІВ.

За результатами обстеження 101 пацієнта ураження правої гемісфери мозку, незалежно від інших факторів, достовірно асоціювалося з більш вираженими

значеннями глобальної ПІВ та фізичного компоненту ПІВ (згідно відповідних субшкал MFI-20) в гострому періоді інсультів [221].

В роботі китайських вчених із залученням 368 пацієнтів ризик ПІВ (за шкалою FSS) через 3 місяці після інсульту, незалежно від інших факторів, достовірно асоціювався з інфарктами субкортикальної локалізації, за даними МРТ. Натомість, під час госпіталізації з приводу гострого інсульту буд-яких подібних закономірностей не виявлялося. Автори зробили припущення, що субкортикальні інфаркти пов'язані з ПІВ саме за рахунок дисфункції допамінергічних систем, причому потрібен певний час для реалізації цих змін [325].

Tang W. зі співавторами при обстеженні 334 пацієнтів зафіксували незалежні асоціації між кількістю гострих мозкових інфарктів, між наявністю інфарктів в ділянці базальних гангліїв та підвищеним ризиком ПІВ (за шкалою FSS) через 3 місяця після інсульту [296, 298]. Пізніше цією ж групою дослідників було виявлено, що інфаркти саме в ділянці хвостатого ядра, незалежно від інших чинників, асоціювались з достовірним збільшенням в 6,4 разів ризику ПІВ (за шкалою FSS) через 3 місяці після інсульту, і цей феномен пояснювався порушенням немоторних функцій базальних гангліїв [299].

У 97 пацієнтів, що мали ПІВ (за шкалою FSS) через 3 місяці після інсульту, наявність субкортикальних інфарктів, незалежно від інших чинників, достовірно асоціювалась зі збільшенням в 4,21 разів (95% ДІ, 1,40-12,68) ризику персистування ПІВ протягом наступних 12 місяців [296].

Наявність інфарктів в системі вертебро-базилярних артерій, за даними КТ через 1 місяць після інсульту, незалежно від інших чинників, асоціювалась з підвищеним ризиком ПІВ (за шкалою FAS) [25, 182]. На когорті з 108 пацієнтів було встановлено, що інфратенторіальні інфаркти достовірно асоціювались зі збільшенням в 4,69 разів (95% ДІ, 1,03-21,47) ризику ПІВ (за шкалою Checklist Individual Strength) через 2 місяця після інсульту [284]. У 192 пацієнтів, які перенесли інсульт протягом останніх 6 років, наявність інфарктів в системі

базилярної артерії, незалежно від інших чинників, прямо корелювала з вираженістю ПІВ (за шкалою FSS) [226]. У 101 пацієнта в гострому періоді ішемічних та геморагічних інсультів вогнища таламічної та стовбурової локалізації, незалежно від інших факторів, достовірно асоціювались з більш вираженими значеннями ПІВ (згідно СГВ MFI-20) [221].

Інфаркти правої острівцевої частки частіше супроводжувалися проявами втоми порівняно з інфарктами не-інсулярної локалізації або з інфарктами лівої острівцевої частки. Автори пояснювали цей феномен роз'єднанням зв'язків між правою острівцевою часткою, поясною звивиною та префронтальною корою, що порушує афективно-емоційний зміст сприйняття рухової поведінки [207].

За даними КТ лейкоареоз, незалежно від інших чинників, асоціювався з підвищеним ризиком ПІВ (за шкалою FSS) у 377 пацієнта через 6 місяців та пізніше після ішемічних та геморагічних інсультів [224]. Ступінь вираженості лейкоареозу на КТ при поступленні пацієнтів у стаціонар з приводу геморагічного інсульту достовірно асоціювалась з підвищеним ризиком виникнення ПІВ через 1 рік [264].

За результатами нейровізуалізаційного обстеження 199 пацієнтів церебральні мікрокрововиливи асоціювались з достовірним збільшенням в 2,68 разів ризику ПІВ та з достовірно вищою інтенсивністю ПІВ (за шкалою FSS) [300].

Окремої уваги заслуговує аналіз літературних даних щодо ролі медичних препаратів у виникненні та особливостях перебігу ПІВ. Загалом втома може бути побічною дією дуже великої кількості лікарських препаратів [352]. Пацієнти з інсультом часто пов'язують появу ПІВ саме зі вживанням певних медикаментів [121]. Згідно даних французьких дослідників поліфармакотерапія асоціювалася з підвищеними показниками інтенсивності ПІВ (згідно опитувальника Chalder Fatigue Scale) під час виписки зі стаціонару з приводу гострого інсульту та через 6 місяців після інсульту, але після врахування демографічних та клінічних особливостей ці асоціації втрачали свою достовірність [249]. В окремих роботах

показані зв'язки між вживанням певних препаратів та ПІВ: седативних препаратів (прийом яких асоціювався з достовірним збільшенням відносного ризику ПІВ (за шкалою FSS) в 4,14 рази (95% ДІ, 1,58-10,88) в гострому періоді інсультів) [323], антидепресантів (хоча в трьох роботах з п’яти при статистичному аналізі у виникненні ПІВ не враховувалася роль самих депресивних розладів, з приводу яких приймалися препарати) [70, 127, 203, 223, 316], анксіолітиків (без врахування ролі тривожних розладів у ґенезі ПІВ) [323], анальгетичних препаратів (без врахування ролі самого больового синдрому у розвитку ПІВ) [223, 224]. Досить суперечливі дані літератури щодо асоціацій між ризиком ПІВ та прийомом снодійних препаратів [73, 190, 224, 249], гіпотензивних препаратів [73, 78, 127, 142, 249]. Водночас не виявлено будь-яких асоціацій між ПІВ та прийомом ліпідзнижуючих препаратів [73, 78, 127, 249], бета-адреноблокаторів [78, 249], антацидів [127], антиагрегантів та антикоагулянтів [73, 127, 249], протидіабетичних препаратів [249], міорелаксантів [25].

Дотепер в літературі існує досить обмежена інформація щодо ролі біохімічних чинників в етіопатогенезі ПІВ.

В якості біохімічного чиннику розвитку ПІВ розглядають гіперглікемію [236, 338, 339]. Загалом постінсультна транзиторна гіперглікемія (ПТГ) є досить розповсюдженим явищем: у двох третин пацієнтів під час госпіталізації з приводу ішемічних інсультів рівень глюкози крові є вищим, ніж 6,0 мілімоль (ммоль)/літр (л) [162, 270]. ПТГ має комплексне походження і розглядається як результат стресової реакції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі та симпатичної нервової системи на пошкодження, з виділенням контрінсулярних субстанцій (кортизолу та катехоламнів) [63]. Загалом гіперглікемія під час розвитку інсульту асоціюється з негативними клінічними та функціональними наслідками [63, 125, 134] через провокування в зоні ішемічної пенумбри анаеробного метаболізму глюкози, що, в свою чергу, супроводжується розвитком лактатацидозу, мітохондріальної дисфункції, гіперпродукції вільних радикалів, підвищеної

глютаматергічної нейротоксичності, підвищення проникливості гемато-енцефалічного бар'єру тощо [36, 197].

В роботах Wu D зі співавторами в гострому періоді інсультів знайдені прямі кореляції між підвищеним рівнем глюкози крові в гострому періоді інсультів та ризиком ПІВ (за шкалою FSS), між показниками гіперглікемії та інтенсивністю ПІВ [338, 339].

У 45 пацієнтів рівень глюкози крові в перші 72 години від початку інсульту прямо корелював з вираженістю ПІВ (за шкалою FSS) через 6 місяців (r=0,37; p=0,017) та через 12 місяців (r=0,37; p=0,016) після інсульту [236].

Серед інших біохімічних чинників в гострому періоді інсультів, що асоціюються з ризиком ПІВ, зазначають високі показники сечової кислоти крові [338], гомоцистеїну крові [339], дефіцит вітаміну B_{12} у пацієнтів з лакунарними інсультами [153].

В роботах, присвячених гормональним порушенням в патогенезі ПІВ, не знайдено будь-яких асоціацій між ризиком ПІВ та рівнями кортизолу, адренокортикотропного гормону в крові [47, 253, 287], рівнем кортизолу в слині, [25], рівнями тиреотропного гормону та тироксину в крові [253, 287], рівнем меланоцитстимулюючого гормону в крові [47].

В якості можливих етіопатогенетичних чинників ПІВ в наш час активно вивчаються імуно-запальні зрушення у вигляді постішемічної запальної відповіді та синдрому системного хронічного запалення [45, 329].

Загалом роль запалення в ґенезі втоми базується на цілому ряді клінічних феноменів. Втома є спільним симптомом у пацієнтів з різноманітними хронічними імуно-запальними захворюваннями [28, 137, 143, 175, 229, 256]. Втома – облігатний стан при інфекційній патології [83, 84, 144]. Призначення прозапальних цитокінів здоровим індивідуумам супроводжується відчуттям втоми [303]. Модуляція запальних процесів за допомогою агоністів цитокінів супроводжується зменшенням відчуття втоми [43, 61, 208, 231, 291, 307].

Імуно-запальні процеси як локального церебрального, так і системного характеру супроводжуються цитокін-індукованою “хворобливою поведінкою”, що включає, поряд з відчуттям втоми, зниження рухової активності, сонливість, порушення когнітивної сфери, апатію, ангедонію, уникнення соціальної активності, зниження апетиту тощо [236].

При пошкодженні тканини мозку як ішемічного, так геморагічного ґенезу, з некротизованих клітин вивільняються молекулярні паттерни, що асоційовані з небезпекою (DAMP). DAMP розпізнаються TLR на поверхні мікроглії [167]. Зв’язування DAMP з TLR ініціює NF-κB сигнальний каскад з індукцією синтезу ІЛ-1β резидентними імунними клітинами мозку та імунними клітинами, що рекрутуються з крові [344, 345]. ІЛ-1β синтезується у вигляді прекурсора, який модифікується за допомогою інфламасом (внутрішньоклітинний протеїновий комплекс) NLRP3 до зрілого ІЛ-1β [140]. ІЛ-1β секретується в екстрацелюлярний простір, захоплюється рецепторами ІЛ-1 сусідніх клітин, що індукує подальший синтез ІЛ-1β, а також синтез інших прозапальних цитокінів, хемокінів, протеаз [219, 262, 265]. Пошкодження гемато-енцефалічного бар’єру з вивільненням прозапальних субстанцій супроводжується міграцією циркулюючих моноцитів, нейтрофілів та Т-лімфоцитів до місця ураження [277]. Інфільтровані в ділянку церебрального пошкодження лейкоцити додатково продукують прозапальні речовини, які через паракринні та аутокринні механізми, в свою чергу, посилюють локальне запалення та церебральне пошкодження [277]. Одночасно з постішемічним церебральним запаленням в організмі відбуваються системні імунологічні зміни, в тому числі і в периферичній крові [57], зокрема у вигляді значного підвищення рівнів циркулюючих маркерів запалення (ІЛ-1β, ІЛ-6, С-РП тощо) [349]. Важливо, що імуно-запальні реакції на периферії через різноманітні шляхи комунікації стимулюють в подальшому запальні процеси в головному мозку [38].

Дотепер дані літератури щодо ролі запальних процесів в етіопатогенезі ПІВ є доволі обмеженими.

В роботі Ormstad H. зі співавторами із залученням 45 пацієнтів вивчалися асоціації між станом маркерів системного запалення протягом перших трьох діб від початку інсульту та характеристиками ПІВ (за шкалою FSS) під час госпіталізації, а потім через 6, 12 та 18 місяців після інсульту. Знайдені прямі кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-1β крові та інтенсивністю ПІВ через 6 місяців (r=0,37, p=0,015), негативні кореляційні зв'язки між рівнями протизапальних цитокінів ІЛ-1ra, ІЛ-9 та значеннями ПІВ через 12 місяців (відповідно, r=-0,38 (p=0,012) та r=-0,36 (p=0,019)). Разом з тим, не було знайдено будь-яких кореляцій між концентрацією інших прозапальних субстанцій (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-18, інтерферону-γ, фактору некрозу пухлини-α (ФНП-α), С-РП) та значеннями ПІВ під час усіх спостережень [236].

При обстеженні 28 пацієнтів протягом перших трьох місяців після ішемічних та геморагічних інсультів не спостерігалося будь-яких закономірностей між рівнями С-РП крові та характеристиками ПІВ (за шкалою FAS). Однак при подальшому аналізі, після виключення пацієнтів з доінсультною втомою, тривожними та депресивними розладами (за шкалою HADS), у пацієнтів з ПІВ рівні С-РП крові були достовірно вищими (p=0,025) [210].

У 65 пацієнтів протягом року, в певні часові точки (через 1, 6 та 12 місяців після інсульту), одночасно визначалися ПІВ (за шкалою FAS) та рівень С-РП крові. Через 6 місяців фіксувався достовірний кореляційний зв'язок між рівнем С-РП в крові та інтенсивністю ПІВ (r=0,27, 95% ДІ 0,03-0,48), тоді як через 1 місяць та через 12 місяців подібних закономірностей не спостерігалося [341].

Підвищені рівні С-РП та молекули адгезії судинних клітин-1 в крові у 39 пацієнтів з ішемічними інсультами, після врахування клінічної вираженості інсульту та часу дослідження (1, 3 та 12 місяців після інсульту), незалежно від інших факторів, достовірно асоціювалися зі збільшеним ризиком ПІВ (згідно шкали FAS). Натомість, концентрації таких прозапальних субстанцій як ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП-α, антагоністу рецептора ІЛ-1, амфотерину, молекули міжклітинної

адгезії-1, фракталкіну крові не мали жодних достовірних асоціацій з характеристиками ПІВ [47].

У 120 пацієнтів через 1 місяць після інсульту підвищений рівень С-РП крові достовірно (p=0,027) асоціювався зі збільшеним ризиком ПІВ (за шкалою FAS), причому прослідковувалась пряма достовірна кореляція між показниками С-РП крові та інтенсивністю ПІВ [25].

Серед Т-хелперів, що інфільтрують місце пошкодження мозку при інсульті, Т-хелпери сімнадцятого типу продукують прозапальні цитокіни [289] та приймають активну участь в прозапальних реакціях [187, 335], тоді як Т-хелпери третього типу синтезують протизапальні цитокіни [196] та мають імуносупресивні ефекти [32]. Через 3 та більше місяців після інсульту ступінь вираженості ПІВ (згідно опитувальника Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions) прямо корелював з співвідношенням «Т-хелпери сімнадцятого типу/Т-хелпери третього типу» в периферичній крові [199].

Досі немає єдиної концепції того, через які саме механізми прозапальні реакції викликають відчуття втоми.

Прозапальні цитокіни негативно впливають на стан моноамінергічних нейротрансмітерних систем через порушення процесів синтезу, накопичення в мікровезикулах, вивільнення та зворотного захоплення в синаптичній щілині серотоніну та дофаміну [81, 82, 141].

Прозапальні субстанції активують індоламін 2,3 діоксигеназу (фермент, що ініціює окислювальну деградацію L-триптофану за кінуреніновим шляхом) зі зменшенням біодоступності триптофану для біосинтезу серотоніну [86, 232]. Зокрема Ormstad H. зі співавторами на когорті з 45 пацієнтів виявили, що зменшення триптофанового індексу сироватки крові (маркера доступності триптофану для синтезу серотоніну) протягом перших трьох діб асоціюється зі збільшеним ризиком ПІВ (згідно шкали FSS) через 12 місяців, а збільшення рівня кінуренінової кислоти в сироватці крові (маркера метаболізму триптофану за

кінуреніновим шляхом) в той же час після інсульту– з підвищеним ризиком ПІВ через 18 місяців [238].

Прозапальні медіатори стимулюють активність ферменту гуанозин-3-фосфат циклогідролази, що приймає участь в синтезі неоптерину з тетрагідробіоптерину, а останній є ессенціальним кофактором в біосинтезі дофаміну та серотоніну [64, 220].

Запалення викликає оксидантний стрес, що супроводжується процесами нейродегенерації допамінергічних нейронів мезостріарного та мезолімбічного трактів [148].

Активація мікроглії мозку при запаленні збільшує чутливість допамінергічних систем до різноманітних нейротоксичних субстанцій [88, 148].

Однак, разом з тим, беручи до уваги неефективність селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну в лікуванні ПІВ [72, 165], існують обґрунтовані сумніви щодо прямої участі серотонінергічних систем в ґенезі ПІВ.

Запалення супроводжується значними змінами метаболізму глютамату [122, 211, 315], зокрема, прозапальні цитокіни послаблюють кліренс астроглією позаклітинного глютамату та порушують глютаматну трансмісію [263]. В невеликому дослідженні знайдено, що рівень глютамату в плазмі крові корелював з інтенсивністю ПІВ через 6 місяців після ТІА та «малих» інсультів [293].

В останні роки все більше уваги приділяється генному поліморфізму в етіопатогенетичних аспектах втоми. В систематичному огляді, присвяченому цій проблематиці, підкреслюється, що незалежно від нозологічної приналежності існують певні стійкі асоціації між характеристиками втоми та певними ОНП генів, що кодують різноманітні субстанції імуно-запальних реакцій (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6 тощо) [324].

Нещодавно було виявлено, що певні ОНП генів, які приймають участь в імуно-запальних реакціях, також асоціюються і з клінічними особливостями ПІВ.

В дослідженні Becker K. зі співавторами із залученням 39 пацієнтів було показано, що С-алель промоутерної ділянки антагоністу рецептора ІЛ-1 (ОНП 828

цитозин (С) / тимін (Т); rs4251961) має достовірні асоціації з підвищеними показниками інтенсивності ПІВ (за шкалою FAS) протягом першого року після ішемічних інсультів [48]. С-алель ОНП 828 С/Т гену антагоністу рецептора ІЛ-1 асоціюється зі зниженим рівнем антагоністу рецептора ІЛ-1 та підвищеними рівнями прозапальних субстанцій (ІЛ-1β та С-РП) [254, 259].

TLR – клас паттерн-розпізнавальних сигнальних рецепторів, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів та активують клітинну імунну відповідь, і таким чином відіграють ключову роль у вродженому імунітеті [294], у взаємодіях між імунною та нервовою системами [260]. У людини існують 10 типів TLR, кожен з яких зв'язується з специфічними лігандами.

TLR4 експресуються на цитоплазматичній мембрані лейкоцитів, а в центральній нервовій системі – на мембранах мікроглії та астроцитів [65, 188, 327]. TLR4 представляють собою трансмембранні одноланцюгові сигнальні рецепторні білки, позаклітинна частина яких зв'язується з лігандами, а внутрішньоклітинна частина відповідає за реалізацію сигнальних механізмів до ядра клітини.

При ушкодженні тканини мозку (в тому числі і при інсультах) вивільняються різноманітні DAMP (білки теплового шоку, пероксиродоксини, амфотерин тощо) [275, 327]. DAMP в якості ендогенних лігандів взаємодіють з TLR4 та активують ядерний транскрипційний фактор *кВ*. Останній ж взаємодіє з промоутерними ділянками певних генів та стимулює їх транскрипцію – генів, які кодують субстанції імунного запалення, оксидантного стресу, апоптозу: цитокіни, хемокіни, молекули адгезії, білки гострої фази, матриксні металопептидази-9 тощо [115, 119, 132, 168, 276].

Ген TLR4 розташовується на короткому плечі дев'ятої хромосоми. Натепер описано біля 20 варіантів ОНП гену TLR4 [120], два з яких мають загальнопопуляційну частоту більше 5%: 896 аденозин (А) / гуанін (G) (аспартат (Asp) 299 гліцин (Gly); rs4986790) та 1196C/T (тирозин (Thr) 399 ізолейцин (Ile); rs4986791) [119]. У європейців мінорні алелі ОНП 896A/G та 1196C/T гену TLR4 у

переважній кількості випадків є ко-сегрегаційними (успадковуються спільно) [119, 120]. Мінорний варіант ОНП 896A/G гену TLR4 є заміною аденозину на гуанін у положенні 896 екзону 3, а мінорний варіант ОНП 1196C/T гену TLR4 – заміною цитозину на тимін у положенні 1196 екзону 3. Відповідні мінорні варіанти супроводжуються заміною аспартата на гліцин в 299 позиції (Asp299Gly) та заміною тирозину на ізолейцин в 399 позиції (Thr399Ile) екстрацелюлярного домену TLR4 [69].

ОНП 896A/G та ОНП 1196C/T гену TLR4 асоціюються зі зниженням розпізнавання відповідних лігандів TLR4 та порушенням проведення сигналу від активованого TLR4 всередину клітини, що, у кінцевому результаті, веде до модифікації імунних та запальних реакцій [40, 120].

Дотепер існують поодинокі дослідження щодо асоціацій між ОНП 896A/G, ОНП 1196C/T гену TLR4 та клінічними особливостями інсультів.

Wienstein J. зі співавторами при обстеженні 113 пацієнтів з ішемічними інсультами виявили гетерозиготний гаплотип TLR4 Asp299Gly/TLR4 Thr399Ile в десяти спостереженнях (8,8%), серед яких у восьми пацієнтів (7,1%) фіксувався гетерозиготний стан обох алелей. Фактичні розподіли ОНП 1196C/T та ОНП 896A/G гену TLR4 не відхилялися від рівноваги Харді-Вайнберга. Особливості гаплотипу TLR4 Asp299Gly/TLR4 Thr399Ile не асоціювалися ні з важкістю ішемічного інсульту (згідно шкали NIHSS), ні з розмірами вогнища інфаркту (за даними нейровізуалізації). Разом з тим, пацієнти з гетерозиготним гаплотипом TLR4 Asp299Gly/TLR4 Thr399Ile, навіть після врахування важкості інсульту, мали достовірно вищі рівні лейкоцитів периферичної крові через 3 та 7 діб та достовірно вищі показники С-РП крові через 3 місяця після інсульту. Крім того, гетерозиготний гаплотип TLR4 Asp299Gly/TLR4 Thr399Ile, після врахування важкості інсульту та віку пацієнтів, асоціювався з достовірно підвищеним ризиком «важкого» функціонального дефекту (МШР>2) через 3 місяця після розвитку захворювання ($p=0,01$) [328].

В популяції Забайкальського краю Російської Федерації у 128 пацієнтів з інсультами відмічалося достовірно частіше носійство А алелю ОНП 896A/G гену TLR4, порівняно з контрольною групою (113 осіб) – 0,79 проти 0,69. Фактичний розподіл генотипів ОНП 896A/G гену TLR4 у пацієнтів з інсультами достовірно відхилявся від рівноваги Харді-Вайнберга (хі-квадрат ($\chi 2$)=25,6, $p<0,001$), переважно за рахунок гетерозиготності. Крім того, алель G асоціювався з достовірно підвищеними рівнями ІЛ-1β, а алель А – з достовірно підвищеними рівнями ІЛ-6 крові в гострому періоді інсульту [24].

Тільки в одній роботі досліджувалися асоціації між гаплотипом TLR4 Asp299Gly / TLR4 Thr399Ile та клінічними особливостями ПІВ: у 39 пацієнтів вираженість ПІВ (за шкалою FAS) протягом першого року після ішемічних інсультів достовірно асоціювалась з наявністю мінорних алелів [48].

Також в якості факторів ризику ПІВ розглядаються і особливості ураження головного мозку. В широкому сенсі центральні механізми втоми можуть ґрунтуватися на гіпотезі, що при різноманітних ураженнях головного мозку для компенсації певних порушених когнітивних функцій (увага, швидкість обробки інформації тощо) йому необхідно інтенсивніше функціонувати ніж зазвичай, з більшими енергозатратами, що супроводжується відчуттям втоми [49, 161, 350, 351].

На користь центральних механізмів ПІВ свідчить той факт, що навіть у пацієнтів з ТІА розповсюдженість втоми значно вища, ніж у загальній популяції [142]. Крім того, у пацієнтів з “малим” інсультом (за шкалою NIHSS ≤3) та з вогнищем ураження за даними нейровізуалізації, навіть після врахування рівня тривоги, депресії, лабораторних показників та характеристик фармакотерапії, відносний ризик розвитку ПІВ через 6 місяців був достовірно збільшений в 3,14 разів (95% ДІ, 1,51-6,57), порівняно з пацієнтами, що мали ТІА [334].

Існує гіпотеза, що ПІВ є наслідком порушення коркової збудливості.

Втома асоціюється з дисфункцією стріато-таламо-фронтальних нейрональних ланцюгів, що веде до зниження збудливості первинної моторної

кори через порушення моторної фасилітації та сенситизації протилежних (інгібуючих) ефектів в корі острівцевої частки та задньої частини поясної звивини [177, 178, 295]. За даними функціональної МРТ в стані спокою, функціональна коннективність між дорсолатеральною префронтальною корою та хвостатим ядром виступала в ролі предиктора наявності (відсутності) клінічних ефектів модафінілу у пацієнтів з ПІВ (згідно MFI-20) [319].

За даними транскраніальної магнітної стимуляції у пацієнтів після інсульту з мінімальним неврологічним та функціональним дефіцитом ПІВ (за шкалою FSS) асоціювалася з достовірним підвищенням моторного порогу кортикоспинального шляху [179].

За даними функціональної МРТ в стані спокою та транскраніальної магнітної стимуляції у пацієнтів з ПІВ (за шкалою FSS) зафіксовані зміни в ефективній коннективності між первинними моторними ділянками обох півкуль головного мозку, яка приймає участь в регуляції кортико-моторної збудливості [235].

Існує гіпотеза, що втома пов'язана з порушеннями функціональної інтеграції лімбічної системи та базальних гангліїв, що веде до порушення самомотивації, здатності тривало підтримувати увагу і, як наслідок, розвитку відчуття втоми [66, 67].

На користь центрального походження ПІВ є також і той факт, що ПІВ, залежно від локалізації ураження, може патогенетично відрізнятися. За даними нейровізуалізації у пацієнтів з підкорковими інсультами спостерігалася тенденція до більш вираженої фізичної втоми, а у пацієнтів з ураженням кори мозку – до більш вираженої когнітивної втоми (згідно опитувальника Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions) [152]. Прийом модафінілу (аналептик та психостимулятор для лікування нарколепсії і патологічної сонливості) знижував вираженість ПІВ у пацієнтів зі стовбуровими та діенцефальними інсультами (за посередництвом висхідної активуючої ретикулярної формації), але не виявляв ефектів при кортикальних інсультах [58]. Втома також може бути результатом роз'єднання

зв'язків між острівцевою часткою, лобною долею та корою передньої поясної звивини — структур, що асоціюються з вольовими актами та свідомою моторною поведінкою [207].

ПІВ може виникати внаслідок ураження висхідної активуючої ретикулярної формації стовбуру мозку через порушення процесів уваги, зниження швидкості психічних процесів, зниження рухової активності [286].

Таким чином, до теперішнього часу в літературі існують досить суперечливі дані щодо взаємовідносин між широким різноманіттям окремих факторів та клінічними особливостями ПІВ. Не вивчені асоціації між окремими факторами та клінічними особливостями ПІВ після інсультів та ТІА. Тож ця проблема потребує подальшого вивчення та деталізації.

1.4. Фактори, що асоціюються з ПІВ в різні терміни після ГПМК

Згідно концепції про часову гетерогенність ПІВ, в різні постінсультні терміни вона має відмінні етіопатогенетичні основи [343].

Аналіз факторів ризику ПІВ (згідно опитувальника Checklist Individual Strength) у 108 пацієнтів через 2 та 18 місяців після інсульту виявив, що інфратенторіальні інсульти асоціювалися з ПІВ тільки через 2 місяці, тоді як рівень депресії та тривоги асоціювалися з ПІВ в обох часових точках [284].

Через 6 місяців після «малих» інсультів інтенсивність ПІВ (згідно опитувальника Fatigue Assessment Inventory) прямо і достовірно корелювала з клінічною важкістю інсульту (згідно шкали NIHSS) та ступенем функціонального дефекту (згідно МШР), тоді як через 1 рік — з порушеннями мови. Натомість, депресивні та тривожні розлади (згідно Hamilton Depression Rating Scale) корелювали з вираженістю ПІВ під час обох обстежень [253].

Депресивні розлади асоціюються з достовірним збільшенням ризику ПІВ в різні терміни після інсультів: в 2,39 разів (95% ДІ, 1,02-5,58) в гострому періоді інсульту [323], в 4,47 разів (95% ДІ, 2,01-9,93) через 4-6 тижнів після інсульту [198], в 1,31 рази (95% ДІ, 1,17-1,47) через 3 місяці після інсульту [112].

Депресивні розлади достовірно збільшують в 1,22 рази (95% ДІ, 1,07-1,38) ризик персистування ПІВ протягом наступного року [296].

На основі гетерогенності факторів, що асоціюються з ризиком ПІВ в різні постінсультні періоди, Wu S. зі співавторами зробили узагальнення, що безпосереднє ураження мозкової паренхіми та певні біологічні чинники (зокрема, постішемічні запальні реакції) є відповідальними, переважно, за розвиток "ранньої" ПІВ, тоді як психосоціальні та поведінкові чинники є актуальними у виникненні ПІВ, незалежно від часу після інсульту, а також відіграють значну роль у хронізації ПІВ [343].

У світлі еволюційної концепції ПІВ, Chen K. зі співавторами провели два послідовних обстеження 128 пацієнтів: протягом перших шести місяців після інсульту та повторно ще через 6 місяців. Під час першого обстеження інтенсивність ПІВ (згідно опитувальника Functional Assesment of Chronic Illness Therapy) достовірно корелювала з важкістю інсульту (згідно шкали NIHSS), ступенем постінсультного функціонального дефекту (згідно МШР) та локалізацією інфарктів у вертебро-базилярній системі. Під час другого обстеження жіноча стать, тривалість постінсультного періоду, прийом антиконвульсантів, наявність АГ та синдрому обструктивного сонного апное мали прямі достовірні кореляції зі ступенем вираженості ПІВ. Депресивні ж розлади достовірно асоціювалися з показниками інтенсивності ПІВ під час обох спостережень. Після діхотомізації ступеня вираженості ПІВ, ймовірність розвитку умовно «інтенсивної» ПІВ достовірно асоціювалася: при першому обстеженні – з показниками шкали NIHSS – 1,267 (95% ДІ 1,041-1,542), з показниками шкали МШР – 1,467 (95% ДІ 1,018-2,112) та з депресивними розладами – 5,623 (95% ДІ 2,113-14,968); при другому обстеженні – з синдромом обструктивного сонного апное – 5,055 (95% ДІ 1,246-20,507) та з депресивними розладами – 2,394 (95% ДІ 1,084-10,633) [68].

В дослідженні пацієнтів ганської популяції виявлено, що під час стаціонарного лікування гострого інсульту наявність ЦД, незалежно від інших

факторів, достовірно збільшувала ризик ПІВ (згідно шкали FSS) в 15,12 разів (95% ДІ, 1,70-134,30), тоді як через 9 місяців після інсульту зовсім інші фактори незалежно та достовірно асоціювались з підвищеним ризиком ПІВ: вік старше 65 років – 7,02 (95% ДІ, 1,16-42,52), жіноча стать – 8,52 (95% ДІ, 1,23-59,16) та депресивні розлади – 8,86 (95% ДІ, 1,19-65,88) [267].

Таким чином, в окремі постінсультні часові проміжки відмінні фактори мають достовірні асоціації з особливостями клінічного перебігу ПІВ. Цей феномен є непрямим доказом того, що ПІВ – динамічне явище, що, залежно від постінсультного терміну, має гетерогенні патогенетичні основи та, відповідно, вимагає розробки диференційованих підходів до корекції окремих часових паттернів ПІВ.

1.5. Сучасний стан проблеми менеджменту ПІВ

Передусім необхідно наголосити, що до теперішнього часу проведена відносно мала кількість досліджень, присвячених менеджменту ПІВ.

Ogden J. зі співавторами в рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні із залученням 31 пацієнта жіночої статі виявили ефективність тирилазаду мезилата (нейропротекторної субстанції) в корекції ПІВ через 3 місяця після субарахноїдального крововиливу [233].

В рандомізованому подвійному сліпому дослідженні із залученням 6 пацієнтів прийом активної субстанції OSU61613 (комплексний агоніст допамінових D2 та серотонінових рецепторів) протягом чотирьох тижнів показав свою ефективність в корекції ПІВ у постінсультних пацієнтів з психічною втомою (згідно опитувальника Mental Fatigue Scale) [158].

Застосування вітамінів може бути ефективним в корекції ПІВ, хоча ці дані отримані в дослідженнях, дизайн яких не дозволяє зробити чіткі висновки. У відкритому рандомізованому дослідженні з залученням 30 пацієнтів у відновному періоді ішемічного інсульту була показана ефективність одномісячного прийому сальбутіаміну (синтетичного деривату вітаміну B_1) в дозі 200 мг двічі на день у

зменшенні якісних та кількісних характеристик ПІВ (згідно шкали MFI-20) [5].
В описанні трьох клінічних випадків виявлена ефективність високих доз вітаміну B_1 у зменшенні ПІВ (за шкалою FSS) [77]. На когорті з 35 пацієнтів через 1 рік після інсульту або пізніше показано, що прийом ідебенону (синтетичного аналогу коензиму Q_{10}) в дозі 90 мг на добу протягом шести місяців асоціювався з достовірним зменшенням показників ПІВ (згідно опитувальника Modified Fatigue Impact Scale) [3].

У 38 пацієнтів з ішемічним інсультом в басейні каротидних артерій прийом фенотропілу в гострому періоді захворювання по 100 мг двічі на день протягом 30 днів асоціювався зі зниженням інтенсивності ПІВ (згідно опитувальника самопочуття, активності та настрою) [23].

Останніми роками з'явилися обнадійливі результати щодо ефективності препарату модафініл в корекції ПІВ. Модафініл є стимулятором моноамінергічних систем, що збільшує виділення в синаптичні щілини гістаміну, норадреналіну, допаміну, орексину [133].

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване дослідження ефективності модафінілу в дозі 400 мг на добу протягом 90 діб в корекції ПІВ (за СГВ MFI-20 ≥12) у 21 пацієнта в перші 14 діб після інсульту не виявило достовірних відмінностей у показниках СГВ MFI-20 – первинної кінцевої точки, разом з тим була зафіксована достовірна різниця (p=0,02) в показниках шкали FSS – вторинної кінцевої точки дослідження [250].
В рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо контрольованому, перехресному дослідженні MIDAS із залученням 36 пацієнтів з ПІВ (сумарна кількість балів за шкалою MFI-20 ≥60) через 3 місяця або пізніше після інсульту (середній термін – 9 місяців) вивчалися ефекти шеститижневого прийому модафінілу в дозі 200 мг на добу. Середній показник шкали MFI-20 у пацієнтів дорівнював 72±8,7. Прийом модафінілу, в порівнянні з групою плацебо, асоціювався з достовірним зменшенням загальної середньої кількості балів шкали MFI-20 на 7,38 (95% ДІ, -21,76 – -2,99), а також з достовірними зниженнями

середньої суми балів кожної з субшкал MFI-20: СГВ – на 4,10 (95% ДІ, -5,06 – - 3,14), СФВ – на 3,63 (95% ДІ, -4,71 – - 2,55), субшкали психічної втоми (СПВ) – на 2,86 (95% ДІ, -3,68 – - 2,03), субшкали мотиваційної втоми (СМВ) – на 2,96 (95% ДІ, -4,02 – - 1,90) та субшкали зниженої активності (СЗА) – на 3,82 (95% ДІ, -5,22 – - 2,42). Крім того, прийом модафінілу, в порівнянні з групою плацебо, асоціювався з достовірним зменшенням середньої суми балів шкали FSS на 6,31 (95% ДІ, -10,69 – -1,92) та зі значним покращенням показників якості життя пацієнтів [53]. Слід зазначити, що в рамках дослідження MIDAS у 28 пацієнтів була проведена функціональна МРТ в стані спокою, згідно якої клінічні ефекти модафінілу супроводжувалися зміною функціональної коннективності таламічних, лобно-тім'яних, сомато-сенсорних та мезолімбічних ділянок головного мозку [318].

Закінчуючи аналіз фармакологічних методів корекції ПІВ, необхідно наголосити, що селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну не виявили ефективності в корекції ПІВ. В рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо контрольованому дослідженні із залученням 83 пацієнтів в пізні постінсультні терміни (в середньому, через 14 місяців після розвитку захворювання) прийом флуоксетину в дозі 20 мг на добу протягом трьох та шести місяців не змінював показники ПІВ (за шкалою FSS) [72]. В дослідженні із залученням 60 пацієнтів протягом першого року після інсульту виявлено, що тримісячний прийом дулоксетину (60-120 мг на добу), циталопраму (20-40 мг на добу) або сертраліну (50-200 мг на добу) не впливав на показники ПІВ (згідно шкали FSS) [165].

Декілька досліджень були присвячені нефармакологічним методам менеджменту ПІВ.

Johansson B. зі співавторами досліджували ефекти впливу методики зниження стресу на основі усвідомленості на стан ПІВ у 16 пацієнтів (згідно спеціальної шкали самооцінки психічної втоми). Методика зниження стресу на основі усвідомленості представляє собою групову програму самодопомоги для

зниження фізичного і психологічного стресу, що дозволяє пацієнту справлятися з симптомами захворювання, покращити загальне самопочуття та якість життя. Курс лікування тривав 8 тижнів і складався з восьми щоденних 2,5 годинних групових занять, одного дня усамітнення і сорока п’яти хвилинних самостійних занять в домашніх умовах 6 днів на тиждень. Автори виявили статистично достовірний позитивний вплив даної техніки на вираженість психічної втоми після інсульту [157].

В дослідженні COGART вивчалась ефективність комбінації дванадцяти тижневої спеціальної когнітивно-поведінкової терапії (з метою зміни поведінкових паттернів для вміння регулювати симптоми втоми) та ступінчастого фізичного тренування (з метою покращення загального фізичного стану та стану серцево-судинної системи) в корекції ПІВ (згідно субшкали втоми опитувальника Checklist Individual Strength та опитувальника Fatigue Self-Observation List) через 4 місяця та пізніше після інсульту [347]. Програма COGART складалася з дванадцяти щотижневих двогодинних сеансів когнітивно-поведінкової терапії та двадцяти чотирьох сеансів ступінчатого фізичного тренування (ходьба на тредмілі, силові вправи, домашні завдання). В контрольній групі пацієнтів застосовувалася тільки когнітивно-поведінкова терапія. По закінченню дванадцяти тижневого періоду в обох групах пацієнтів відмічалось значиме зменшення інтенсивності ПІВ (згідно обох опитувальників), однак в групі комбінованого лікування воно були більш вираженим [347].

Hofer H. зі співавторами провели відкрите неконтрольоване пілотне дослідження (із залученням восьми пацієнтів у відновному періоді інсульту) ефективності спеціальної комплексної програми корекції ПІВ, яка включала в себе ідентифікацію факторів, пов’язаних з ПІВ та навчання пацієнтів правилам регуляції і управління проявами ПІВ. Після закінчення курсу лікування спостерігалося значне зменшення психічної втоми (згідно спеціальної шкали самооцінки психічної втоми) [150].

Clarke A. зі співавторами провели рандомізоване дослідження ефективності навчальних програм в корекції ПІВ. Усі пацієнти були поділені на групу загального навчання про інсульт та групу навчання про інсульт і основи ПІВ. Після тримісячного навчального курсу вираженість ПІВ (за шкалою FSS) була нижчою в групі пацієнтів, яким надавалась інформація про ПІВ, однак ці відмінності не сягали статистичної значимості [76].

Wu S. зі співавторами був проведений мета-аналіз результатів дванадцяти досліджень (із залученням 703 пацієнтів) щодо лікування ПІВ (без включення досліджень, присвячених профілактиці ПІВ). З восьми робіт, первинною метою яких була корекція ПІВ, шість містили дані, що придатні для мета-аналізу і включали вивчення ефективності п’яти фармакологічних препаратів (флуоксетину, енеріону, субстанції OSU616113, цитиколіну та комбінації китайських трав) та двох нефармакологічних методів лікування ПІВ (техніки зниження стресу на основі усвідомленості та спеціальної навчальної програми). За результатами мета-аналізу зафіксовано незначне зменшення вираженості ПІВ у пацієнтів основної групи, порівняно з контрольною – стандартизована різниця середніх – 1,07 (95% ДІ, -1,93 – -0,21) з вираженою гетерогенністю у величині ефекту між дослідженнями (I^2=87%). В чотирьох інших дослідженнях, в яких корекція ПІВ розглядалась в якості вторинних цілей (застосування тирилазаду мезилата, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, методики аутокорекції, постійного позитивного тиску у дихальних шляхах при сонному апное), не зафіксовано жодних позитивних результатів. Загальний висновок мета-аналізу: на теперішній час немає достатніх доказів ефективності будь-якого метода лікування ПІВ [342].

Проте йде постійний пошук ефективних методів корекції ПІВ. Зокрема, в світлі етіопатогенетичної гетерогенності ПІВ, досить обнадійливою є стратегія корекції ПІВ залежно від термінів її виникнення.

Якщо виходити з того факту, що імунна дизрегуляція є фактором ризику ПІВ, корекція імуно-запальних реакцій в гострому періоді інсультів може бути

ефективною стратегією в менеджменті ПІВ [47]. Беручи до уваги результати досліджень, в яких показано зниження втоми у пацієнтів з розсіяним склерозом при прийомі АСК в добовій дозі 500 мг або більше [272, 331], а також той факт, що АСК призначається переважній більшості пацієнтів з ішемічними інсультами та ТІА (за виключенням тих випадків, коли є потреба у прийомі антикоагулянтів), на думку Becker K. зі співавторами доцільним було б вивчення ефективності АСК (на основі її протизапальних властивостей) як засобу корекції ПІВ, але у вищих дозах, ніж для вторинної профілактики інсультів [47]. АСК виявляє саме протизапальні властивості у дозах, вищих за ті, що використовуються для досягнення антиагрегантних ефектів [126]. Двотижневий прийом пацієнтами з метаболічним синдромом АСК в дозі 300 мг на добу асоціювався із значно вираженішим зниженням рівнів ІЛ-6 в сироватці крові, порівняно з пацієнтами, що приймали АСК в добовій дозі 100 мг [128]. Шеститижневий прийом АСК в добовій дозі 300 мг пацієнтами з ІХС супроводжувався значним зниженням рівнів прозапальних субстанцій (С-РП, ІЛ-1β, ІЛ-6) в сироватці крові [154].

Виходячи з концепції етіопатогенетичної гетерогенності ПІВ і з того факту, що ПІВ тісно переплітається зі станом психо-емоційної сфери, а також беручи до уваги неефективність серотонінергічних впливів в корекції ПІВ [72, 165], необхідно проводити подальший пошук препаратів, які б поряд з нормалізацією психо-емоційних характеристик, також мали б і значимі впливи на ПІВ. Потенційно ефективною групою препаратів з подібними властивостями можуть бути психостимулюючі та ноотропні засоби.

Одним з ефективних сучасних представників групи психостимулюючих та ноотропних засобів є гідрохлорид амінофенилмасляної кислоти (похідне фенілетиламіну та гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК)) – денний транквілізатор з ноотропними властивостями, що має ГАМК-ергічні (агоніст $ГАМК_В$ рецепторів) та помірні дофамінергічні ефекти, виявляє антиагрегантну та антиоксидантну дії. Гідрохлорид амінофенилмасляної кислоти зменшує відчуття напруженості, неспокою, тривоги, страху, нормалізує сон, поліпшує фізичну та

розумову діяльність [22, 186]. Серед показань до застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти, в розрізі проблематики втоми, можна виділити зниження інтелектуальної та емоційної активності, порушення пам'яті та концентрації уваги.

Натепер існує тільки одне повідомлення про ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в корекції втоми. У пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією призначення гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в дозі 500 мг двічі на добу протягом шести тижнів достовірно знижувало показники кожної з субшкал MFI-20, знижувало рівень тривоги за шкалою HADS та покращувало більшість показників шкали оцінки якості сну Leeds [4].

Тому доцільним є вивчення ефективності гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти у випадках, коли в етіопатогенезі ПІВ відіграють значну роль емоційно-поведінкові розлади.

На сьогодні тільки в декількох міжнародних керівництвах з ведення постінсультних пацієнтів приділяється увага питанням менеджменту ПІВ.

Американською асоціацією серця/Американською асоціацією інсульту, в керівництві щодо фізичної активності після інсульту, наголошується, що у випадках наявності ПІВ, остання може посилюватися малорухомим способом життя і, відповідно, рекомендується регулярна фізична активність для зменшення вираженості ПІВ [52]. В керівництві ж стосовно реабілітації та відновлення після інсульту рекомендуються регулярні аеробні вправи з метою зменшення ПІВ [333].

Натепер принципи менеджменту ПІВ найбільш повно висвітлені в Оновлених Канадських найкращих практичних рекомендаціях для менеджменту постінсульних емоційних розладів, когнітивних розладів та втоми [185].

До моменту виписки зі стаціонару пацієнти з інсультом, їх родичі та особи, що здійснюють догляд за пацієнтами, повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення у пацієнтів ПІВ та забезпечені загальною інформацією про феномен ПІВ (рівень доказовості (РД) В).

При завершенні стаціонарного лікування, а також при наступних медичних оглядах, пацієнти повинні бути обстежені на наявність ПІВ (РД С).

Пацієнти з ПІВ повинні бути скриновані на наявність розповсюджених супутніх захворювань і ко-морбідних патологічних станів, що піддаються корекції, а також на предмет прийому медикаментів, що асоціюються з розвитком та (або) з посиленням втоми*:* ознак депресії та інших станів, що пов'язані з настроєм; порушень сну або факторів, що знижують якість сну (наприклад, сонне апное, біль); інших розповсюджених постінсультних станів та прийому медикаментів, що посилюють прояви втоми (наприклад, системних інфекцій, інфекцій сечовивідних шляхів, дегідратації, вживання седативних препаратів, гіпотиреоїдизму тощо) (РД В) [185].

Психотерапія (когнітивно-поведінкова терапія) та техніка зниження стресу на основі усвідомленості можуть розглядатися в якості додаткової терапії у пацієнтів з ПІВ (РД В).

Рекомендується консультування пацієнтів для їх участі у запланованій фізичній активності зі збільшенням навантаження, відповідно до можливостей пацієнта, з метою покращення його фізичного стану та збільшення толерантності до фізичних навантажень (РД С).

Рекомендується консультування пацієнтів з дотримання стратегії збереження енергії шляхом оптимізації щоденної активності у високо пріоритетних напрямках діяльності та забезпечення балансу в системі “діяльність-відпочинок” (РД С).

Рекомендується інформувати пацієнтів про правила гігієни сну (РД В).

Доцільно забезпечити навчання пацієнтів, членів їх родини та осіб, що доглядають за пацієнтами, правилам тайм-менеджменту та планування оптимального балансу між активністю та періодами відпочинку (РД С).

Таким чином, сучасний стан менеджменту ПІВ не забезпечує пацієнтів методами лікування з доведеною ефективністю. Тому існує нагальна потреба у подальшому пошуку дієвих методів менеджменту ПІВ, що набуває особливої

обнадійливості в світлі часової гетерогенності ПІВ, залежно від постінсультних термінів.

1.6. Висновки розділу 1

Підсумовуючи огляд літератури, необхідно підкреслити, що ПІВ – розповсюджене ускладнення інсультів та ТІА з довготривалими негативними медико-соціальними наслідками.

ПІВ – динамічний, еволюційний процес, що може виникати в різні постінсультні терміни та мати варіабельний клінічний перебіг. Однак дотепер відсутні дослідження, присвячені характеристикам ПІВ, залежно від часу її виникнення та тривалості перебігу.

В різні постінсультні періоди у розвитку ПІВ та особливостях її подальшого перебігу приймають участь досить відмінні чинники (соціально-демографічні, психо-емоційні, нейропсихологічні, клінічні, нейровізуалізаційні, фармакологічні, біохімічні, запальні, генетичні). Тому для розробки етіопатогенетично обґрунтованих методів менеджменту ПІВ важливо з’ясувати можливі асоціації між окремими факторами та характеристиками ПІВ в різні терміни після ГПМК.

Насамкінець, спираючись на концепцію етіопатогенетичної гетерогенності ПІВ, залежно від часу її розвитку після ГПМК, є обґрунтована доцільність у вивченні ефективності диференційованого фармакологічного лікування ПІВ в різні терміни після ГПМК.

РОЗДІЛ 2
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ, МЕТОДИ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів

Всі дослідження виконані з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини в якості суб'єкта дослідження» (1964–2013 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказів Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р. Дотримання морально-біоетичних норм при проведенні досліджень засвідчив комітет з біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол № 179 від 28.01.2020 р.). У всіх пацієнтів перед початком дослідження отримана письмова добровільна інформована згода.

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

Програма дослідження за дизайном складалася з трьох етапів.

Перший етап дослідження передбачав вивчення частоти ПІВ, інтенсивності ПІВ, часу першого діагностування ПІВ та часу зникнення ПІВ протягом двох років після ГПМК. На цьому етапі також визначалися предиктори ПІВ серед соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних, фармакотерапевтичних, нейровізуалізаційних та біохімічних чинників під час окремих спостережень протягом двох років після ГПМК.

Згідно МКХ-10, ПІВ відповідає коду І69 (наслідки цереброваскулярних захворювань).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1. Ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, ТІА.

2. Письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

1. Наявність патології, яка могла б потенційно впливати на виникнення втоми (онкологічні захворювання, хвороби системи крові, декомпенсована соматична патологія, гострий інфаркт міокарду).

2. Ознаки деменції (значення шкали MMSE <24).

3. Клінічно значимі депресивні та тривожні розлади (значення підшкал тривоги та депресії шкали HADS >10).

4. Розлади мови (афазії, дизартрії), що значно обмежували спілкування з пацієнтом.

5. Порушення функції письма, що не дозволяли належно заповнювати опитувальники.

6. «Виражені» постінсультні функціональні порушення (значення МШР >3).

В дослідження включено 386 пацієнтів обох статей, віком від 46 до 79 років, що були госпіталізовані в неврологічні відділення комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» та комунального підприємства «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» з приводу ГПМК у період – 2014-2018 р.р. У 268 пацієнтів був ішемічний інсульт, у 51 пацієнта – геморагічний інсульт та у 67 пацієнтів – ТІА. Середній вік пацієнтів складав 62,0±7,5 роки (з ішемічним інсультом – 62,5±7,6 років, з геморагічним інсультом – 61,4±7,6 років, з ТІА – 60,8±6,9 років).

Рис. 2.1 демонструє відсотковий розподіл пацієнтів за статтю, які були включені в дослідження.

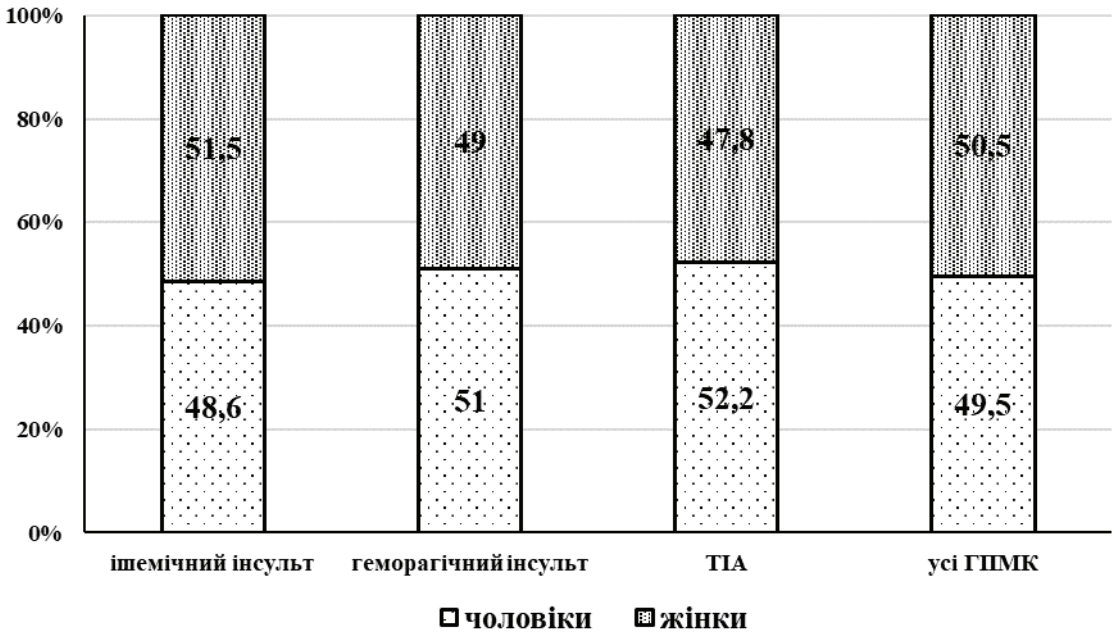


Рис. 2.1. Гендерний розподіл пацієнтів

Спостереження за пацієнтами здійснювалося протягом дворічного періоду у певні часові точки після ГПМК: в перший тиждень, через 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 та 24 місяця після ГПМК.

Діагноз ішемічного інсульту та ТІА був встановлений згідно „Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)” [26], а діагноз геморагічного інсульту – згідно «Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (Внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)" [27].

У стаціонарі пацієнтам проводилось обстеження та лікування, а після виписки з лікарні – вторинна профілактика ГПМК та реабілітаційні заходи, згідно „Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)” [26] та «Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної

допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (Внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)" [27].

В якості контролю було відібрано 88 здорових осіб (41 чоловік та 47 жінок, віком від 36 до 73 років).

Другий етап дослідження включав визначення стану маркерів системного запалення в певні часові точки після ГПМК у 10 пацієнтів без ПІВ та у 54 пацієнтів з ПІВ (за шкалою FAS), а також дослідження 896A/G ОНП гену TLR4 у 43 пацієнтів без ПІВ та у 77 пацієнтів з ПІВ (за шкалою FAS). Використання на цьому етапі шкали FAS пояснюється тим, що саме ця шкала втоми давала можливість сформувати необхідні групи пацієнтів з окремими типами ПІВ.

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

При плануванні мінімальних розмірів вибіркових досліджень виходили з наступних параметрів: помилка I роду (рівень значущості) – 5%; помилка другого роду – 20% (відповідає статистичній потужності – 80%); 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%.

Для дослідження ефективності прийому АСК в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців після ГПМК на клінічні характеристики ПІВ було сформовано групу з 15 пацієнтів з ішемічним інсультом та ТІА некардіоемболічного генезу, згідно критеріїв TOAST [29] (12 з ішемічним інсультом, 3 – з ТІА; 9 чоловіків та 6 жінок, віком від 53 до 77 років), які мали ПІВ, згідно шкали FAS та СГВ MFI-20. Після виключення геморагічного інсульту за допомогою нейровізуалізації, в перші 48 годин від початку захворювання призначалася АСК в дозі 300 мг на добу протягом трьох місяців, після чого пацієнти приймали АСК в дозі 75-100 мг на добу протягом всього наступного періоду спостереження.

Для дослідження ефективності прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти на клінічні характеристики ПІВ було сформовано наступні групи пацієнтів, які мали ПІВ, згідно СГВ MFI-20:

- 15 пацієнтів (11 з ішемічним інсультом, 3 – з інсультом та 1 – з ТІА; 8 чоловіків та 7 жінок, віком від 51 до 71 року), у яких ПІВ вперше діагностувалася в перший тиждень після ГПМК і була присутня через 3 місяця після розвитку захворювання. Пацієнти розпочинали прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти всередину в дозі 250 мг тричі на добу (ранок-обід-вечір) через 3 місяця після ГПМК. Курс прийому препарату становив шість тижнів;

- 14 пацієнтів з ішемічним інсультом (4 чоловіка та 10 жінок, віком від 48 до 68 років), у яких ПІВ вперше діагностувалася через 3 місяця (12 пацієнтів) або через 6 місяців (2 пацієнти) після ГПМК. Пацієнти розпочинали прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в дозі 250 мг тричі на добу (ранок-обід-вечір) всередину, починаючи з моменту першого діагностування ПІВ (через 3 або через 6 місяців після ГПМК). Курс прийому препарату становив шість тижнів.

2.2. Характеристика методів дослідження

2.2.1. Клінічні дослідження

Соціально-демографічні дані збиралися безпосередньо при контакті з пацієнтами та їх родичами з використанням структурованого опитувальника, а також за допомогою історій хвороби пацієнтів.

Визначалися вік, стать, родинний стан (одруженість/самотність), рівень освіти (вища/невища), працевлаштованість пацієнтів на момент виникнення ГПМК. За показником тютюнопаління пацієнтів умовно поділяли на «некурців» (хто не палив, щонайменше, 1 рік перед ГПМК) та «курців» (хто палив регулярно на протязі останнього року до розвитку ГПМК). За рівнем споживання алкоголю пацієнти були поділені на тих, хто взагалі не вживав або «помірно» вживав алкогольні напої в останній рік до розвитку ГПМК – не більше семи порцій

алкоголю для жінок та не більше чотирнадцяти порцій алкоголю для чоловіків протягом одного тижня (1 порція алкоголю відповідає 18 мл чистого етанолу, що еквівалентно одному стакану пива або одному бокалу вина, або одній чарці міцного алкогольного напою) та тих, хто «надмірно» вживав алкогольні напої в останній рік до розвитку ГПМК (більше семи порцій для жінок та більше чотирнадцяти порцій для чоловіків протягом одного тижня) [33].

Доінсультна втома діагностувалася ретроспективно у випадках, якщо пацієнт вказував на наявність в доінсультному періоді втоми, що турбувала більше трьох місяців [190].

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

Шкала MFI-20 складається з 20 питань, на кожне з яких пропонується 5 варіантів відповідей. MFI-20 включає в себе 5 субшкал (з чотирьох питань кожна): субшкала для оцінки глобальної (загальної) втоми (питання № 1, 5, 12, 16) та субшкали для оцінки окремих компонентів втоми – фізичного (питання № 2, 8, 14, 20), психічного (питання № 7, 11, 13, 19), мотиваційного (питання № 4, 9, 15, 18) та зниженої активності (питання № 3, 6, 10, 17) [282]. Глобальна втома описує загальне відчуття втоми та зниженої активності, поєднує в собі фізичний та психологічний аспекти. Фізична втома охоплює фізичні аспекти відчуття втоми. Психічна втома стосується когнітивного функціонування, включаючи порушення концентрації. Мотиваційна втома відображає зниження рівня мотивації для здійснення певної активності. Знижена активність має на увазі негативний вплив втоми на рівень активності пацієнтів. Значення кожної з субшкал MFI-20 коливається від 4 до 20 балів, вищі показники свідчать про більш високий рівень відповідного компоненту втоми. Значення субшкали глобальної втоми 12 та більше балів з 20 можливих вважається маркером наявності ПІВ [75, 251, 290].

Шкала FAS складається з 10 питань: 5 питань щодо психічної складової втоми та 5 питань щодо фізичної складової втоми. На кожне питання пропонується 5 варіантів відповідей. Значення опитувальника коливається від 10

до 50 балів. Показник шкали у 22 бали та вище свідчить про наявність у пацієнта втоми [214].

Шкала FSS складається з 9 питань, кожне з яких оцінюється від 1 до 7 балів. Показник шкали розраховують як середнє арифметичне суми балів. Критичне значення — 4 бали та вище, свідчить про наявність у пацієнта втоми. Шкала оцінює вплив втоми на якість життя пацієнта (питання 1-4, 6) та на його моторну і когнітивну функції (питання 5, 7-9) [176].

Субклінічні ознаки тривоги та депресії оцінювалися за допомогою шкали HADS – використовували критичне значення 4 бали для субшкал тривоги та депресії, як це рекомендовано для пацієнтів з інсультами [266].

Для виявлення апатичних розладів застосовували шкалу апатії Starkstein. За показниками шкали більше 13 балів пацієнтів дихотомізували на тих, хто має симптоми апатії та тих, хто їх не має) [285].

ЛКР діагностувалися за шкалою MoCA (критичне значення менше 26 балів) [228].

Підвищена денна сонливість оцінювалась за допомогою шкали сонливості Епворта. Значення 11 балів та вище вказують на наявність підвищеної денної сонливості [160].

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

Протягом перебування пацієнтів в стаціонарі фіксувалися наступні ускладнення.

Пневмонія – наявність фізикальних ознак (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, наявність дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації) в поєднанні хоча б з одним з наступних симптомів: температура тіла більше 38,0°С, кашель з виділенням харкотиння, рентгенологічно підтверджена вогнищева інфільтрація легеневої тканини [85].

Інфекція сечовивідних шляхів – наявність клінічних ознак дизурії (утруднений, болючий, почащений сечопуск) в поєднанні з лейкоцитурією (20 або більше лейкоцитів в полі зору) [41].

Піреκсія – підвищення температури тіла більше 37,5°С, що триває довше 24 годин і причину якого неможливо встановити [85].

Ступінь постінсультної функціональної неспроможності визначали за МШР [56, 257].

Наявність больового синдрому фіксувалась у випадках, коли пацієнт відмічав щоденні болі протягом останнього тижня (як правило, скелетно-м'язові болі або головний біль напруги).

За допомогою сантиметрової стрічки вимірювали окружність талії (посередині відстані між краєм реберної дуги і гребенем стегнової кістки). Наявність ОАТ визначали за показником об'єму талії (порогові значення – 102 сантиметра (см) для чоловіків та 88 см для жінок) [337].

Підтип ішемічного інсульту (лакунарний/нелакунарний) встановлювався згідно критеріїв TOAST [29].

Лакунарний інсульт діагностувався при наявності клінічних лакунарних синдромів (виключно моторний інсульт, виключно сенсорний інсульт, сенсо-моторний інсульт, атактичний геміпарез, синдром «дизартрія-незграбна рука» [50]). За даними нейровізуалізації не спостерігалося вогнищевого ураження мозкової тканини або фіксувалися стовбурові та субкортикальні ішемічні вогнища, діаметром не більше 1,5 см, чи наявність точкових гіперінтенсивних сигналів на дифузно-зважених МРТ зображеннях, які відповідали неврологічній симптоматиці. Також не спостерігалося фібриляції передсердь (під час перебування пацієнтів в стаціонарі та згідно медичної документації), була відсутня оклюзія (або стеноз більше 50% просвіту) екстракраніального відділу мозкової артерії, відповідної до вогнища ішемічного ураження.

В усіх інших випадках діагностувався нелакунарний підтип ішемічного інсульту.

Якісні характеристики фармакотерапії аналізувалися за допомогою спеціального алгоритму, що включав наступні групи препаратів.

1. Сечогінні препарати.

2. Препарати, що діють на ренін-ангіотензинову систему (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори ангіотензинових рецепторів).

3. Антагоністи кальцію.

4. Блокатори бета-адренорецепторів.

5. Антитромботичні препарати.

6. Гіполіпідемічні препарати.

7. Антидіабетичні препарати.

8. Антидепресанти.

9. Анксіолітики.

10. Протиепілептичні препарати.

11. Психостимулюючи та ноотропні препарати.

12. Снодійні та седативні препарати.

13. Кардіологічні препарати.

14. Розчини електролітів.

15. Антибактеріальні препарати.

16. Нестероїдні протизапальні препарати.

Окремо вивчалися кількісні характеристики стаціонарної та амбулаторної фармакотерапії.

2.2.2. Нейровізуалізаційні дослідження

МРТ дослідження головного мозку виконувалось на апараті Signa Profile 0.2T (напруженість магнітного поля 0,2 Тесли) та на апараті Siemens MAGNETOM Avanto 1.5T (напруженість магнітного поля 1,5 Тесли) з отриманням зрізів в сагітальній, аксіальній та фронтальній площинах у T1-, T2-, дифузно-зваженому та FLAIR режимах.

КТ дослідження головного мозку проводилось на апараті SOMATOM Perspective, Somaton Emotion 6 Cantry, Hi speed CT/e (DUAL) GE.

Результати МРТ та КТ досліджень головного мозку були збережені в форматі DICOM та проаналізовані за допомогою програми «K-PACS V.1.6.0.».

За локалізацією церебральні інфаркти були поділені на кортикально-субкортикальні, субкортикальні та інфратенторіальні.

Об’єми церебральних гемісферальних інфарктів обчислювали на Т-2 зважених МРТ зображеннях та на КТ зображеннях за формулою неправильного еліпса [59]:

$$V=1{,}33\times\pi\times\tfrac{1}{2}a\times\tfrac{1}{2}b\times\tfrac{1}{2}c\ (см^3) \qquad (2.1)$$

де, V – об'єм церебрального інфаркту,

1,33 — числовий коефіцієнт,

π — число Пі,

a – найбільший діаметр вогнища інфаркту в аксіальній площині,

b – діаметр, перпендикулярний відрізку a,

c – вертикальний діаметр вогнища інфаркту.

Аналіз дифузних церебральних змін проводили на КТ зображеннях або на Т-1 зважених та FLAIR МРТ зображеннях.

Ступінь розповсюдженості лейкоареозу аналізували на МРТ зображеннях в режимі FLAIR, за допомогою візуальної шкали Фазекас, яка за бальною системою, оцінює зміни перивентрикулярної білої речовини (0 – зміни відсутні, 1 – «ковпачки» або тонкі лінії, 2 – помірний ареол, 3 – нерівномірні перивентрикулярні зони лейкоареозу, що розповсюджуються на глибокі відділи білої речовини) та зміни субкортикальної білої речовини (0 – зміни відсутні, 1 – точкові вогнища, 2 – зміни з тенденцією до злиття, 3 – крупні зливні зони) [117]. Загальне значення шкали Фазекас обраховували як суму показників перивентрикулярного та субкортикального лейкоареозу [309].

Для морфометричної оціни ступеня атрофії головного мозку визначали наступні планіметричні індекси: біфронтальний індекс, бікаудатний індекс, максимальний діаметр третього шлуночка, індекс кіркової атрофії [2, 129].

Біфронтальний індекс – відношення максимальної ширини передніх рогів бокових шлуночків до відстані між внутрішніми краями кісток черепа на тому ж рівні.

Бікаудатний індекс – відношення мінімальної ширини бокових шлуночків до відстані між внутрішніми краями кісток черепа на тому ж рівні.

Індекс кіркової атрофії – відношення суми ширини чотирьох найширших борозн, що вирахувані на двох найвищих зрізах, до максимальної відстані між внутрішніми краями кісток черепа.

Дуплексне сканування брахіоцефальних судин в екстракраніальних відділах здійснювали за допомогою ультразвукового сканера Philips HD 3. Оцінювали наявність атеросклеротичних бляшок в загальних сонних артеріях, внутрішніх сонних артеріях, хребтових артеріях, а також відсоток стенозування просвіту цих артерій.

2.2.3. Лабораторні дослідження

Забір венозної крові для імуноферментного аналізу проводили шляхом венепункції ліктьової вени у ліктьовому згині, у положенні лежачи, зранку, натщесерце. Зразки цільної крові центрифугували на швидкості 3000 оборотів за хвилину протягом 5 хвилин, сироватку крові заморожували і зберігали до аналізу при температурі -30°.

Визначення рівнів С-РП, ІЛ-1β та ІЛ-6 в сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу в Науково-дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії.

Дослідження С-РП проводили з використанням тест-системи Товариства з обмеженою відповідальністю „Хема” (Росія), а дослідження ІЛ-1β та ІЛ-6 – з

використанням тест-систем компанії „Вектор-Бест” (Росія), згідно з доданими інструкціями у наступної кількості пацієнтів:

- у 10 пацієнтів з ішемічним інсультом, без ПІВ, згідно трьох шкал втоми, (7 чоловіків та 3 жінки, віком від 49 до 72 років). Дослідження проводили протягом перших трьох діб та через 1 місяць після розвитку ГПМК;

- у 15 пацієнтів з ішемічним інсультом, у яких ПІВ вперше діагностувалася, згідно шкали FAS, протягом трьох діб після ГПМК та вже була відсутня під час трьохмісячного спостереження (6 чоловіків та 9 жінок, віком від 51 до 77 років). Дослідження проводили протягом перших трьох діб, через 1 та через 3 місяця після розвитку ГПМК;

- у 15 пацієнтів (12 – з ішемічним інсультом та 3 – з ТІА; 7 чоловіків та 8 жінок, віком від 51 до 71 років), у яких ПІВ вперше діагностувалася, згідно шкали FAS, протягом трьох діб після ГПМК та була присутня і під час трьохмісячного спостереження. Дослідження проводили протягом перших трьох діб, через 1, через 3 та через 6 місяців після розвитку ГПМК;

- у 9 пацієнтів (4 – з ішемічним інсультом та 5 – з ТІА; 5 чоловіків та 4 жінки, віком від 47 до 68 років), у яких ПІВ вперше діагностувалася, згідно шкали FAS, через 3 місяця або пізніше після розвитку ГПМК. Дослідження проводили один раз під час виявлення ПІВ;

- у 15 пацієнтів (12 – з ішемічним інсультом та 3 – з ТІА; 6 чоловіків та 9 жінок, віком від 53 до 77 років), у яких ПІВ вперше діагностувалася, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS, протягом трьох діб після ГПМК і які приймала АСК в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців після ГПМК. Дослідження проводили протягом перших трьох діб, через 1 та через 3 місяці після розвитку ГПМК.

Забір венозної крові для молекулярно-генетичного дослідження проводили шляхом венепункції ліктьової вени у ліктьовому згині, у положенні лежачи, зранку, натщесерце, в об’ємі 4 мл у вакуумну пробірку з етілендіамінтетраоцтовою кислотою (8,4 мг калієвої солі етілендіамінтетраоцтової кислоти) (Vacutest, Італія). Після взяття крові, для

перемішування останньої з антикоагулянтом, пробірку повільно перевертали 5 разів, заморожували і зберігали до аналізу при температурі -30°.

Молекулярно-генетичний аналіз зразків крові проведено у 120 пацієнтів з ГПМК. Залежно від наявності ПІВ та її часових характеристик було сформовано наступні групи:

- 43 пацієнти (35 – з ішемічним інсультом та 8 – з ТІА; 22 чоловіка та 21 жінка, віком від 47 до 72 років) без ПІВ, згідно шкали FAS;

- 26 пацієнтів (19 – з ішемічним інсультом, 5 – з ТІА та 2 – з геморагічним інсультом; 12 чоловіків та 14 жінок, віком від 49 до 77 років), у яких ПІВ вперше діагностувалася, згідно шкали FAS, протягом тижня після ГПМК та вже була відсутня під час тримісячного спостереження;

- 29 пацієнтів (21 – з ішемічним інсультом, 3 – з ТІА та 5 – з геморагічним інсультом; 14 чоловіків та 15 жінок, віком від 51 до 77 років), у яких ПІВ вперше діагностувалася, згідно шкали FAS, протягом тижня після ГПМК та була присутня під час тримісячного спостереження;

- 22 пацієнти (14 – з ішемічним інсультом, 5 – з ТІА та 3 – з геморагічним інсультом; 12 чоловіків та 10 жінок, віком від 47 до 74 років), у яких ПІВ вперше діагностувалася, згідно шкали FAS, через 3 місяця або пізніше після розвитку ГПМК.

Молекулярно-генетичний аналіз зразків крові було здійснено в Науково-дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії.

Виділення геномної ДНК із цільної крові проводили з використанням набору «ДНК-Экстран-1» («Синтол», Росія) згідно з інструкцією виробника.

Визначення ОНП 896A/G гену TLR4 виконували методом ПЛР. Ампліфікацію специфічної ділянки ДНК здійснювали на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Росія) з використанням комплекту реагентів «Мутация толл-подобного рецептора 4 Asp299Gly в гене TLR4» методом «SNP-Экспресс» (НПФ «ЛитТех», Росія). Відповідно до інструкції виробника було проведено дві

реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних олігонуклеотидних праймерів – для алелі 1 та алелі 2. Відповідно, для цього готували дві робочі суміші (окремо для кожної алелі гена), які включали: дезоксинуклеотидтрифосфати, специфічні праймери, буфер для ПЛР, барвник (крезоловий червоний), внутрішній контроль (рекомбінантна плазміда, що має фрагмент-вставку розміром 200 пар нуклеотидів).

Програма ампліфікації поліморфної ділянки 896A/G гену TLR4 включала: початкову денатурацію при 93ºС впродовж 60 секунд, 35 циклів: 93ºС – 10 секунд, відпал при температурі 64ºС – 10 секунд, елонгацію ланцюга при 72ºС – 20 секунд, програма завершувалась фінальною елонгацією при 72ºС – 60 секунд. У результаті отримували три типи продуктів ампліфікації: гомозигота за алелем 1, гомозигота за алелем 2 та гетерозигота. Алель 1 – алель, що вказаний до позиції заміни (А), алель 2 – алель, що вказаний після позиції заміни (G) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Інтерпретація результатів ампліфікації

Реакційна суміш Алель 1	Реакційна суміш Алель 2	Інтерпретація результату
+	-	гомозигота за алелем 1
+	+	гетерозигота
-	+	гомозигота за алелем 2

Продукти ампліфікації ділянки 896A/G гену TLR4 виявляли за допомогою електрофорезу в 3% агарозному гелі («Helikon», Росія) в 1 х ТВЕ (50 мМ трисH_3BO_3 та 2 мМ етілендіамінтетраоцтової кислоти, pH 8,0) протягом 2 годин при напрузі 2V на 1 см гелю. Гель забарвлювали бромистим етидієм із подальшою візуалізацією результатів в ультрафіолетовому світлі.

Концентрацію глюкози в капілярній крові досліджували зранку, натщесерце, глюкозоксидазним методом в клініко-діагностичних лабораторіях

комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» та комунального підприємства «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

Постінсультна транзиторна гіперглікемія констатувалася у пацієнтів без ЦД при показниках глюкози крові більше 6,0 ммоль/л під час госпіталізації [270].

2.3. Статистичні методи

Статистична обробка отриманих результатів проводилась 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) (25%-75%).

При аналізі статистичних вибірок, що не підкорюються законам Гаусівського розподілу, використовувався непараметричний парний U-критерій Манна-Уітні (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 (n) та відсотків (%). Множинні зіставлення якісних показників в незв’язаних групах проводили з використанням критерію χ^2 з поправкою Йейтса або за допомогою точного критерію Фішера для таблиць 2×2. Статистичну значимість відмінностей частот в зв’язаних групах оцінювали за допомогою Q-критерію Кохрена з наступним попарним порівнянням згідно критерію Мак-Німара.

Кількісний аналіз частоти розвитку певної події в окремих групах проводили за допомогою показника „відношення шансів” з ДІ 95%.

Оцінку окремих факторів, як предикторів ПІВ, проводили методом бінарної логістичної регресії з ДІ 95%. Фактори, зв'язок яких з ризиком ПІВ в однофакторному логістичному регресійному аналізі мав рівень достовірності менше 0,05, в подальшому включали в мультифакторний регресійний аналіз. Мультифакторний логістичний регресійний аналіз виконували покроково методом виключення. Першопочатково виділявся фактор, найбільш достовірно пов'язаний з ПІВ в однофакторному логістичному регресійному аналізі. Включення наступного фактору в мультифакторний логістичний регресійний аналіз відбувалося тільки у випадках, якщо його додавання до вже відібраних факторів демонструвало його достовірність на рівні 0,1 або нижче.

В усіх випадках достовірними вважали відмінності при $p<0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ ПРОТЯГОМ ДВОРІЧНОГО ПЕРІОДУ

3.1 Часові закономірності виникнення та подальшого перебігу ПІВ протягом дворічного періоду після ГПМК

Частота втоми у здорових осіб згідно СГВ MFI-20 становила 10 випадків (11,4%), згідно шкали FAS – 11 випадків (12,5%), а згідно шкали FSS – 10 випадків (11,4%).

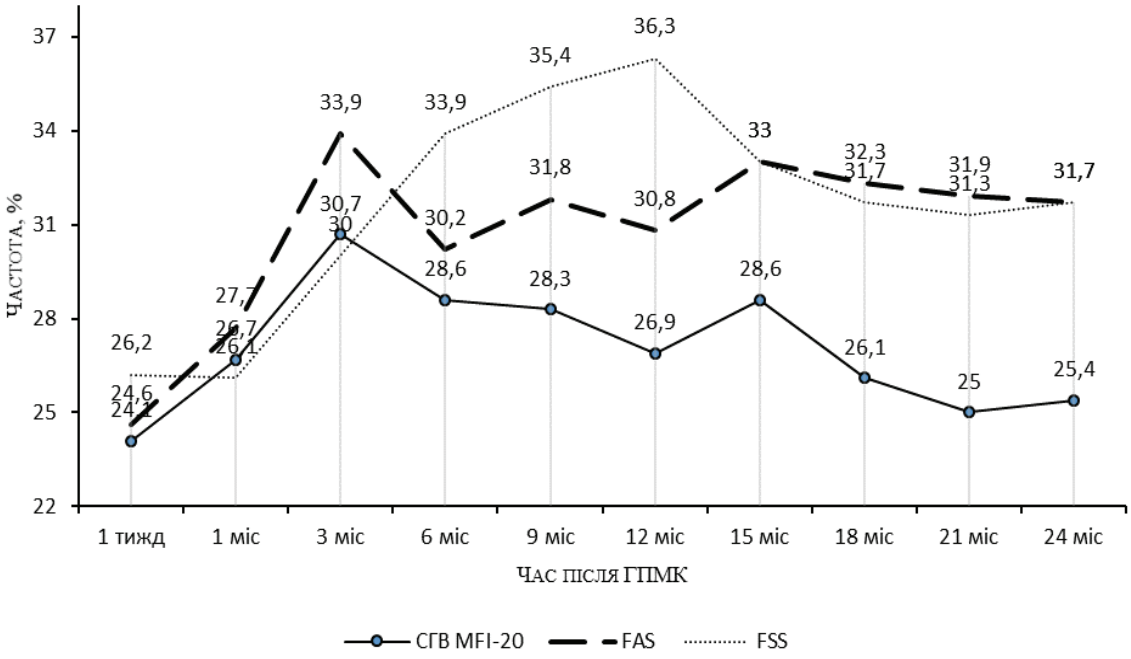


Рис. 3.1. Частота ПІВ протягом дворічного періоду після ГПМК

За даними рис. 3.1, частота ПІВ в усьому масиві ГПМК, згідно трьох шкал втоми, в середньому в 2-3 рази вище, ніж частота втоми в популяції здорових осіб. При аналізі цих відмінностей (згідно точного критерію Фішера) показники частоти ПІВ у пацієнтів з ГПМК є достовірно вищими ($p<0,05$) під час усіх спостережень протягом дворічного періоду, порівняно з показниками частоти втоми у здорових осіб.

Визначення (за Q-критерієм Кохрена) ступеня гетерогенності значень частоти ПІВ у пацієнтів з ГПМК проводилося у 2 етапи (дані відображені на рис. 3.1). Окремо аналізувався масив показників частоти ПІВ протягом першого року (критичне значення Q-критерію Кохрена – 11,1), а потім – протягом другого року після ГПМК (критичне значення Q-критерію Кохрена – 9,5).

Протягом першого року виявлені достовірні відмінності у показниках частоти ПІВ згідно СГВ MFI-20 (Q-критерій Кохрена=37,4; $p<0,001$), згідно шкали FAS (Q-критерій Кохрена=60,8; $p<0,001$) та згідно шкали FSS (Q-критерій Кохрена=75,2; $p<0,001$). Натомість, протягом другого року не було виявлено жодних достовірних відмінностей у показниках частоти ПІВ згідно СГВ MFI-20 (Q-критерій Кохрена=2,7; $p=0,62$), згідно шкали FAS (Q-критерій Кохрена=3,2; $p=0,52$) та згідно шкали FSS (Q-критерій Кохрена=8,0; $p=0,09$).

Для деталізації процесів, що лежать в основі достовірних відмінностей у частоті ПІВ при окремих спостереженнях протягом першого року після ГПМК, ми проаналізували під час кожного спостереження два показника: 1) кількість випадків ПІВ, що була вперше діагностована; 2) кількість випадків зникнення ПІВ.

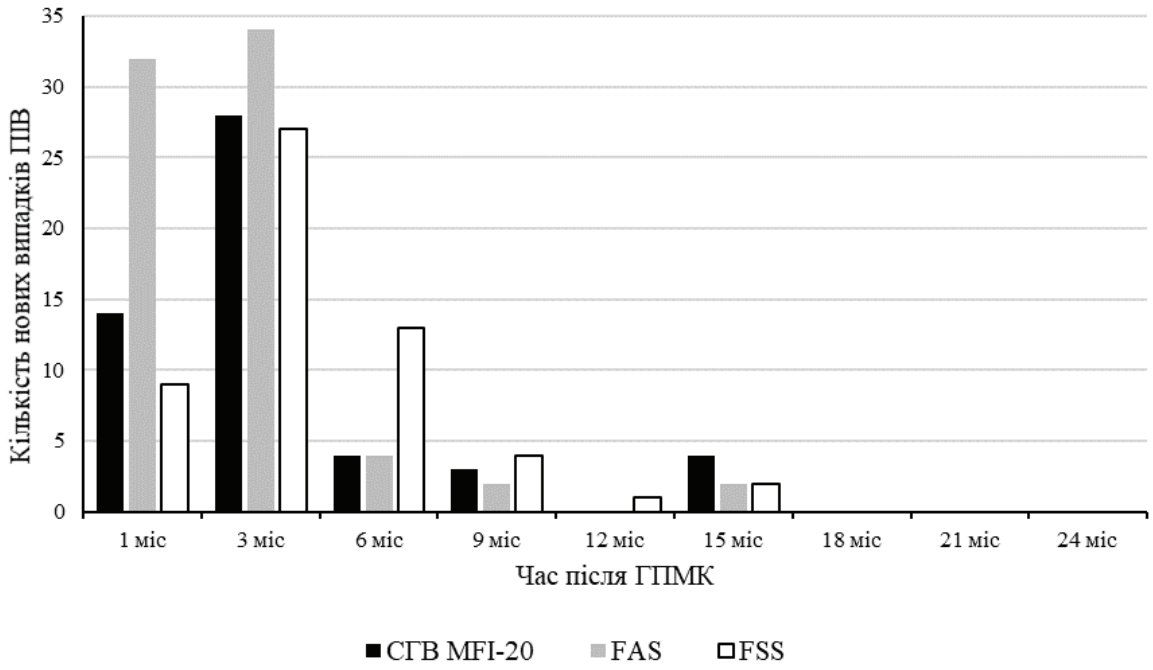


Рис. 3.2. Кількість нових випадків ПІВ протягом двох років після ГПМК

Як демонструє рис. 3.2, переважна кількість появи нових випадків ПІВ, згідно трьох шкал втоми, припадає саме на одномісячне та тримісячне спостереження. Під час шестимісячного спостереження кількість нових випадків ПІВ значно зменшується, і протягом усього наступного періоду фіксуються не системні випадки появи ПІВ.

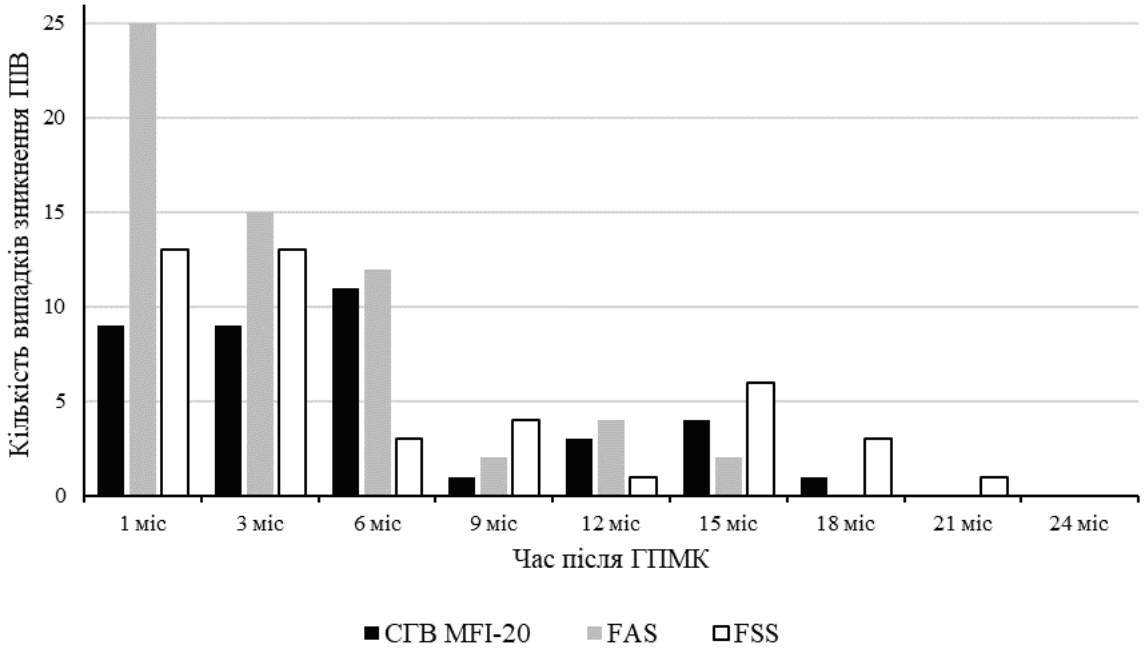


Рис. 3.3. Кількість випадків зникнення ПІВ протягом двох років після ГПМК

Рис. 3.3 показує, що переважна кількість випадків розрішення ПІВ, згідно трьох шкал втоми, припадає саме на перші 6 місяців після ГПМК. Починаючи з дев'ятимісячного терміну і далі протягом усього наступного періоду спостереження фіксуються лише поодинокі випадки зникнення ПІВ.

Для виявлення процесів, що лежать в основі достовірних відмінностей у частоті ПІВ протягом першого року після ГПМК, нами застосовувалось попарне порівняння (за допомогою критерію Мак-Німара) кількості випадків появи та кількості випадків зникнення ПІВ під час кожного спостереження.

Таблиця 3.1

Динаміка структури розподілу випадків появи та випадків зникнення ПІВ протягом першого року після ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 місяць	1,55 (0,63-4,07)	1,28 (0,74-2,25)	0,69 (0,26-1,75)
3 місяці	3,11 (1,43-7,49)*	2,0 (1,09-3,82)*	2,08 (1,04-4,38)*
6 місяців	0,5 (0,08-2,34)	0,23 (0,04-0,84)*	4,33 (1,19-23,71)*
9 місяців	3,0 (0,24-157,49)	1,0 (0,07-13,80)	1,00 (0,19-5,37)

Примітка: * достовірна різниця ($p<0,05$) згідно критерію Мак-Німара, порівняно з попереднім спостереженням

Як видно з табл. 3.1, саме в часовому проміжку між першим та третім місяцями після ГПМК відбувається, згідно трьох шкал втоми, достовірне переважання (приблизно, в 2 рази) кількості появи нових випадків ПІВ над кількістю випадків її зникнення. В проміжку ж між третім та шостим місяцями відбуваються протилежні зміни структури розподілу появи/зникнення ПІВ: достовірне переважання випадків зникнення ПІВ над випадками її появи, за шкалою FAS, та достовірне переважання випадків появи ПІВ над випадками її розрішення, за шкалою FSS.

Наступним етапом було визначення характеристик тривалості ПІВ згідно трьох шкал втоми. З цією метою усі випадки ПІВ були поділені на ті, що мали визначений термін своєї тривалості та на ті, що все ще фіксувалися під час останнього (двадацяти чотирьох місячного) спостереження.

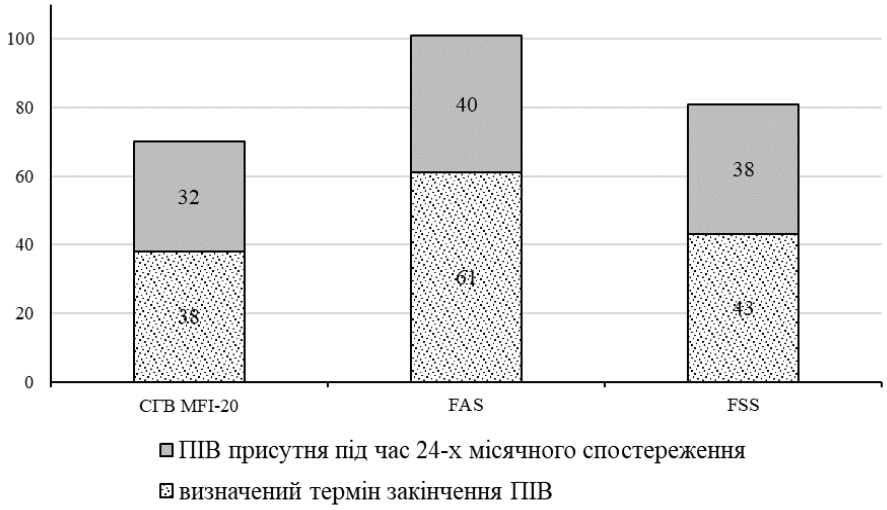


Рис. 3.4. Часові лонгітюдні характеристики ПІВ

Як демонструє рис. 3.4, більше половини усіх випадків ПІВ, незалежно від шкали втоми, розрішаються протягом дворічного терміну після ГПМК.

Наступним кроком було визначення характеристик тривалості ПІВ, залежно від часу її виникнення після ГПМК. З метою наочності та спрощення сприйняття, за тривалістю існування усі випадки ПІВ були поділені на 3 категорії: тривалістю до трьох місяців, тривалістю від трьох до двадцяти чотирьох місяців та випадки ПІВ без фіксованої тривалості (ПІВ все ще присутня під час двадцяти чотирьох місячного спостереження).

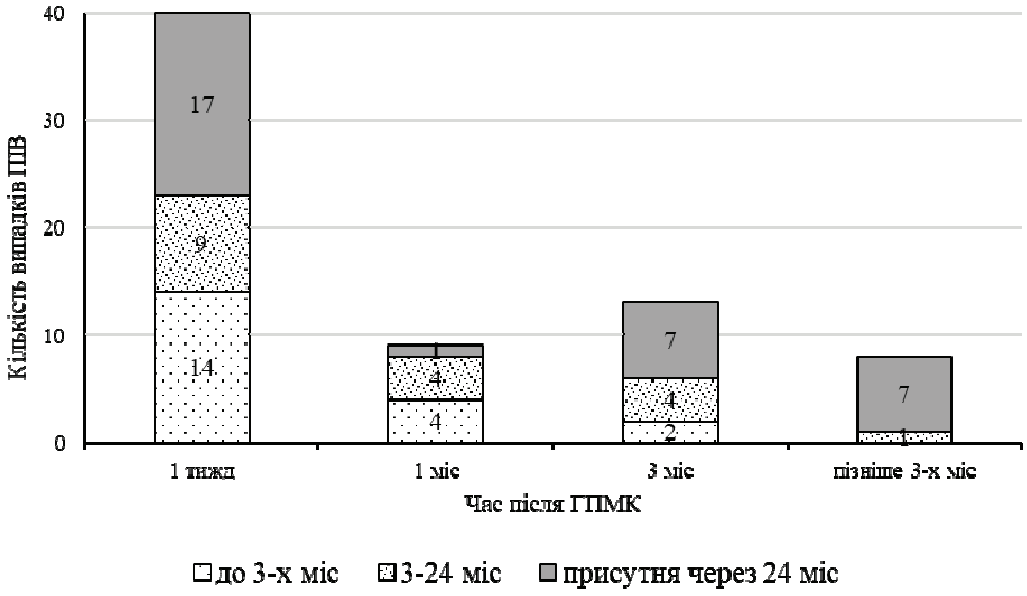


Рис. 3.5. Часові лонгітюдні характеристика ПІВ залежно від часу діагностування ПІВ (за СГВ MFI-20)

Аналіз даних рис. 3.5 виявляє певні закономірності. В структурі ПІВ, що діагностується протягом першого місяця після ГПМК, переважають випадки з визначеною тривалістю. Відмінністю є те, що в структурі випадків ПІВ з визначеною тривалістю, саме у ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, кількісно переважають випадки з тривалістю до трьох місяців.

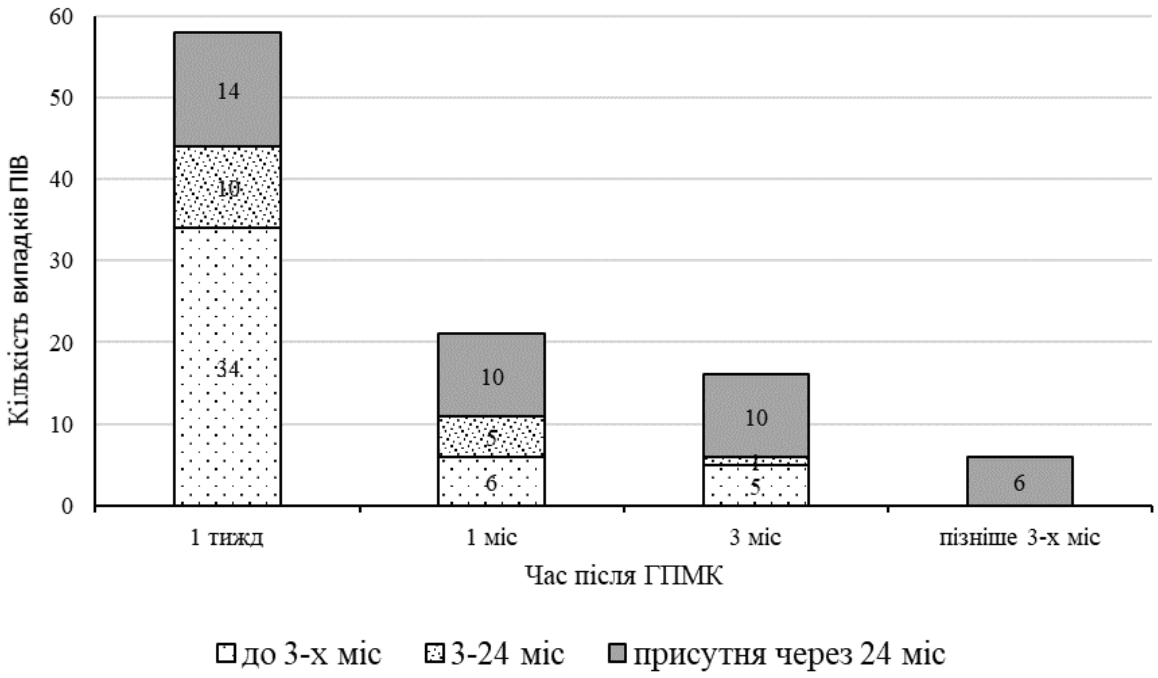


Рис. 3.6. Часові лонгітюдні характеристика ПІВ залежно від часу діагностування ПІВ (за шкалою FAS)

Як відображено на рис. 3.6, для ПІВ, за шкалою FAS, також наявні певні часові закономірності: питома частка випадків ПІВ з визначеною тривалістю прогресивно зменшується по мірі збільшення терміну після ГПМК, коли ПІВ вперше діагностується. Також, в структурі випадків ПІВ з визначеною тривалістю, саме у ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, значно переважають випадки з тривалістю до трьох місяців.

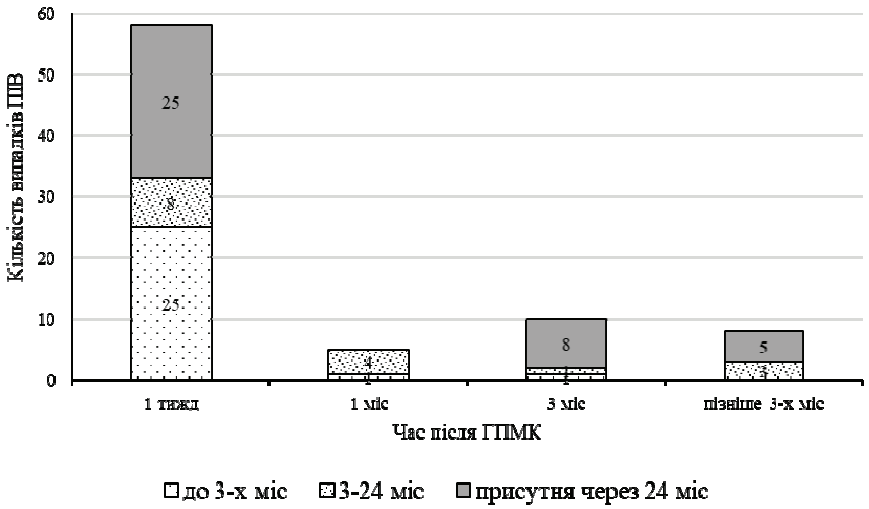


Рис. 3.7. Часові лонгітюдні характеристики ПІВ, залежно від часу діагностування ПІВ (за шкалою FSS)

Рис. 3.7 показує, що для ПІВ, за шкалою FSS, також характерні певні часові закономірності. В структурі ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК або пізніше, переважають випадки ПІВ з тривалістю весь наступний термін спостереження. А для ПІВ з визначеним терміном існування, у випадках виявлення ПІВ протягом першого тижня після ГПМК, характерне суттєве переважання тривалості до трьох місяців.

3.2. Часові закономірності виникнення та подальшого перебігу ПІВ протягом дворічного періоду у пацієнтів з різними типами ГПМК

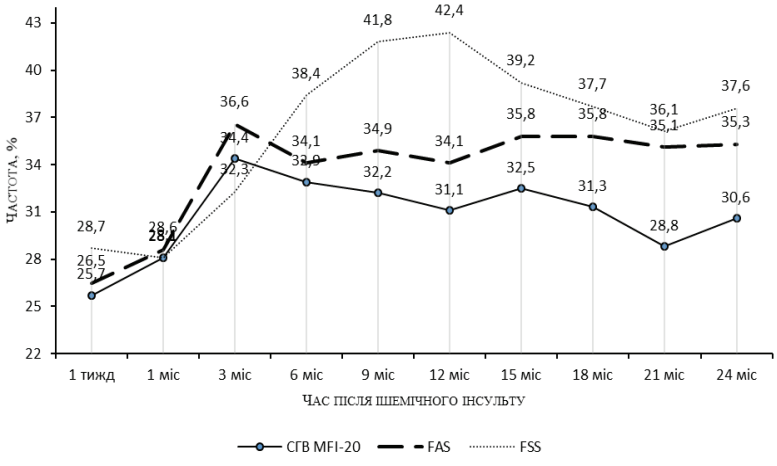


Рис. 3.8. Частота ПІВ протягом дворічного періоду після ішемічного інсульту

Рис. 3.8 демонструє, що за трьома шкалами втоми частота ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом є значно вищою, ніж частота втоми в популяції здорових

осіб. При об'єктивізації цих відмінностей (згідно точного критерію Фішера) показники частоти ПІВ у пацієнтів після ішемічного інсульту є достовірно вищими ($p<0,05$) під час будь-якого спостереження протягом дворічного періоду, порівняно з показниками частоти втоми у здорових осіб.

Визначення (за Q-критерієм Кохрена) ступеня гетерогенності показників частоти ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом проводилося у 2 етапи (дані наведені на рис. 3.8). Окремо аналізувався масив показників частоти ПІВ протягом першого року (критичне значення Q-критерію Кохрена – 11,1), а потім – протягом другого року після ішемічного інсульту (критичне значення Q-критерію Кохрена – 9,5).

Протягом першого року виявлені достовірні відмінності у показниках частоти ПІВ згідно СГВ MFI-20 (Q-критерій Кохрена=35,0; $p<0,001$), згідно шкали FAS (Q-критерій Кохрена=44,1; $p<0,001$) та згідно шкали FSS (Q-критерій Кохрена=69,6; $p<0,001$). Натомість, протягом другого року не було виявлено жодних достовірних відмінностей у показниках частоти ПІВ згідно СГВ MFI-20 (Q-критерій Кохрена=1,3; $p=0,86$), згідно шкали FAS (Q-критерій Кохрена=3,2; $p=0,52$) та згідно шкали FSS (Q-критерій Кохрена=8,0; $p=0,09$).

Для виявлення процесів, що лежать в основі достовірних відмінностей в частоті ПІВ протягом першого року після ішемічного інсульту, нами було застосоване попарне порівняння (за допомогою критерію Мак-Німара) кількості випадків появи та кількості випадків зникнення ПІВ під час кожного спостереження.

Таблиця 3.2

Динаміка структури розподілу випадків появи та випадків зникнення ПІВ протягом першого року після ішемічного інсульту

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS

Продовження таблиці 3.2

1 місяць	1,80 (0,54-6,84)	1,22 (0,63-2,42)	0,63 (0,16-2,17)
3 місяці	3,57 (1,50-9,78)*	2,18 (1,03-4,93) *	2,00 (0,89-4,79)
6 місяців	0,36 (0,08-1,23)	0,33 (0,03-1,86)	11,00 (1,60-473,78)*
9 місяців	-	0,5 (0,01-9,61)	1,50 (0,17-17,96)

Примітка: * достовірна різниця ($p<0,05$) згідно критерію Мак-Німара, порівняно з попереднім спостереженням

Табл. 3.2 демонструє достовірне переважання кількості появи нових випадків ПІВ над кількістю випадків її зникнення: згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS – в проміжку між першим та третім місяцями, згідно шкали FSS – в проміжку між третім та шостим місяцями після ішемічного інсульту.

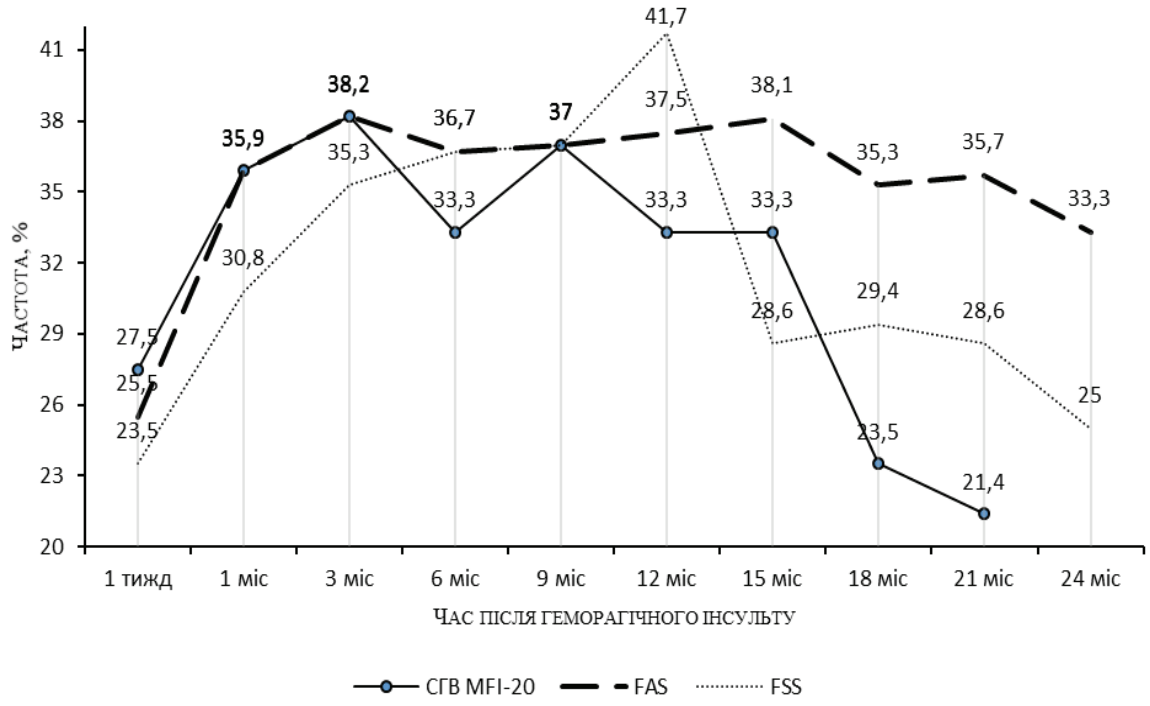


Рис. 3.9. Частота ПІВ протягом дворічного періоду після геморагічного інсульту

Виходячи з даних на рис. 3.9, частота ПІВ у пацієнтів з геморагічним інсультом є значно вищою, за трьома шкалами втоми, ніж частота втоми в популяції здорових осіб. При об'єктивізації цих відмінностей (згідно точного критерію Фішера) показники частоти ПІВ у пацієнтів після геморагічного інсульту, порівняно з частотою втоми у здорових осіб, є достовірно вищими ($p<0,05$) в наступні часові точки після ГПМК: згідно СГВ MFI-20 – з першого тижня по п'ятнадцятий місяць включно, згідно шкали FSS – з першого по двадцять перший місяць включно, згідно шкали FSS – з першого по дванадцятий місяць включно.

Визначення (за Q-критерієм Кохрена) ступеня гетерогенності показників частоти ПІВ у пацієнтів з геморагічним інсультом проводилося у 2 етапи (дані наведені на рис. 3.9). Окремо аналізувався масив показників частоти ПІВ протягом першого року (критичне значення Q-критерію Кохрена – 11,1), а потім – протягом другого року після ішемічного інсульту (критичне значення Q-критерію Кохрена – 9,5).

Протягом першого року виявлені достовірні відмінності у показниках частоти ПІВ згідно шкали FAS (Q-критерій Кохрена=15,0; p=0,01) та згідно шкали FSS (Q-критерій Кохрена=12,0; p=0,03), показники ж частоти ПІВ згідно СГВ MFI-20 не сягали рівня достовірності (Q-критерій Кохрена=7,1; p=0,21). Натомість, протягом другого року не виявлено достовірних відмінностей у показниках частоти ПІВ згідно СГВ MFI-20 (Q=0, p=1), а ступінь гетерогенності показників частоти ПІВ згідно шкали FAS та згідно шкали FSS (за Q-критерієм Кохрена) взагалі не можливо було визначити внаслідок абсолютної гомогенності даних.

Для виявлення процесів, що лежать в основі достовірних відмінностей в частоті ПІВ протягом першого року після геморагічного інсульту, нами було застосоване попарне порівняння (за допомогою критерію Мак-Німара) кількості випадків появи та кількості випадків зникнення ПІВ під час кожного спостереження.

Таблиця 3.3

Динаміка структури розподілу випадків появи та випадків зникнення ПІВ протягом першого року після геморагічного інсульту

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 місяць	1,50 (0,17-17,96)	1,67 (0,32-10,73)	1,50 (0,17-17,96)
3 місяці	0,5 (0,01-9,62)	1,67 (0,34-10,73)	2,00 (0,29-22,11)
6 місяців	0,5 (0,01-9,61)	0,5 (0,01-9,61)	1,0 (0,01-78,50)

Як видно з табл. 3.3, у пацієнтів з геморагічним інсультом не існує жодних достовірних змін у структурі розподілу кількості випадків появи та зникнення ПІВ. Ймовірно, цей факт пов'язаний з порівняно невеликим об'ємом вибірки, що не дає змоги виявити можливі статистичні закономірності.

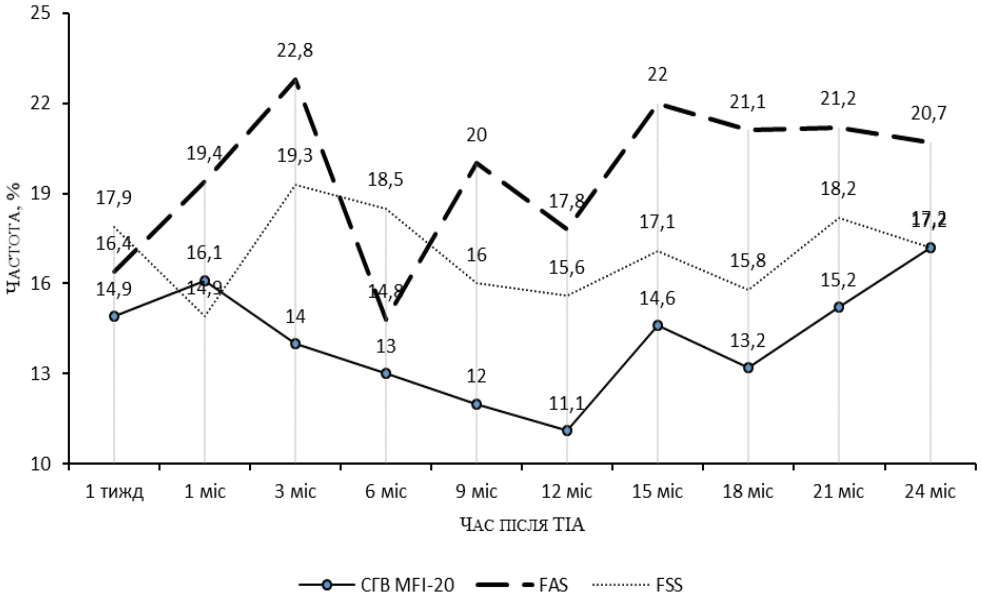


Рис. 3.10. Частота ПІВ протягом дворічного періоду після ТІА

За даними на рис. 3.10, у пацієнтів з ТІА частота ПІВ, за трьома шкалами втоми, під час жодного спостереження протягом дворічного періоду достовірно

не відрізняється (згідно точного критерію Фішера) від частоти втоми у здорових осіб.

Визначення (за Q-критерієм Кохрена) ступеня гетерогенності показників частоти ПІВ у пацієнтів з ТІА проводилося у 2 етапи (дані наведені на рис. 3.11). Окремо аналізувався масив показників частоти ПІВ протягом першого року (критичне значення Q-критерію Кохрена – 11,1), а потім – протягом другого року після ішемічного інсульту (критичне значення Q-критерію Кохрена – 9,5).

Протягом першого року після ТІА не виявлено достовірних відмінностей у показниках частоти ПІВ згідно СГВ MFI-20 (Q-критерій Кохрена=7,5; p=0,21), згідно шкали FAS (Q-критерій Кохрена=9,8; p=0,08) та згідно шкали FSS (Q-критерій Кохрена=7,61; p=0,21). Протягом другого року також не виявлено достовірних відмінностей у показниках частоти ПІВ згідно СГВ MFI-20 (Q-критерій Кохрена=4,0; p=0,41) та згідно шкали FAS (Q-критерій Кохрена=3,0; p=0,56), а ступінь гетерогенності показників частоти ПІВ згідно шкали FSS (за Q-критерієм Кохрена) взагалі не можливо було визначити внаслідок абсолютної гомогенності даних.

У пацієнтів з ТІА частота ПІВ, згідно трьох шкал втоми, є нижчою, ніж у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультом (рис. 3.8, рис. 3,9, рис. 3.10). Для об’єктивної оцінки цих відмінностей, за допомогою відношення шансів, вираховувалась ймовірність ПІВ у пацієнтів після інсультів, порівняно з пацієнтами після ТІА.

Таблиця 3.4

Ймовірність виявлення ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом, порівняно з пацієнтами з ТІА

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,98 (0,96-4,08), p=0,07	1,83 (0,91-3,70), p=0,09	1,85 (0,94-3,64), p=0,08

Продовження таблиці 3.4

1 місяць	2,03 (0,97-4,26), p=0,06	1,67 (0,83-3,34), p=0,15	2,03 (0,97-4,26), p=0,06
3 місяці	3,21 (1,43-7,20), p<0,01	2,00 (1,00-3,97), p<0,05	1,99 (0,96-4,12), p=0,06
6 місяців	3,30 (1,40-7,78), p<0,01	3,01 (1,33-6,82), p=0,01	2,74 (1,29-5,84), p=0,01
9 місяців	3,48 (1,39-8,74), p=0,01	2,15 (0,99-4,65), p>0,05	3,77 (1,65-8,59), p<0,01
12 місяців	3,60 (1,33-9,80), p=0,01	2,39 (1,03-5,57), p=0,04	4,00 (1,66-9,61), p<0,01
15 місяців	2,81 (1,09-7,24), p=0,03	1,99 (0,87-4,55), p=0,10	3,13 (1,28-7,63), p=0,01
18 місяців	2,98 (1,07-8,33), p=0,04	2,10 (0,87-5,03), p=0,10	3,23 (1,24-8,41), p=0,02
21 місяць	2,89 (1,02-8,17), p<0,05	2,00 (0,79-5,10), p=0,14	2,54 (0,96-6,75), p=0,06
24 місяці	2,12 (0,73-6,16), p=0,17	2,09 (0,77-5,70), p=0,15	2,90 (1,01-8,35), p<0,05

Табл. 3.4 демонструє, що через 3 місяця після ішемічного інсульту (саме коли відбувається достовірне збільшення частоти ПІВ) і далі, в переважній більшості спостережень, достовірно збільшена ймовірність ПІВ, згідно шкал втоми, порівняно з пацієнтами в ідентичний термін після ТІА.

Таблиця 3.5

Ймовірність виявлення ПІВ у пацієнтів з геморагічним інсультом, порівняно з пацієнтами з ТІА

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS

Продовження таблиці 3.5

1 тиждень	2,16 (0,87-5,36), p=0,10	1,74 (0,71-4,29), p=0,22	1,41 (0,57-3,47), p=0,45
1 місяць	2,91 (1,14-7,46), p=0,03	2,33 (0,94-5,79), p=0,07	2,31 (0,89-6,03), p=0,09
3 місяці	3,79 (1,37-10,50), p=0,01	2,10 (0,83-5,30), p=0,15	2,28 (0,87-5,98), p=0,09
6 місяців	3,36 (1,12-10,07), p=0,03	3,33 (1,16-9,57), p=0,03	2,55 (0,93-7,00), p=0,07
9 місяців	4,31 (1,36-13,71), p=0,01	2,35 (0,83-6,68), p=0,11	3,09 (1,04-9,16), p=0,04
12 місяців	4,00 (1,14-14,08), p=0,03	2,78 (0,90-8,55), p=0,08	3,88 (1,24-12,17), p=0,02
15 місяців	2,92 (0,83-10,22), p=0,09	2,19 (0,69-6,91), p=0,18	1,94 (0,56-6,77), p=0,30
18 місяців	2,03 (0,47-8,77), p=0,34	2,05 (0,58-7,24), p=0,27	2,22 (0,57-8,66), p=0,25
21 місяць	1,53 (0,31-7,51), p=0,60	2,06 (0,52-8,16), p=0,30	1,80 (0,42-7,74), p=0,43
24 місяці	0,44 (0,05-4,19), p=0,47	1,92 (0,43-8,58), p=0,40	1,60 (0,32-8,11), p=0,57

Табл. 3.5 свідчить, що протягом першого року після геморагічного інсульту достовірно збільшена ймовірність діагностування ПІВ (як правило, згідно СГВ MFI-20), порівняно з пацієнтами після ТІА. Відсутність достовірних відмінностей протягом другого постінсультного року, ймовірно, пов’язана зі зменшенням кількості спостережень, що не дає змоги виявити можливо існуючи закономірності в межах даної статистичної вибірки.

3.3. Інтенсивність ПІВ протягом дворічного періоду

Показники інтенсивності втоми в популяції здорових осіб згідно СГВ MFI-20 становили 12,5 (12,0-13,8).

Таблиця 3.6

Інтенсивність ПІВ за СГВ MFI-20 протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	15,0 (13,0-17,0)*	16,5 (14,3-18,0)*	15,5 (14,0-17,0)*	15,0 (14,0-17,0)*
1 місяць	14,0 (14,0-17,0)*	15,0 (14,0-17,0)*	14,0 (13,0-15,5)	14,0 (14,0-17,0)*
3 місяці	14,0 (12,0-14,0)	14,0 (13,0-15,0)	13,5 (12,8-14,3)	14,0 (12,0-15,0)
6 місяців	14,0 (13,0-14,8)	14,0 (13,3-14,8)	14,0 (13,5-15,0)	14,0 (13,0-15,0)
9 місяців	13,0 (13,0-15,0)	14,5 (14,0-15,8)*	13,5 (12,0-15,0)	14,0 (13,0-15,0)
12 місяців	14,0 (13,0-15,0)	15,5 (14,8-16,0)*	14,0 (14,0-14,0)	14,0 (13,0-15,0)*
15 місяців	15,0 (14,0-15,5)* **	16,0 (16,0-16,0)* **	14,0 (13,3-14,8)* **	15,0 (14,0-16,0)*
18 місяців	14,0 (13,0-15,0)*	15,5 (14,8-16,0)	14,0 (14,0-15,0)	14,0 (13,0-15,8)*

Продовження таблиці 3.6

21 місяць	13,0 (12,0-14,0)	-	13,0 (12,0-13,0)	13,0 (12,0-14,0)
24 місяці	13,0 (12,0-14,0)	-	13,0 (12,0-13,0)	13,0 (12,0-14,0)

Примітка: * достовірна відмінність ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з інтенсивністю втоми у здорових осіб

** достовірні відмінності ($p<0,05$) в інтенсивності ПІВ згідно H-критерію Краскела-Уолліса у пацієнтів з різними типами ГПМК

Табл. 3.6 демонструє, що інтенсивність ПІВ згідно СГВ MFI-20 достовірно вища, ніж інтенсивність втоми у здорових осіб протягом першого місяця та третього півріччя після ГПМК. Найчастіше, в межах вище наведених термінів, достовірні відмінності відмічаються у пацієнтів з ішемічним інсультом та з геморагічним інсультом, а в двох часових точках («1 тиждень» та «15 місяців») ці відмінності властиві і для пацієнтів з ТІА.

Згідно з даними табл. 3.6, в термін спостереження «15 місяців» були знайдені достовірні відмінності (за H-критерієм Краскела-Уолліса) в показниках інтенсивності ПІВ за СГВ MFI-20 у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА ($p=0,01$). Крім того (за допомогою критерію Фрідмана) виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність в показниках інтенсивності ПІВ за СГВ MFI-20 протягом дворічного періоду в усьому масиві ГПМК ($p<0,001$) та у пацієнтів з ішемічним інсультом ($p<0,001$). Разом з тим (згідно критерію Фрідмана) показники інтенсивності ПІВ за СГВ MFI-20 достовірно не змінювалися у пацієнтів з геморагічним інсультом протягом перших вісімнадцяти місяців ($p=0,09$) та у пацієнтів з ТІА протягом дворічного періоду ($p=0,13$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ згідно СГВ MFI-20 в термін спостереження «15 місяців після ГПМК» у пацієнтів з ішемічним інсультом, з геморагічним інсультом та з ТІА, було застосоване попарне порівняння показників інтенсивності ПІВ за допомогою критерію Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 3.7

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ, за СГВ MFI-20, у пацієнтів з різними типами ГПМК в термін спостереження «15 місяців після ГПМК»

Тип ГПМК	Тип ГПМК	
	геморагічний інсульт	ТІА
ішемічний інсульт	-2,5*	1,5
геморагічний інсульт	-	3,0*

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

З табл. 3.7 видно, що через п'ятнадцять місяців після ГПМК інтенсивність ПІВ за СГВ MFI-20 є достовірно вищою у пацієнтів з геморагічним інсультом, порівняно з пацієнтами, що мали ішемічний інсульт та ТІА. Але, ймовірніше за все, цей феномен має випадковий характер та не несе ознак системності.

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ згідно СГВ MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ГПМК був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.8

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ за СГВ MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	0,6	4,8*	4,1*	3,6*	2,7	0,2	1,9	5,5*	5,7*
1 місяць	-	4,1*	3,4*	3,0	2,1	-0,4	1,4	5,0*	5,2*
3 місяці	-	-	-0,5	-0,8	-1,5	-3,9*	-1,9	1,8	2,1
6 місяців	-	-	-	-0,3	-1,0	-3,3*	-1,5	2,2	2,5
9 місяців	-	-	-	-	-0,7	-3,0	-1,2	2,3	2,6

Продовження таблиці 3.8

12 місяців	-	-	-	-	-	-2,2	-0,5	2,9	3,2
15 місяців	-	-	-	-	-	-	1,6	4,8*	5,0*
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	3,2	3,4*
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як показує табл. 3.8, зміни інтенсивності ПІВ згідно СГВ MFI-20 у пацієнтів з ГПМК мають хвилеподібний характер. Інтенсивність ПІВ, порівняно з початковими значеннями, достовірно знижується через 3 місяця після ГПМК і продовжує бути на достовірно зниженому рівні протягом наступного півроку. Повторне достовірне зниження інтенсивності ПІВ припадає на два останніх спостереження. Важливо, що в термін «15 місяців» інтенсивність ПІВ максимально наближається до її значень через 1 тиждень та через 1 місяць після ГПМК і, відповідно, є достовірно вищою, ніж через 3, 6, 21 та 24 місяця після розвитку захворювання.

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ згідно СГВ MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ішемічним інсультом був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.9

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ за СГВ MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ішемічним інсультом

Термін після ішемічного інсульту	Місяць після ішемічного інсульту								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	-0,2	3,7*	3,1	3,1	2,3	-0,3	1,4	4,5*	4,4*
1 місяць	-	3,8*	3,2	3,2	2,4	-0,1	1,6	4,6*	4,5*
3 місяці	-	-	-0,5	-0,4	-1,0	-3,5*	-1,6	1,6	1,6

Продовження таблиці 3.9

6 місяців	-	-	-	0,1	-0,5	-3,0	-1,2	1,9	1,9
9 місяців	-	-	-	-	-0,6	-3,0	-1,2	1,8	1,8
12 місяців	-	-	-	-	-	-2,3	-0,6	2,2	2,2
15 місяців	-	-	-	-	-	-	1,6	4,3*	4,2*
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	2,7	2,7
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	2,3

Примітка: * достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Як демонструє табл. 3.9, зміни інтенсивності ПІВ згідно СГВ MFI-20 протягом дворічного періоду у пацієнтів з ішемічним інсультом мають хвилеподібним характер і є досить подібними до змін інтенсивності ПІВ в усьому масиві ГПМК.

Показники інтенсивності втоми в популяції здорових осіб згідно шкали FAS становили 27,0 (25,5-30,0).

Таблиця 3.10

Інтенсивність ПІВ за шкалою FAS протягом дворічного періоду,

Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	33,0 (28,0-40,5)*	34,0 (31,0-36,0)*	35,0 (29,0-42,5)	34,0 (28,5-41,0)*
1 місяць	35,5 (29,3-40,0)*	35,0 (29,5-40,5)*	32,5 (26,8-40,3)	35,0 (28,8-40,0)*
3 місяці	28,0 (26,0-33,0)	31,0 (28,0-39,0)	28,0 (26.0-32,0)	28,0 (26,0-33,0)
6 місяців	28,0 (26,0-32,0)	29,0 (28,3-32,5)	27,5 (26,0-30,0)	29,0 (26,0-32,0)

Продовження таблиці 3.10

9 місяців	29,0 (26,0-32,0)	29,5 (27,5-33,5)	32,0 (27,0-32,0)	29,0 (26,0-32,0)
12 місяців	29,0 (26,0-32,0)	30,0 (25,0-33,0)	28,0 (25,8-29,5)	29,0 (26,0-32,0)
15 місяців	31,0 (26,5-35,0)	31,5 (27,8-34,3)	32,0 (30,0-34,0)*	31,0 (27,0-35,0)*
18 місяців	29,0 (26,0-33,0)	31,0 (28,3-36,0)	31,5 (30,5-34,3)*	30,0 (27,0-33,3)
21 місяць	30,0 (28,0-32,8)	26,0 (25,0-30,0)	26,0 (25,5-27,5)	29,0 (26,3-32,0)
24 місяці	28,0 (26,3-33,0)	26,0 (24,8-28,5)	27,0 (26,0-28,0)	28,0 (26,0-32,3)

Примітка: * достовірна відмінність ($p<0,05$) згідно критерію U-Манна-Уітні, порівняно з інтенсивністю втоми у здорових осіб

Як видно з табл. 3.10, інтенсивність ПІВ згідно шкали FAS є достовірно нижчою, в порівнянні з інтенсивністю втоми у здорових осіб, протягом першого місяця після ГПМК (за рахунок показників у пацієнтів з інсультами) та через 15 місяців після ГПМК (за рахунок показників у пацієнтів з ТІА).

Згідно даних табл. 3.10 протягом дворічного періоду в жодному зі спостережень не було знайдено достовірних відмінностей (за допомогою Н-критерію Краскела-Уолліса) в інтенсивності ПІВ за шкалою FAS у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА. При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) виявлені статистично достовірні внутрішньогрупові неоднорідності в показниках інтенсивності ПІВ за шкалою FAS при окремих спостереженнях протягом дворічного періоду в усьому масиві ГПМК ($p<0,001$) та у пацієнтів з ішемічним інсультом ($p<0,001$). Разом з тим (згідно критерію Фрідмана) показники інтенсивності ПІВ за СГВ MFI-20 достовірно не змінювалися у пацієнтів з геморагічним інсультом ($p=0,07$) та у пацієнтів з ТІА ($p=0,07$) протягом дворічного періоду.

Для виявлення достовірних відмінностей інтенсивності ПІВ за шкалою FAS між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ГПМК був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.11

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ за шкалою FAS під час окремих спостережень у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	-0,5	4,4*	4,8*	4,4*	4,3*	2,3	3,0	3,8*	4,2*
1 місяць	-	4,8*	5,2*	4,8*	4,7*	2,7	3,4*	4,2*	4,5*
3 місяці	-	-	0,6	0,3	0,4	-1,6	-0,8	0,2	0,7
6 місяців	-	-	-	-0,3	-0,2	-2,1	-1,3	-0,3	0,2
9 місяців	-	-	-	-	0,1	-1,8	-1,0	-0,1	0,4
12 місяців	-	-	-	-	-	-1,8	-1,0	-0,1	0,4
15 місяців	-	-	-	-	-	-	0,7	1,5	2,0
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,3
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Таблиця 3.11 доводить, що, порівняно з першими двома спостереженнями протягом першого місяця після ГПМК, зміни інтенсивності ПІВ за шкалою FAS також мають хвилеподібний характер: інтенсивність ПІВ достовірно знижується з третього по дванадцятий місяці, а потім ще протягом четвертого півріччя.

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ згідно шкали FAS між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ішемічним інсультом був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.12

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ за шкалою FAS під час окремих спостережень у пацієнтів з ішемічним інсультом

Термін після ішемічного інсульту	Місяць після ішемічного інсульту								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	-0,6	4,1*	4,4*	4,1*	3,6*	2,2	3,2	2,3	2,9
1 місяць	-	4,6*	4,8*	4,6*	4,0*	2,7	3,7*	2,8	3,3*
3 місяці	-	-	0,5	0,3	-0,1	-1,3	-0,2	-1,0	-0,3
6 місяців	-	-	-	-0,1	-0,5	-1,7	-0,6	-1,4	-0,6
9 місяців	-	-	-	-	-0,4	-1,6	-0,5	-1,2	-0,5
12 місяців	-	-	-	-	-	-1,2	-0,1	-0,9	-0,2
15 місяців	-	-	-	-	-	-	1,0	0,2	0,9
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	-0,7	0
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$), згідно критерію Данна

Аналіз табл. 3.12 показує, що зміни інтенсивності ПІВ згідно шкали FAS у пацієнтів з ішемічним інсультом досить подібні до тих же змін в усьому масиві ГПМК. Інтенсивність ПІВ, порівняно з показниками двох перших спостережень, достовірно знижується з третього по дванадцятий місяць після ішемічного інсульту.

Показники інтенсивності втоми в популяції здорових осіб згідно шкали FSS становили 4,9 (4,6-5,7).

Таблиця 3.13

Інтенсивність ПІВ за шкалою FSS протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	5,8 (4,8-6,6)	6,7 (5,9-7,2)	6,0 (4,9-7,5)	5,9 (4,8-6,8)
1 місяць	5,8 (4,7-6,4)	5,9 (4,8-6,8)	5,3 (4,7-5,9)	5,8 (4,7-6,5)
3 місяці	5,1 (4,4-5,7)	4,9 (4,5-6,0)	4,7 (4,3-4,9)	4,9 (4,4-5,8)
6 місяців	4,9 (4,4-5,8)	4,9 (4,5-5,9)	4,8 (4,3-5,7)	4,9 (4,4-5,8)
9 місяців	5,2 (4,6-5,5)	6,0 (5,5-6,2)	5,3 (5,0-5,8)	5,2 (4,6-5,7)
12 місяців	5,2 (4,8-5,6)	5,8 (5,2-6,2)	5,7 (5,6-6,0)	5,3 (4,9-5,8)
15 місяців	5,7 (5,1-6,3)	5,3 (4,8-5,4)	5,6 (5,5-6,1)	5,6 (5,2-6,2)
18 місяців	5,2 (4,8-5,9)	4,7 (4,5-5,6)	5,1 (4,7-6,0)	5,2 (4,8-5,9)
21 місяць	5,0 (4,3-5,7)	4,2 (4,2-4,5)	4,6 (4,5-5,4)	4,7 (4,3-5,6)
24 місяці	4,8 (4,5-5,2)	-	4,9 (4,7-5,1)	4,8 (4,5-5,2)

При порівнянні (за допомогою U-критерію Манна-Уітні) даних табл. 3.13 з інтенсивністю втоми у здорових осіб згідно шкали FSS в жодному спостереженні не виявлено достовірних відмінностей. Крім того, протягом дворічного періоду в жодному зі спостережень не було знайдено достовірних відмінностей (за H-критерієм Краскела-Уолліса) в інтенсивності ПІВ згідно шкали FSS у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА. Однак при аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) виявлені статистично достовірні внутрішньогрупові неоднорідності в показниках інтенсивності ПІВ за шкалою FSS при окремих спостереженнях протягом дворічного періоду в усьому масиві ГПМК ($p=0,01$) та у пацієнтів з ішемічним інсультом ($p<0,001$). Разом з тим

(згідно критерію Фрідмана) показники інтенсивності ПІВ за шкалою FSS достовірно не змінювалися у пацієнтів з геморагічним інсультом (p=0,06) та у пацієнтів з ТІА (p=0,07) протягом дворічного періоду.

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ згідно шкали FSS між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ГПМК був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.14

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ за шкалою FSS під час окремих спостережень у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	0,2	3,8*	3,8*	2,6	2,1	0	2,1	4,1*	3,9*
1 місяць	-	3,4*	3,4*	2,3	1,9	-0,2	1,9	3,8*	3,6*
3 місяці	-	-	0	-1,1	-1,4	-3,3*	-1,1	0,9	0,9
6 місяців	-	-	-	-1,1	-1,4	-3,4*	-1,1	0,9	0,9
9 місяців	-	-	-	-	-0,4	-2,3	-0,1	1,8	1,7
12 місяців	-	-	-	-	-	-1,9	0,2	2,1	2,0
15 місяців	-	-	-	-	-	-	2,0	3,7*	3,6*
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	1,8	1,7
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0

Примітка: * достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Табл. 3.14 демонструє хвилеподібний характер змін інтенсивності ПІВ за шкалою FSS протягом дворічного періоду. Інтенсивність ПІВ, порівняно з першими двома спостереженнями, достовірно знижується через 3 та 6 місяців після ГПМК, а потім ще – протягом четвертого півріччя. Відповідно до хвилеподібного характеру змін, в часовій точці «15 місяців» інтенсивність ПІВ істотно збільшується і є достовірно вищою, ніж її значення через 3, 6, 21 та 24 місяця після розвитку захворювання.

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ згідно шкали FSS між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ішемічним інсультом був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.15

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ за шкалою FSS під час окремих спостережень у пацієнтів з ішемічним інсультом

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	0,6	3,5*	3,9*	3,5*	3,1	0,1	2,2	3,5*	3,7*
1 місяць	-	2,7	3,0	2,7	2,3	-0,5	1,5	2,8	3,0
3 місяці	-	-	0,3	0	-0,3	-3,0	-0,9	0,5	0,8
6 місяців	-	-	-	-0,3	-0,6	-3,4*	-1,1	0,3	0,5
9 місяців	-	-	-	-	-0,3	-3,0	-0,9	0,5	0,8
12 місяців	-	-	-	-	-	-2,7	-0,6	0,8	1,0
15 місяців	-	-	-	-	-	-	1,9	3,1	3,3*
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	1,2	1,5
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Табл. 3.15 свідчить про те, що зміни інтенсивності ПІВ згідно шкали FSS протягом дворічного періоду у пацієнтів з ішемічним інсультом є досить подібні до змін інтенсивності ПІВ в усьому масиві ГПМК і складають основу останніх.

Насамкінець, необхідно з’ясувати, чи вище наведені закономірності динаміки інтенсивності ПІВ характерні саме для ПІВ як для самостійного феномену, чи ці закономірності притаманні для будь-яким показникам шкал втоми, незалежно від їх порогового значення. З цією метою нами вивчені

показники трьох шкал втоми протягом дворічного періоду за умови відсутності ПІВ (за СГВ MFI-20 <12, за шкалою FAS <22, за шкалою FSS <4).

Таблиця 3.16

Динаміка показників СГВ MFI-20 у випадках відсутності ПІВ за СГВ MFI-20 протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	8,0 (6,0-9,0)	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-9,0)
1 місяць	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)
3 місяці	8,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (6,0-9,0)
6 місяців	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (7,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)
9 місяців	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)
12 місяців	7,0 (6,0-8,0)	6,0 (5,5-8,5)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)
15 місяців	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,8)	8,0 (6,5-8,0)	7,0 (6,0-8,0)
18 місяців	8,0 (6,0-9,0)	8,5 (5,8-9,0)	6,0 (5,0-9,0)	8,0 (6,0-9,0)
21 місяць	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)
24 місяці	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (5,0-8,0)	8,0 (6,8-9,0)	7,0 (6,0-9,0)

За даними, представленими в табл. 3.16, протягом дворічного періоду підпорогові для втоми значення СГВ MFI-20 не мають будь-яких достовірних відмінностей (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) під час жодного спостереження у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА. За допомогою критерію Фрідмана не виявлено будь-яких статистично достовірних внутрішньогрупових неоднорідностей в значеннях показників СГВ MFI-20

протягом дворічного періоду як при ГПМК загалом, так і при ішемічних інсультах, геморагічних інсультах та ТІА.

Таблиця 3.17

Динаміка показників шкали FAS у випадках відсутності ПІВ за шкалою FAS, протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	15,0 (14,0-18,0)	14,5 (13,0-17,0)	15,0 (14,0-18,0)	15,0 (14,0-18,0)
1 місяць	15,0 (13,0-18,0)	14,0 (13,0-15,0)	15,0 (13,0-16,0)	15,0 (13,0-17,0)
3 місяці	15,0 (13,3-18,0)	15,0 (13,0-19,0)	14,0 (13,0-16,5)	15,0 (13,0-18,0)
6 місяців	14,0 (13,0-17,0)	14,0 (12,5-17,5)	14,0 (12,0-15,8)	14,0 (12,0-17,0)
9 місяців	14,0 (13,0-17,0)	15,0 (14,0-17,0)	14,0 (12,0-18,0)	14,0 (13,0-17,0)
12 місяців	14,0 (13,0-17,0)	14,0 (12,0-16,5)	15,0 (13,0-17,0)	14,0 (13,0-17,0)
15 місяців	15,0 (14,0-18,0)	15,0 (13,0-17,0)	14,5 (12,8-18,0)	15,0 (13,0-18,0)
18 місяців	15,0 (13,8-17,3)	15,0 (14,0-18,0)	15,0 (14,0-18,0)	15,0 (14,0-18,0)
21 місяць	15,0 (13,0-18,0)	15,0 (14,0-18,0)	14,0 (12,3-16,5)	15,0 (13,0-17,0)
24 місяці	15,0 (13,0-16,5)	14,5 (13,8-17,3)	15,0 (13,5-16,0)	15,0 (13,0-16,0)

Дані табл. 3.17 демонструють, що (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) протягом дворічного періоду підпорогові для втоми значення шкали FAS не мають будь-яких достовірних відмінностей під час жодного спостереження у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА. За допомогою критерію Фрідмана не виявлено будь-яких статистично достовірних внутрішньогрупових неоднорідностей в значеннях показників шкали FAS

протягом дворічного періоду як при ГПМК загалом, так і при ішемічних інсультах, геморагічних інсультах та ТІА зокрема.

Таблиця 3.18

Динаміка показників шкали FSS у випадках відсутності ПІВ за шкалою FSS протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	2,6 (2,0-3,2)	2,5 (2,0-3,1)	2,4 (1,7-3,1)	2,6 (1,9-3,1)
1 місяць	2,4 (1,6-3,1)	2,3 (1,5-3,2)	2,6 (2,1-3,1)	2,4 (1,7-3,1)
3 місяці	2,4 (1,6-3,1)	2,2 (1,5-3,1)	2,6 (1,6-3,2)	2,4 (1,6-3,1)
6 місяців	2,5 (1,8-3,2)	2,5 (2,4-2,7)	2,5 (1,9-3,1)	2,5 (1,9-3,1)
9 місяців	2,5 (2,0-3,1)	2.5 (1,8-3,2)	2,4 (1,5-2,8)	2,5 (1,8-3,1)
12 місяців	3,0 (2,3-3,4)	2,5 (2,0-3,0)	2,5 (2,3-3,1)	2,7 (2,3-3,4)
15 місяців	2,6 (2,3-3,2)	2,5 (2,2-3,2)	2,7 (2,4-3,2)	2,6 (2,3-3,2)
18 місяців	2,5 (1,6-3,2)	2,6 (1,7-3,5)	2,5 (1,7-3,4)	2,5 (1,6-3,4)
21 місяць	2,5 (1,6-3,1)	2,4 (1,7-3,0)	2,6 (2,5-3,2)	2,5 (1,9-3,1)
24 місяці	2,6 (2,2-3,5)	3,1 (2,6-3,2)	2,6 (2,3-3,2)	2,6 (2,3-3,2)

Як показує табл. 3.18, протягом дворічного періоду підпорогові для втоми значення шкали FSS не мають будь-яких достовірних відмінностей (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) під час жодного спостереження у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА. За допомогою критерію Фрідмана не виявлено будь-яких статистично достовірних внутрішньогрупових неоднорідностей в значеннях показників шкали FSS протягом дворічного періоду

як при ГПМК загалом, так і при ішемічних інсультах, геморагічних інсультах та ТІА.

3.4. Інтенсивність компонентів ПІВ за субшкалами MFI-20 протягом дворічного періоду

У здорових осіб, що мали втому згідно СГВ MFI-20, інтенсивність окремих 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).

Таблиця 3.19

Інтенсивність фізичного компоненту ПІВ за СФВ MFI-20 протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	14,0 (13,0-17,0)*	15,5 (15,0-16,8)*	15,5 (14,3-17,0)*	15,0 (13,0-17,0)*
1 місяць	13,0 (12,0-14,0)*	13,0 (12,0-15,0)*	13,0 (12,3-13,8)*	13,0 (12,0-14,0)*
3 місяці	12,0 (6,0-14,0)*	12,0 (9,0-13,0)*	12,0 (8,8-13,0)	12,0 (6,0-13,0)*
6 місяців	12,0 (7,0-14,0)	12,0 (9,8-13,0)	12,0 (8,0-13,0)	12,0 (7,0-14,0)
9 місяців	8,0 (5,0-12,0)	12,5 (12,0-13,8)	12,0 (9,0-12,8)	12,0 (5,5-13,0)
12 місяців	9,0 (5,0-13,0)	12,0 (10,8-12,3)	12,0 (12,0-12,0)	12,0 (6,0-12,8)
15 місяців	9,0 (6,0-12,0)	12,0 (9,5-12,5)	12,0 (9,0-12,0)	11,0 (6,0-12,0)
18 місяців	8,0 (5,0-12,0)	13,0 (10,5-14,0)	12,0 (9,0-13,0)	9,5 (5,0-12,0)

Продовження таблиці 3.19

21 місяць	8,0 (6,0-12,0)	-	12,0 (8,0-13,0)	9,5 (6,0-12,3)
24 місяці	7,5 (5,0-12,0)	-	12,0 (9,0-12,0)	8,5 (5,0-12,0)

Примітка: * достовірна відмінність ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з інтенсивністю фізичного компоненту втоми у здорових осіб

Згідно даних табл. 3.19, протягом перших трьох місяців після ішемічного інсульту, геморагічного інсульту та ТІА (за виключенням ТІА під час тримісячного спостереження) інтенсивність фізичного компоненту ПІВ достовірно вища, ніж інтенсивність фізичного компоненту втоми у здорових осіб. Під час жодного спостереження протягом двох років не було знайдено достовірних відмінностей (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) в інтенсивності фізичного компоненту ПІВ згідно СФВ MFI-20 у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультаом та ТІА. За допомогою критерію Фрідмана виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність в показниках інтенсивності фізичного компоненту ПІВ за СФВ MFI-20 протягом дворічного періоду в усьому масиві ГПМК ($p<0,001$) та у пацієнтів з ішемічним інсультом ($p<0,001$), а також протягом вісімнадцятимісячного періоду у пацієнтів з геморагічним інсультом ($p<0,01$). Разом з тим (згідно критерію Фрідмана) показники інтенсивності фізичного компоненту ПІВ за СФВ MFI-20 достовірно не змінювалися у пацієнтів з ТІА протягом дворічного періоду ($p=0,06$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності фізичного компоненту ПІВ згідно СФВ MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ГПМК був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.20

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності фізичного компоненту ПІВ за СФВ MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	3,8*	7,3*	6,7*	8,6*	8,5*	8,3*	8,3*	7,3*	7,4*
1 місяць	-	3,4*	3,0	5,0*	5,0*	4,9*	5,1*	4,3*	4,5*
3 місяці	-	-	-0,3	1,8	2,0	1,9	2,3	1,7	2,0
6 місяців	-	-	-	2,0	2,2	2,1	2,5	1,9	2,2
9 місяців	-	-	-	-	0,3	0,2	0,7	0,2	0,6
12 місяців	-	-	-	-	-	-0,1	0,4	-0,1	0,3
15 місяців	-	-	-	-	-	-	0,5	0	0,4
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	-0,4	-0,1
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

З табл. 3.20 видно, що у пацієнтів з ГПМК відбувається двоетапне зниження інтенсивності фізичного компоненту ПІВ: через 1 місяць після ГПМК (порівняно з початковими значеннями) та через 3 місяця після ГПМК (порівняно з одномісячним спостереженням). Починаючи з трьох місяців і далі протягом усього наступного періоду інтенсивність фізичного компоненту ПІВ є незмінною величиною.

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності фізичного компоненту ПІВ згідно СФВ MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ішемічним інсультом був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.21

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності фізичного компоненту ПІВ за СФВ MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ішемічним інсультом

Термін після ішемічного інсульту	Місяць після ішемічного інсульту								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	3,1	5,9*	5,4*	7,8*	7,3*	7,0*	7,5*	6,3*	6,7*
1 місяць	-	2,8	2,4	4,8*	4,5*	4,2*	4,9*	3,9*	4,3*
3 місяці	-	-	-0,3	2,3	2,1	1,9	2,6	1,7	2,2
6 місяців	-	-	-	2,5	2,3	2,1	2,8	1,9	2,4
9 місяців	-	-	-	-	-0,1	-0,3	0,5	-0,2	0,3
12 місяців	-	-	-	-	-	-0,2	0,6	-0,1	0,4
15 місяців	-	-	-	-	-	-	0,8	0,1	0,6
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	-0,7	-0,1
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Табл. 3.21 показує, що у пацієнтів з ішемічним інсультом, по аналогії з усім масивом ГПМК, також спостерігається двоетапне зниження інтенсивності фізичного компоненту ПІВ згідно СФВ MFI-20 але в дещо інші часові точки: через 3 місяця (порівняно з першим спостереженням) та через 9 місяців (порівняно з одномісячним спостереженням).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності фізичного компоненту ПІВ згідно СФВ MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з геморагічним інсультом був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.22

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності фізичного компоненту ПІВ за СФВ MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з геморагічним інсультом

Термін після геморагічного інсульту	Місяць після геморагічного інсульту						
	1	3	6	9	12	15	18
1 тиждень	2,2	3,7*	3,3*	2,7	3,3*	3,3*	2,0
1 місяць	-	1,6	1,3	0,7	1,5	1,6	0,6
3 місяці	-	-	-0,2	-0,8	0,1	0,2	-0,5
6 місяців	-	-	-	-0,6	0,2	0,4	-0,3
9 місяців	-	-	-	-	0,8	0,9	0,1
12 місяців	-	-	-	-	-	0,1	-0,5
15 місяців	-	-	-	-	-	-	-0,6

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Табл. 3.22 демонструє, що у пацієнтів з геморагічним інсультом інтенсивність фізичного компоненту ПІВ за СФВ MFI-20 достовірно знижується, порівняно з початковим значенням, під час тримісячного спостереження і надалі протягом усього наступного періоду продовжує знаходитись на достовірно нижчих рівнях в більшості спостережень.

Таблиця 3.23

Інтенсивність психічного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	13,0 (12,0-14,0)*	13,5 (13,0-14,0)*	14,0 (13,0-15,0)*	13,0 (12,0-14,0)*

Продовження таблиці 3.23

1 місяць	13,0 (9,0-13,0)	13,5 (8,3-14,0)	13,0 (12,0-13,8)	13,0 (9,0-14,0)
3 місяці	7,0 (5,8-13,0)	13,0 (5,0-14,0)	8,0 (6,0-12,0)	8,0 (6,0-13,0)
6 місяців	8,5 (5,0-13,0)	11,5 (7,5-13,8)	7,0 (5,0-10,5)	9,0 (5,0-13,0)
9 місяців	11,0 (7,0-13,0)	8,5 (6,3-15,0)	7,0 (5,3-8,8)	9,0 (6,0-13,0)
12 місяців	10,0 (6,0-13,0)	11,0 (6,0-15,3)	9,0 (6,0-9,0)	9,0 (6,0-13,8)
15 місяців	13,0 (6,5-14,0)	14,0 (6,5-14,5)	7,0 (5,5-7,8)	12,0 (6,0-14,0)
18 місяців	12,0 (7,0-15,0)	13,0 (10,3-14,3)	8,0 (5,0-11,0)	11,5 (6,3-14,8)
21 місяць	9,5 (6,0-13,0)	-	6,0 (6,0-8,0)	8,5 (6,0-13,0)
24 місяці	10,0 (5,3-13,0)	-	6,0 (6,-7,0)	7,0 (5,8-13,0)

Примітка: * достовірна відмінність ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з інтенсивністю психічного компоненту втоми у здорових осіб

Згідно даних табл. 3.23, тільки під час першого спостереження у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА інтенсивність психічного компоненту ПІВ достовірно вища, ніж інтенсивність психічного компоненту втоми у здорових осіб. Під час жодного спостереження протягом двох років не було знайдено достовірних відмінностей (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) в інтенсивності психічного компоненту ПІВ згідно СПВ MFI-20 у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА. За допомогою критерію Фрідмана виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність в показниках інтенсивності психічного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 протягом дворічного періоду в усьому масиві ГПМК ($p<0,001$), у пацієнтів з ішемічним інсультом ($p<0,001$) та у пацієнтів з ТІА ($p=0,01$). Разом з тим (згідно критерію Фрідмана) показники інтенсивності психічного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20

достовірно не змінювалися у пацієнтів з геморагічним інсультом протягом вісімнадцятимісячного періоду (p=0,95).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності психічного компоненту ПІВ згідно СПВ MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ГПМК був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.24

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності психічного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	2,3	5,9*	5,7*	4,3*	4,0*	3,0	3,0	4,0*	4,6*
1 місяць	-	3,6*	3,5*	2,2	2,0	1,1	1,2	2,2	2,9
3 місяці	-	-	0,1	-1,1	-1,1	-2,0	-1,7	-0,5	0,2
6 місяців	-	-	-	-1,1	-1,2	-2,0	-1,8	-0,6	0,1
9 місяців	-	-	-	-	-0,1	-1,0	-0,7	0,3	1,0
12 місяців	-	-	-	-	-	-0,8	-0,6	0,4	1,1
15 місяців	-	-	-	-	-	-	0,1	1,2	1,8
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	1,0	1,6
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6

Примітка: * достовірні відмінності (p<0,05), згідно критерію Данна

З даних табл. 3.24 видно, що у пацієнтів з ГПМК зміни інтенсивності психічного компоненту ПІВ згідно СПВ MFI-20 мають хвилеподібний характер. Інтенсивність психічного компоненту ПІВ, порівняно з першими двома спостереженнями, достовірно знижується з третього по дванадцятий місяці після ГПМК, а потім ще – протягом четвертого півріччя.

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності психічного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 між окремими спостереженнями протягом

дворічного періоду у пацієнтів з ішемічним інсультом був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.25

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності психічного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ішемічним інсультом

Термін після ішемічного інсульту	Місяць після ішемічного інсульту								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	1,7	5,0*	4,8*	3,0	3,0	1,9	2,1	3,0	3,6*
1 місяць	-	3,2	3,0	1,4	1,5	0,5	0,7	1,6	2,3
3 місяці	-	-	0	-1,6	-1,4	-2,4	-2,0	-0,9	-0,2
6 місяців	-	-	-	-1,5	-1,3	-2,3	-1,9	-0,8	-0,2
9 місяців	-	-	-	-	0,1	-0,8	-0,6	0,4	1,0
12 місяців	-	-	-	-	-	-0,9	-0,7	0,3	0,9
15 місяців	-	-	-	-	-	-	0,2	1,1	1,7
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	0,9	1,5
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як свідчить табл. 3.25, у пацієнтів з ішемічним інсультом спостерігається несистемне, епізодичне достовірне зниження інтенсивності психічного компоненту ПІВ згідно СПВ MFI-20 порівняно з початковими значеннями.

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності психічного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ТІА був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.26

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності психічного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ТІА

Термін після ТІА	Місяць після ТІА								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	1,4	2,8	3,0	3,2	2,7	4,0*	2,4	2,5	3,0
1 місяць	-	1,5	1,8	2,0	1,5	2,7	1,3	1,4	1,9
3 місяці	-	-	0,3	0,6	0,2	1,3	0	0,1	0,5
6 місяців	-	-	-	0,3	0	1,0	-0,3	-0,2	0,3
9 місяців	-	-	-	-	-0,3	0,7	-0,5	-0,4	0
12 місяців	-	-	-	-	-	0,9	-0,2	-0,1	0,3
15 місяців	-	-	-	-	-	-	-1,2	-1,1	-0,6
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,5
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$), згідно критерію Данна

Табл. 3.26 демонструє, що у пацієнтів з ТІА інтенсивність психічного компоненту ПІВ достовірно знижується, порівняно з початковими значеннями, тільки під час п’ятнадцятимісячного спостереження.

Таблиця 3.27

Інтенсивність мотиваційного компоненту ПІВ за СМВ MFI-20 протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	13,0 (12,0-15,0)*	14,0 (12,0-15,0)*	13,0 (12,0-14,0)	13,0 (12,0-15,0)*

Продовження таблиці 3.27

1 місяць	13,0 (7,0-15,0)	12,5 (6,8-14,0)	13,0 (8,0-14,0)	13,0 (7,0-14,0)
3 місяці	12,0 (6,0-14,0)	13,0 (6,8-14,0)	8,0 (6,0-12,0)	12,0 (6,0-14,0)
6 місяців	10,5 (7,0-13,8)	8,5 (6,3-11,5)	13,0 (7,5-14,5)	10,0 (6,5-14,0)
9 місяців	9,0 (6,5-14,0)	10,0 (5,3-15,0)	13,0 (6,8-14,8)	9,0 (6,0-15,0)
12 місяців	9,0 (6,0-14,0)	12,0 (6,8-15,3)	8,0 (6,0-13,0)	9,0 (6,0-14,8)
15 місяців	8,0 (6,0-13,5)	11,0 (8,5-16,5)	16,0 (9,3-16,8)	9,0 (6,0-15,0)
18 місяців	7,0 (5,0-13,0)	6,5 (5,0-9,5)	16,0 (7,0-17,0)	7,5 (5,0-13,8)
21 місяць	8,0 (7,0-14,0)	-	15,0 (6,0-16,0)	8,0 (6,0-14,3)
24 місяці	7,5 (6,0-13,0)	-	12,0 (9,0-15,0)	8,5 (6,0-13,0)

Примітка: * достовірна відмінність ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з інтенсивністю мотиваційного компоненту втоми у здорових осіб

Згідно даних табл. 3.27, тільки під час першого спостереження в усьому масиві ГПМК та у пацієнтів інсультами інтенсивність мотиваційного компоненту ПІВ достовірно вища, ніж інтенсивність мотиваційного компоненту втоми у здорових осіб. Під час жодного спостереження протягом двох років не було знайдено достовірних відмінностей (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) в інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ згідно СМВ MFI-20 у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та з ТІА. За допомогою критерію Фрідмана виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність в показниках інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 протягом дворічного періоду в усьому масиві ГПМК ($p<0,01$) та у пацієнтів з ішемічним інсультом ($p<0,001$). Разом з тим (згідно критерію Фрідмана), показники інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 достовірно не змінювалися у пацієнтів з геморагічним інсультом протягом вісімнадцятимісячного періоду ($p=0,50$) та у пацієнтів з ТІА протягом дворічного періоду ($p=0,65$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ згідно СМВ MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ГПМК був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.28

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	1,9	3,2	3,1	2,8	3,0	2,6	3,8*	2,8	3,5*
1 місяць	-	1,2	1,2	1,0	1,3	0,9	2,2	1,3	2,1
3 місяці	-	-	0,1	-0,1	0,2	-0,2	1,2	0,4	1,2
6 місяців	-	-	-	-0,2	0,1	-0,2	1,1	0,3	1,1
9 місяців	-	-	-	-	0,3	-0,1	1,2	0,5	1,2
12 місяців	-	-	-	-	-	-0,3	0,9	0,2	1,0
15 місяців	-	-	-	-	-	-	1,2	0,5	1,2
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	-0,6	0,1
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Табл. 3.28 доводить, що у пацієнтів з ГПМК інтенсивність мотиваційного компоненту ПІВ, порівняно з початковими значеннями, достовірно знижується тільки під час окремих спостережень – вісімнадцятимісячного та двадцятичотирьохмісячного.

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ згідно СПВ MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ішемічним інсультом був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.29

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ за СПВ MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ішемічним інсультом

Термін після ішемічного інсульту	Місяць після ішемічного інсульту								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	1,8	2,9	2,8	2,8	3,0	3,4*	3,9*	2,5	3,7*
1 місяць	-	1,1	1,0	1,1	1,4	1,8	2,4	1,1	2,3
3 місяці	-	-	0	0,1	0,4	0,8	1,5	0,2	1,5
6 місяців	-	-	-	0,1	0,4	0,8	1,5	0,3	1,5
9 місяців	-	-	-	-	0,3	0,7	1,3	0,2	1,3
12 місяців	-	-	-	-	-	0,4	1,0	-0,1	1,0
15 місяців	-	-	-	-	-	-	0,6	-0,5	0,7
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	-1,0	0,1
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як демонструє табл. 3.29, у пацієнтів з ішемічним інсультом інтенсивність мотиваційного компоненту ПІВ згідно СМВ MFI-20 достовірно знижується, порівняно з початковими значеннями, в більшості спостережень протягом другого постінсультного року.

Таблиця 3.30

Інтенсивність зниженої активності-компоненту ПІВ за СЗА MFI-20 протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	

Продовження таблиці 3.30

1 тиждень	15,0 (13,0-17,0)*	14,0 (13,5-17,3)*	14,5 (14,0-17,8)*	14,0 (13,0-17,0)*
1 місяць	13,0 (8,0-14,0)*	12,0 (8,5-12,5)	13,5 (12,3-14,8)*	13,0 (9,0-14,0)*
3 місяці	12,0 (6,0-14,0)	13,0 (6,8-14,0)	6,0 (4,8-12,3)	12,0 (6,0-14,0)
6 місяців	11,0 (6,0-13,0)	12,0 (12,0-13,5)	7,0 (5,5-10,0)	12,0 (6,0-13,0)
9 місяців	8,0 (5,0-13,0)	12,0 (7,5-13,0)	7,5 (5,5-11,0)	8,0 (5,0-13,0)
12 місяців	9,0 (6,0-12,0)	12,0 (10,8-12,3)	7,0 (6,0-14,0)	10,0 (6,0-12,0)
15 місяців	9,0 (6,0-13,0)	12,0 (6,5-14,0)	7,5 (5,3-12,0)	9,0 (6,0-13,0)
18 місяців	9,0 (7,0-12,0)	10,0 (6,8-13,3)	9,0 (6,0-10,0)	9,0 (7,0-12,0)
21 місяць	8,0 (6,0-12,0)	-	7,0 (5,0-7,0)	7,5 (6,0-12,0)
24 місяці	9,5 (5,3-12,0)	-	7,0 (6,0-8,0)	8,5 (5,8-12,0)

Примітка: * достовірна відмінність ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з інтенсивністю зниженої активності у здорових осіб

Згідно даних табл. 3.30, протягом першого місяця після ішемічного інсульту, геморагічного інсульту та ТІА (за виключенням геморагічного інсульту під час одномісячного спостереження) інтенсивність зниженої активності ПІВ достовірно вища, ніж інтенсивність цього компоненту втоми у здорових осіб. Під час жодного спостереження протягом двох років не було знайдено достовірних відмінностей (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) в інтенсивності зниженої активності згідно СЗА MFI-20 у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА.

За допомогою критерію Фрідмана виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність в показниках інтенсивності зниженої активності-компоненту ПІВ за СЗА MFI-20 протягом дворічного періоду в усьому масиві ГПМК ($p<0,001$) та у пацієнтів з ішемічним інсультом ($p<0,001$). Разом з

тим (згідно критерію Фрідмана), показники інтенсивності зниженої активності-компоненту ПІВ за СЗА MFI-20 достовірно не змінювалися у пацієнтів з геморагічним інсультом протягом вісімнадцятимісячного періоду (p=0,26) та у пацієнтів з ТІА протягом дворічного періоду (p=0,06).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності зниженої активності-компоненту ПІВ згідно СЗА MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ГПМК був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.31

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності зниженої активності-компоненту ПІВ за СЗА MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	3,8*	6,1*	6,6*	6,8*	6,6*	6,4*	6,1*	6,7*	6,3*
1 місяць	-	2,3	2,9	3,3*	3,3*	3,1	3,0	3,8*	3,4*
3 місяці	-	-	0,8	1,2	1,3	1,1	1,1	2,0	1,8
6 місяців	-	-	-	0,5	0,6	0,4	0,5	1,4	1,2
9 місяців	-	-	-	-	0,1	0	0,1	1,0	0,8
12 місяців	-	-	-	-	-	-0,1	0	0,8	0,7
15 місяців	-	-	-	-	-	-	0,1	0,9	0,7
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	0,8	0,7
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,1

Примітка: * достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Табл. 3.31 демонструє, що у пацієнтів з ГПМК інтенсивність зниженої активності, як компоненту ПІВ, достовірно знижується, порівняно з початковими значеннями, через 1 місяць і далі продовжує бути на достовірно нижчих рівнях протягом усього дворічного періоду. Крім того, починаючи з дев'ятимісячного спостереження, відбувається додаткове епізодичне зниження інтенсивності цього

компоненту ПІВ у вигляді достовірних відмінностей, порівняно з показниками одномісячного спостереження.

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності зниженої активності-компоненту ПІВ згідно СЗА MFI-20 між окремими спостереженнями протягом дворічного періоду у пацієнтів з ішемічним інсультом був застосований критерій Данна (критичне значення – 3,26).

Таблиця 3.32

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності зниженої активності-компоненту ПІВ за СЗА MFI-20 під час окремих спостережень у пацієнтів з ішемічним інсультом

Термін після ішемічного інсульту	Місяць після ішемічного інсульту								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24
1 тиждень	3,3*	4,9*	5,6*	5,9*	6,0*	5,6*	5,2*	5,6*	5,4*
1 місяць	-	1,6	2,4	2,8	3,0	2,7	2,4	3,0	2,8
3 місяці	-	-	0,9	1,3	1,6	1,3	1,1	1,8	1,6
6 місяців	-	-	-	0,4	0,8	0,5	0,3	1,0	0,9
9 місяців	-	-	-	-	0,3	0,1	-0,1	0,7	0,5
12 місяців	-	-	-	-	-	-0,3	-0,4	0,3	0,2
15 місяців	-	-	-	-	-	-	-0,1	0,6	0,5
18 місяців	-	-	-	-	-	-	-	0,7	0,5
21 місяць	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,1

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Табл. 3.32 демонструє, що інтенсивність зниженої активності, як компоненту ПІВ, у пацієнтів з ішемічним інсультом достовірно знижується через 1 місяць, порівняно з початковими значеннями, і далі продовжує бути на достовірно низьких рівнях протягом усього дворічного періоду.

Насамкінець, ми дослідили динаміку показників субшкал шкали MFI-20 у пацієнтів без ПІВ за СГВ MFI-20 (<12) протягом дворічного періоду.

Таблиця 3.33

Динаміка показників СФВ MFI-20 у випадках відсутності ПІВ за СГВ MFI-20 протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-9,0)
1 місяць	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0	7,0 (6,0-8,0	7,0 (6,0-8,0
3 місяці	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (7,0-9,0)	7,0 (6,0-9,0)
6 місяців	6,0 (5,0-7,3)	6,0 (5,0-8,0)	7,0 (7,0-8,0)	7,0 (5,8-8,0)
9 місяців	7,0 (6,0-11,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-11,0)	7,0 (6,0-8,0)
12 місяців	8,0 (6,0-9,0)	8,0 (5,5-9,5)	7,0 (5,5-8,0)	8,0 (6,0-9,0)
15 місяців	8,0 (6,0-11,0)	7,0 (6,0-8,8)	7,0 (5,5-8,5)	8,0 (6,0-9,0)
18 місяців	8,0 (6,0-10,0)	6,5 (5,8-8,3)	7,0 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-10,0)
21 місяць	7,0 (6,0-11,0)	8,0 (6,5-8,5)	8,0 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-9,0)

За даними, представленими в табл. 3.33, протягом дворічного періоду значення СФВ MFI-20, у випадках відсутності ПІВ за СГВ MFI-20, не мають будь-яких достовірних відмінностей (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) під час жодного спостереження у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА. За допомогою критерію Фрідмана не виявлено будь-яких статистично достовірних внутрішньогрупових неоднорідностей в значеннях показників СФВ MFI-20 протягом дворічного періоду як при ГПМК загалом, так і при ішемічних інсультах, геморагічних інсультах та ТІА.

Таблиця 3.34

Динаміка показників СПВ MFI-20 у випадках відсутності ПІВ за СГВ MFI-20 протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	7,0 (6,0-9,0)	8,0 (7,0-9,0)	8,0 (7,0-9,0)	7,0 (6,0-9,0)
1 місяць	7,0 (6,0-8,0	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)
3 місяці	7,0 (6,0-12,0)	6,0 (6,0-8,0)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (6,0-8,0)
6 місяців	7,0 (5,0-9,8)	7,0 (6,0-11,8)	6,0 (5,0-7,0)	6,0 (5,0-8,0)
9 місяців	7,0 (6,0-12,0)	8,0 (6,0-10,0)	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (6,0-10,0)
12 місяців	8,0 (6,0-11,0)	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (6,5-9,0)	8,0 (6,0-10,0)
15 місяців	8,0 (7,0-11,0)	9,0 (8,0-10,0)	8,0 (6,5-9,0)	8,0 (7,0-10,0)
18 місяців	8,0 (6,0-13,0)	8,0 (6,8-12,0)	7,0 (5,0-9,0)	7,0 (6,0-11,0)
21 місяць	8,0 (6,0-12,0)	8,0 (7,0-9,0)	7,5 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-9,0)
24 місяці	8,0 (6,0-12,0)	7,0 (6,0-8,5)	7,0 (5,0-9,0)	7,0 (6,0-10,0)

Згідно даних в табл. 3.34, протягом дворічного періоду значення СПВ MFI-20, у випадках відсутності ПІВ, за СГВ MFI-20, не мають будь-яких достовірних відмінностей (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) під час жодного спостереження у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та з ТІА. За допомогою критерію Фрідмана не виявлено будь-яких статистично достовірних внутрішньогрупових неоднорідностей в значеннях показників СПВ MFI-20 протягом дворічного періоду як при ГПМК загалом, так і при ішемічних нісультах, геморагічних інсультах та ТІА.

Таблиця 3.35

Динаміка показників СМВ MFI-20 у випадках відсутності ПІВ, за СГВ MFI-20, протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			Загалом
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (7,0-9,0)	7,0 (7,0-9,0)	7,0 (6,0-9,0)
1 місяць	8,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-9,0)
3 місяці	7,0 (6,0-11,0)	7,0 (6,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	6,0 (5,0-10,0)
6 місяців	7,0 (5,8-8,0)	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (5,3-8,0)	7,0 (6,0-8,0)
9 місяців	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-9,0)
12 місяців	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,5-8,5)	7,0 (6,0-8,5)	7,0 (6,0-8,0)
15 місяців	8,0 (7,0-10,0)	7,5 (6,3-9,8)	7,0 (6,0-8,5)	8,0 (7,0-9,0)
18 місяців	8,0 (6,0-9,0)	7,5 (6,5-10,0)	8,0 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-9,0)
21 місяць	8,0 (6,0-11,0)	8,0 (6,5-9,0)	7,5 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-9,0)
24 місяці	8,0 (7,0-11,5)	7,0 (5,5-8,5)	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (6.0-9,0)

За даними, представленими в табл. 3.35, протягом дворічного періоду значення СМВ MFI-20, у випадках відсутності ПІВ за СГВ MFI-20, не мають будь-яких достовірних відмінностей (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) під час жодного спостереження у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА. За допомогою критерію Фрідмана не виявлено будь-яких статистично достовірних внутрішньогрупових неоднорідностей в значеннях показників СМВ MFI-20 протягом дворічного періоду як при ГПМК загалом, так і при ішемічних інсультах, геморагічних інсультах та ТІА.

Таблиця 3.36

Динаміка показників СЗА MFI-20 у випадках відсутності ПІВ, за СГВ MFI-20, протягом дворічного періоду, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ГПМК			усі ГПМК
	ішемічний інсульт	геморагічний інсульт	ТІА	
1 тиждень	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-9,0)
1 місяць	8,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-9,0)	7,5 (6,0-8,3)	8,0 (6,0-9,0)
3 місяці	7,0 (6,0-10,0)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (6,0-7,0)	7,0 (6,0-9,0)
6 місяців	7,0 (6,0-9,0)	6,0 (6,0-7,8)	6,5 (5,0-8,0)	7,0 (6,0-9,0)
9 місяців	7,0 (6,0-8,5)	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-9,0)
12 місяців	7,0 (6,0-8,0)	6,0 (5,5-8,5)	7,0 (6,0-8,5)	7,0 (6,0-8,0)
15 місяців	8,0 (7,0-9,0)	7,5 (6,3-9,0)	8,0 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-9,0)
18 місяців	7,0 (6,0-8,3)	7,5 (6,8-8,3)	7,0 (6,0-9,0)	7,0 (6,0-9,0)
21 місяць	8,0 (6,0-9,0)	8,0 (6,5-10,5)	8,0 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-9,0)
24 місяці	8,0 (6,0-9,0)	9,0 (6,0-11,5)	7,5 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-9,0)

Згідно даних в табл. 3.36, протягом дворічного періоду значення СЗА MFI-20, у випадках відсутності ПІВ за СГВ MFI-20, не мають будь-яких достовірних відмінностей (за Н-критерієм Краскела-Уолліса) під час жодного спостереження у пацієнтів з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та ТІА. За допомогою критерію Фрідмана не виявлено будь-яких статистично достовірних внутрішньогрупових неоднорідностей в значеннях показників СЗА MFI-20 протягом дворічного періоду як при ГПМК загалом, так і при ішемічних інсультах, геморагічних інсультах та ТІА.

3.5 Висновки розділу 3

ПІВ – розповсюджене явище, частота якого протягом дворічного періоду, залежно від шкали втоми та часу після ГПМК, складає від 24,2% до 36,3%.

Під час усіх спостережень протягом дворічного періоду частота ПІВ у пацієнтів з ГПМК є достовірно вищою, ніж частота втоми у здорових осіб. В основі цього феномену лежить достовірно вища частота ПІВ у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультами. Частота ПІВ у пацієнтів з ТІА достовірно не відрізняється від показників частоти втоми у здорових осіб.

Частота ПІВ, згідно трьох шкал втоми, достовірно збільшується протягом першого року після ГПМК, за рахунок достовірного переважання кількості випадків появи ПІВ над кількістю випадків її зникнення в проміжку між першим та третім місяцями після ГПМК. В основі достовірного збільшення частоти ПІВ протягом першого року після ГПМК лежить істотне збільшення випадків ПІВ у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультами (у пацієнтів з ТІА динаміка частоти ПІВ не має будь-яких достовірних змін).

Починаючи з трьох місяців після ГПМК, у пацієнтів з інсультами, в більшості спостережень, ризик наявності ПІВ є достовірно вищим, порівняно з пацієнтами з ТІА: у пацієнтів з ішемічними інсультами – протягом усього наступного періоду, у пацієнтів з геморагічними інсультами – протягом наступних дев’яти місяців.

Протягом першого місяця після ГПМК інтенсивність ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та FAS, є достовірно вищою, ніж інтенсивність втоми, згідно відповідних шкал, у здорових осіб. В основі цього феномену лежить достовірно вища інтенсивність ПІВ у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультами.

Зміни інтенсивності ПІВ, згідно трьох шкал втоми, протягом дворічного періоду мають хвилеподібний характер: порівняно з початковими значеннями інтенсивність ПІВ достовірно знижується через 3 місяця після ГПМК і, в залежності від шкали втоми, продовжує бути на достовірно низькому рівні декілька наступних спостережень в межах першого року. Повторний епізод

достовірно зниженої інтенсивності ПІВ припадає на четверте півріччя. В основі даних закономірностей лежать достовірні зміни інтенсивності ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом.

Закономірності змін інтенсивності ПІВ є характерними саме для ПІВ, як для окремого, самостійного феномену, а не для значень шкал втоми: у пацієнтів без ПІВ, згідно трьох шкал втоми, відсутні будь-які достовірні зміни підпорогових для втоми показників СГВ MFI-20, шкали FAS та шкали FSS.

Інтенсивність усіх компонентів ПІВ, згідно субшкал шкали MFI-20, в ранньому постінсультному періоді є достовірно вищою, ніж інтенсивність відповідних компонентів втоми у здорових осіб: психічного та мотиваційного – протягом першого тижня, зниженої активності – протягом першого місяця, фізичного – протягом перших трьох місяців після ГПМК.

Інтенсивність компонентів ПІВ, згідно відповідних субшкал шкали MFI-20, порівняно з початковими значеннями, достовірно зменшується з часом: фізичного та зниженої активності – під час одномісячного, психічного – під час трьохмісячного, мотиваційного – під час вісімнадцятимісячного спостереження. Після вище вказаних термінів інтенсивність усіх компонентів ПІВ (за рідким виключенням) залишається на достовірно нижчих рівнях протягом усього подальшого періоду спостереження. В основі вказаних закономірностей лежать зміни інтенсивності компонентів ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом.

У випадках відсутності ПІВ, за СГВ MFI-20, не фіксується будь-яких достовірних закономірностей змін показників СФВ, СПВ, СМВ, СЗА шкали MFI-20 протягом дворічного періоду.

Таким чином, стає зрозумілою необхідність подальших досліджень для ідентифікації механізмів, що лежать в основі вище наведених закономірностей змін частоти та інтенсивності ПІВ в часі.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у таких публікаціях і виступах:

1. [97] 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.
2. [103] 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.
3. [6] Дельва ІІ. Феномен патологічної втоми протягом першого року після інсультів: розповсюдженість, асоційовані фактори. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4 Том 1(139):133-6.
4. [94] 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.
5. [14] Дельва ІІ, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Патологічна втома у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;3:143-4.
6. [7] 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.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПІВ ТА ЇЇ КОМПОНЕНТІВ, ЗАЛЕЖНО ВІД ЧАСУ ВИНИКНЕННЯ ПІВ ПІСЛЯ ГПМК

4.1 Клінічні особливості ПІВ, залежно від часу виникнення ПІВ після ГПМК

Дослідження клінічних характеристик ПІВ, згідно кожної з трьох шкал втоми, залежно від часу виникнення ПІВ, проводилось в 2 етапи. На першому етапі аналізували інтенсивність ПІВ (під час її першого діагностування), що виникала в різні терміни після ГПМК. На другому етапі проводили проспективний аналіз змін інтенсивності ПІВ, залежно від часу її виникнення після ГПМК, протягом першого постінсультного року (обмежена кількість спостережень протягом другого року не дозволяє проаналізувати зміни інтенсивності ПІВ).

Дослідження інтенсивності ПІВ (згідно СГВ MFI-20), залежно від термінів її виникнення після ГПМК, включало 93 випадки діагностування ПІВ в перший тиждень, 14 випадків виявлення ПІВ під час одномісячного спостереження та 28 випадків виявлення ПІВ через 3 місяці після ГПМК. Вивчення проспективних змін інтенсивності ПІВ (згідно СГВ MFI-20), залежно від термінів виявлення ПІВ, включало 34 випадки, коли ПІВ виявлялась в перший тиждень після ГПМК та 13 випадків, коли ПІВ вперше діагностувалась через 3 місяці після ГПМК. Зміни в часі інтенсивності ПІВ (згідно СГВ MFI-20), що вперше діагностувалась через 1 та 6 місяців після ГПМК, було не можливо проаналізувати внаслідок малої кількості спостережень.

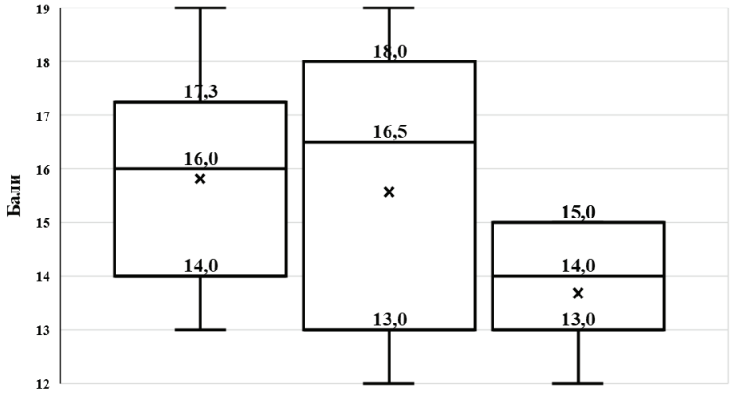


Рис. 4.1 Інтенсивність ПІВ, згідно СГВ MFI-20,
залежно від часу виявлення ПІВ, Me (Q1-Q3)

При аналізі, за допомогою Н-критерію Краскела-Уолліса, показників інтенсивності ПІВ (згідно СГВ MFI-20) на момент її першого діагностування через 1 тиждень, через 1 та 3 місяця після ГПМК (рис. 4.1), виявлена статистично достовірна неоднорідність (p=0,04).

Для встановлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ, згідно СГВ MFI-20, що вперше діагностувалась в різні терміни після ГПМК, було застосоване попарне порівняння показників інтенсивності ПІВ за допомогою критерію Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 4.1

Значення критерію Данна при попарному порівнянні інтенсивності ПІВ, за СГВ MFI-20, що вперше діагностувалась в різні терміни після ГПМК

Термін після ГПМК	Термін після ГПМК	
	1 місяць	3 місяці
1 тиждень	-0,4	2,4*
1 місяць	-	2,0

Примітка: * достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Як видно з табл. 4.1, інтенсивність ПІВ (за СГВ MFI-20), що виявляється в перший тиждень, статистично не відрізняється від інтенсивності ПІВ, що вперше

діагностується через 1 місяць після ГПМК, та достовірно вища, ніж інтенсивність ПІВ, що вперше діагностується під час тримісячного спостереження.

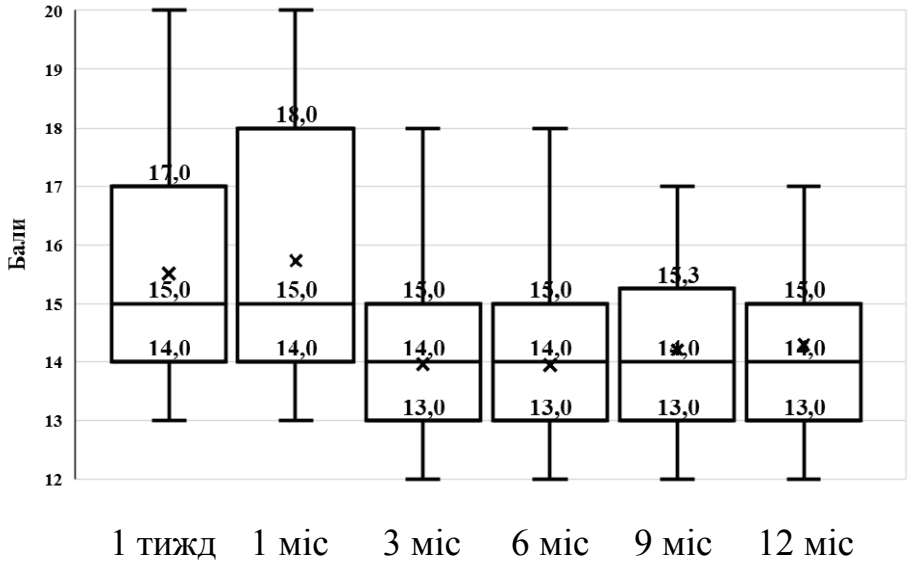


Рис. 4.2. Динаміка інтенсивності ПІВ (згідно СГВ MFI-20), що діагностується в перший тиждень після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності ПІВ, згідно СГВ MFI-20, протягом однорічного періоду у випадках виявлення ПІВ в перший тиждень після ГПМК (рис. 4.2), виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність ($p<0,001$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ, згідно СГВ MFI-20, між окремими спостереженнями був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,94).

Таблиця 4.2

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ, за СГВ MFI-20, під час окремих спостережень протягом однорічного періоду

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК				
	1	3	6	9	12

Продовження таблиці 4.2

1 тиждень	0	3,7*	3,6*	3,6*	2,6
1 місяць	-	3,7*	3,6*	3,6*	2,5
3 місяці	-	-	-0,1	-0,1	-1,1
6 місяців	-	-	-	0	-1,0
9 місяців	-	-	-	-	-1,0

Примітка: * - достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Табл. 4.2 демонструє, що у випадках діагностування ПІВ (згідно СГВ MFI-20) в перший тиждень після ГПМК, перебіг ПІВ характеризується достовірним зниженням її інтенсивності через 3 місяця після ГПМК, з подальшим перебуванням на достовірно низьких рівнях (окрім останнього спостереження).

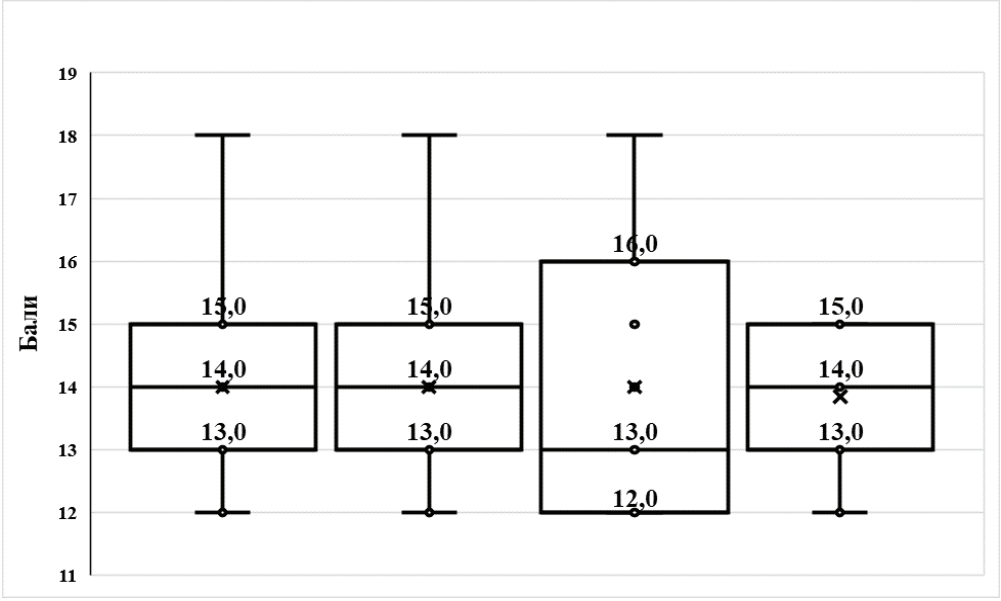


Рис. 4.3. Динаміка інтенсивності ПІВ (згідно СГВ MFI-20),
що вперше діагностується через 3 місяця після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності ПІВ, згідно СГВ MFI-20, в часі, у випадках виявлення ПІВ через 3 місяця після ГПМК (рис. 4.3), не виявлено статистично достовірної внутрішньогрупової неоднорідності (p=0,99).

Дослідження інтенсивності ПІВ, згідно шкали FAS, залежно від термінів її виникнення після ГПМК, включало 95 випадків діагностування ПІВ в перший тиждень, 32 випадки виявлення ПІВ під час одномісячного спостереження та 34 випадків виявлення ПІВ через 3 місяці після ГПМК. Вивчення проспективних змін інтенсивності ПІВ, згідно шкали FAS, залежно від термінів виявлення ПІВ включало: 22 випадки, коли ПІВ виявлялась в перший тиждень після ГПМК, 19 випадків, коли ПІВ вперше діагностувалась через 1 місяць після ГПМК, та 22 випадки, коли ПІВ вперше діагностувалась 3 місяці після ГПМК. Зміни в часі інтенсивності ПІВ, згідно шкали FAS, що вперше діагностувалась через 6 місяців після ГПМК, було не можливо проаналізувати внаслідок малої кількості спостережень.

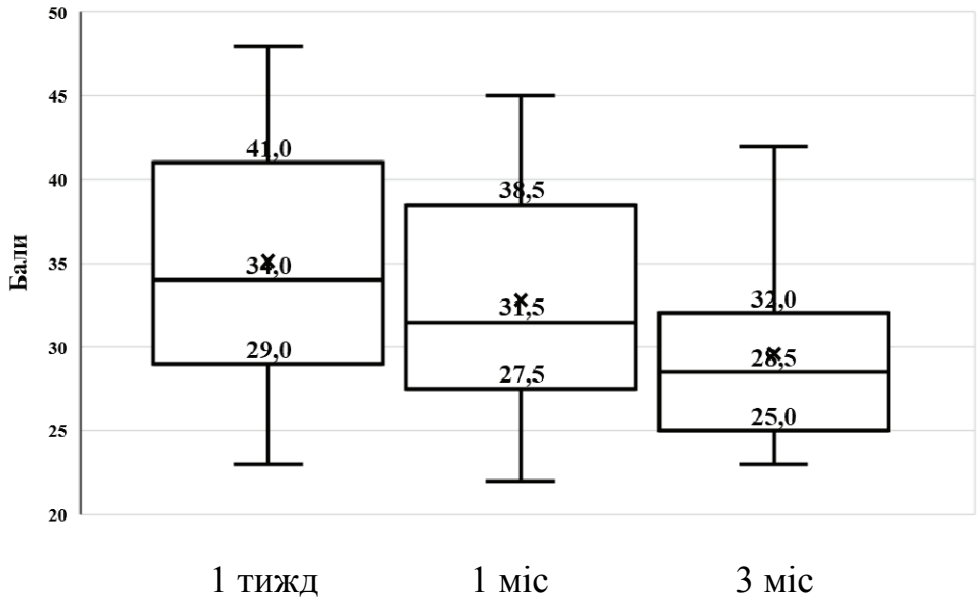


Рис. 4.4. Інтенсивність ПІВ, згідно шкали FAS,
залежно від часу виявлення ПІВ, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою Н-критерію Краскела-Уолліса) показників інтенсивності ПІВ, згідно шкали FAS, на момент її першого діагностування через 1 тиждень, через 1 та 3 місяця після ГПМК (рис. 4.4), виявлена статистично достовірна неоднорідність ($p<0,001$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ, згідно шкали FAS, що вперше діагностувалась в різні терміни після ГПМК, було застосоване попарне порівняння показників інтенсивності ПІВ за допомогою критерію Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 4.3

Значення критерію Данна при попарному порівнянні інтенсивності ПІВ, за шкалою FAS, що вперше діагностувалась в різні терміни після ГПМК

Термін після ГПМК	Термін після ГПМК	
	1 місяць	3 місяці
1 тиждень	1,2	4,1*
1 місяць	-	2,3

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Табл. 4.3 демонструє, що інтенсивність ПІВ, за шкалою FAS, яка виявляється в перший тиждень, статистично не відрізняється від інтенсивності ПІВ, що вперше діагностується через 1 місяць після ГПМК та достовірно вища, ніж інтенсивність ПІВ, що вперше діагностується під час тримісячного спостереження.

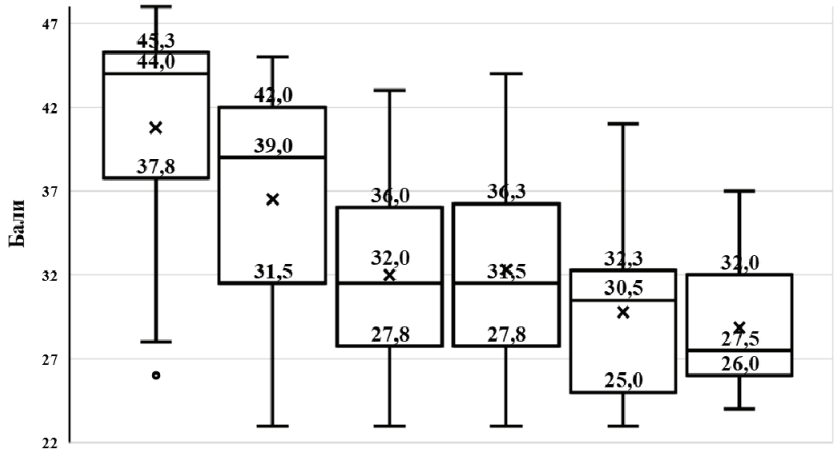


Рис. 4.5. Динаміка інтенсивності ПІВ (згідно шкали FAS), що діагностується в перший тиждень після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності ПІВ протягом однорічного періоду (рис. 4.5) виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність ($p<0,001$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ, згідно шкали FAS, між окремими спостереженнями був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,94).

Таблиця 4.4

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ, за шкалою FAS, під час окремих спостережень протягом однорічного періоду

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК				
	1	3	6	9	12
1 тиждень	1,7	3,7*	3,5*	4,8*	5,3*
1 місяць	-	2,0	1,8	3,2*	3,6*
3 місяці	-	-	-0,2	1,2	-1,6
6 місяців	-	-	-	1,4	1,8
9 місяців	-	-	-	-	0,4

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Табл. 4.4 демонструє, що у випадках наявності ПІВ, згідно шкали FAS, протягом тижня після ГПМК, інтенсивність ПІВ, порівняно з її початковими значеннями, достовірно знижується через 3 місяця після ГПМК і є достовірно зниженою під час усіх наступних спостережень.

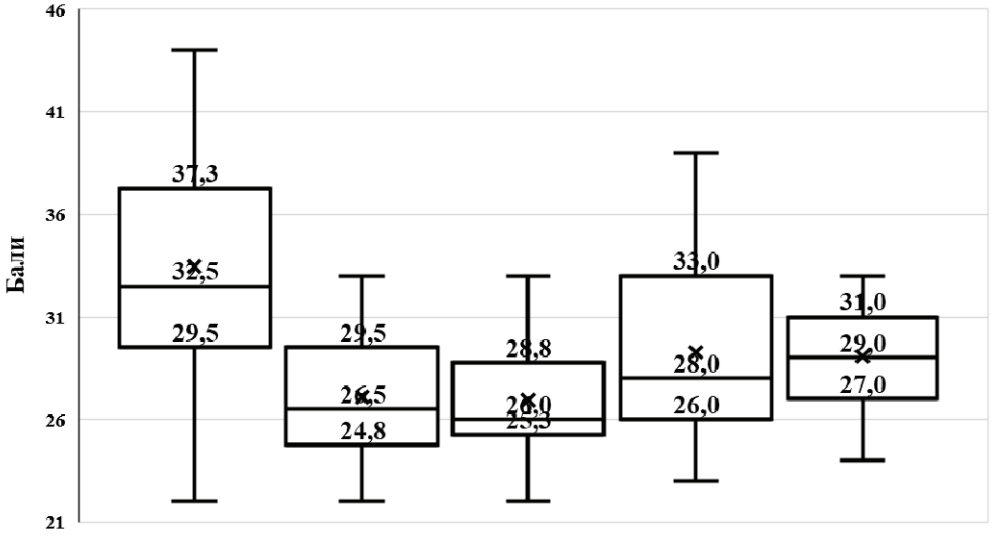


Рис. 4.6. Динаміка інтенсивності ПІВ (згідно шкали FAS),
що вперше діагностується через 1 місяць після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При дослідженні (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності ПІВ, представлених на рис. 4.6, виявлена статистично достовірна неоднорідність ($p<0,01$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ, згідно шкали FAS, між окремими спостереженнями був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,81).

Таблиця 4.5

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ, за шкалою FAS, під час окремих спостережень протягом одинадцятимісячного періоду

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК			
	3	6	9	12
1 місяць	3,4*	3,4*	2,0	2,2
3 місяці	-	-0,1	-1,4	-1,2

Продовження таблиці 4.5

6 місяців	-	-	-1,4	-1,6
9 місяців	-	-	-1,2	0,2

Примітка: * достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Табл. 4.5 демонструє, що у випадках виявлення ПІВ, згідно шкали FAS, під час одномісячного спостереження, перебіг ПІВ характеризується достовірним зниженням її інтенсивності через 3 та 6 місяців після ГПМК.

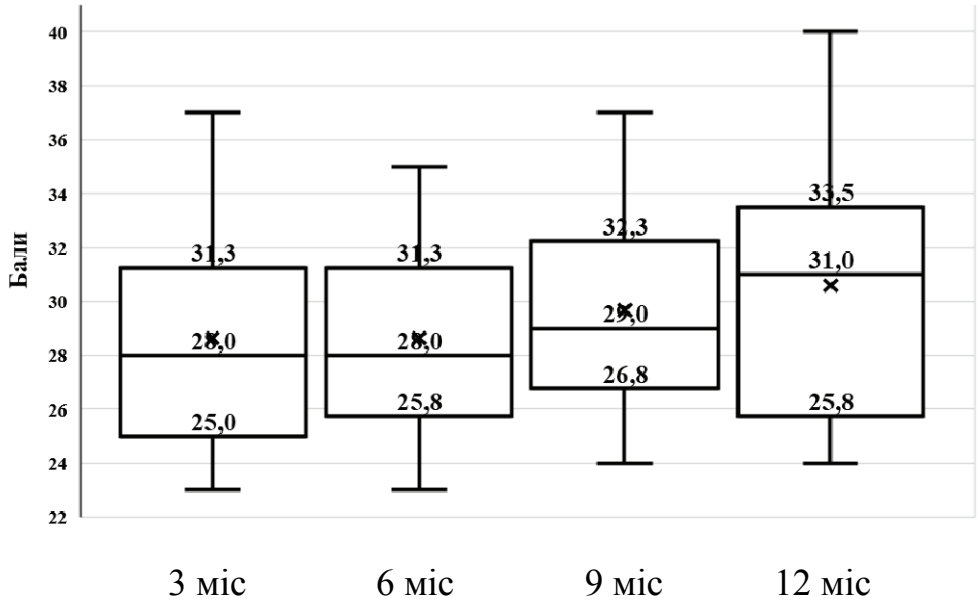


Рис. 4.7. Динаміка інтенсивності ПІВ (згідно шкали FAS),
що вперше діагностується через 3 місяця після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності ПІВ, згідно шкали FAS, в часі, у випадках виявлення ПІВ через 3 місяця після ГПМК (рис. 4.7), не виявлено статистично достовірної внутрішньогрупової неоднорідності (p=0,20).

Дослідження інтенсивності ПІВ, згідно шкали FSS, залежно від термінів її виникнення після ГПМК, включало 101 випадок діагностування ПІВ в перший тиждень, 9 випадків виявлення ПІВ під час одномісячного спостереження, 27 випадків виявлення ПІВ через 3 місяці після ГПМК та 13 випадків виявлення ПІВ через 6 місяців після ГПМК. Вивчення проспективних змін інтенсивності ПІВ,

згідно шкали FSS, залежно від термінів виявлення ПІВ, включало 39 випадків, коли ПІВ виявлялась в перший тиждень після ГПМК, 16 випадків, коли ПІВ вперше діагностувалась через 3 місяця після ГПМК та 8 випадків, коли ПІВ вперше діагностувалась 6 місяців після ГПМК. Зміни в часі інтенсивності ПІВ, згідно шкали FSS, що вперше діагностувалась через 1 місяць після ГПМК, було не можливо проаналізувати внаслідок малої кількості спостережень.

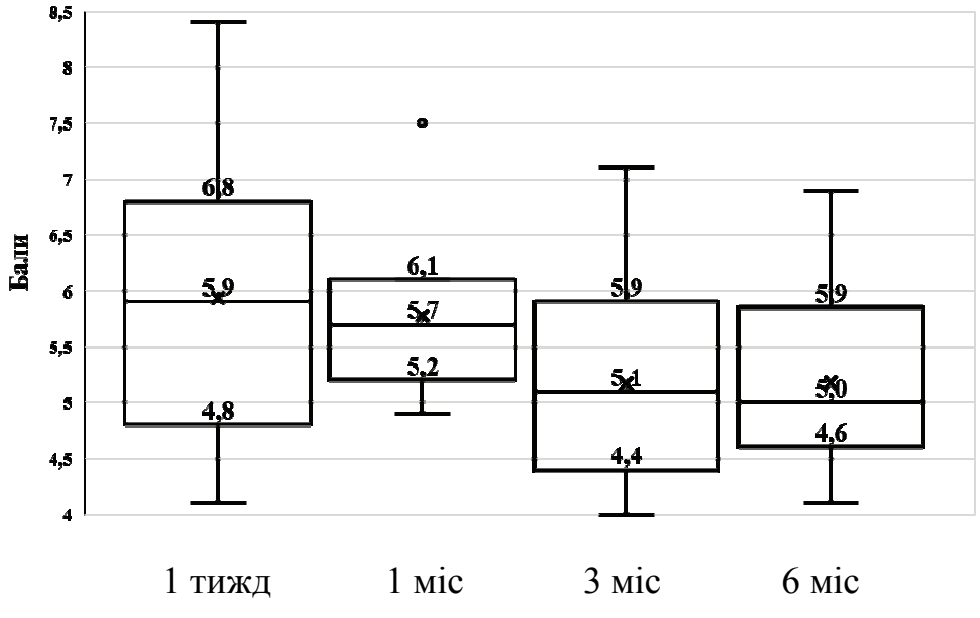


Рис. 4.8. Інтенсивність ПІВ, згідно шкали FSS,залежно від часу виявлення ПІВ, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою Н-критерію Краскела-Уолліса) показників інтенсивності ПІВ, згідно шкали FSS, на момент її першого діагностування через 1 тиждень, через 1, 3 та 6 місяців після ГПМК (рис. 4.8) виявлена статистично достовірна неоднорідність (p=0,02).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ, згідно шкали FSS, що вперше діагностувалась в різні терміни після ГПМК, було застосоване попарне порівняння показників інтенсивності ПІВ за допомогою критерію Данна (критичне значення – 2,64).

Таблиця 4.6

Значення критерію Данна при попарному порівнянні інтенсивності ПІВ, за шкалою FSS, що вперше діагностувалась в різні терміни після ГПМК

Термін після ГПМК	Термін після ГПМК		
	1 місяць	3 місяці	6 місяців
1 тиждень	3,7*	3,3*	3,4*
1 місяць	-	-0,4	-0,1
3 місяці	-	-	0,3

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як видно з табл. 4.6, інтенсивність ПІВ (за шкалою FSS), що виявляється в перший тиждень, є достовірно вищою, ніж інтенсивність ПІВ, що вперше діагностується через 1, 3 та 6 місяці після ГПМК.

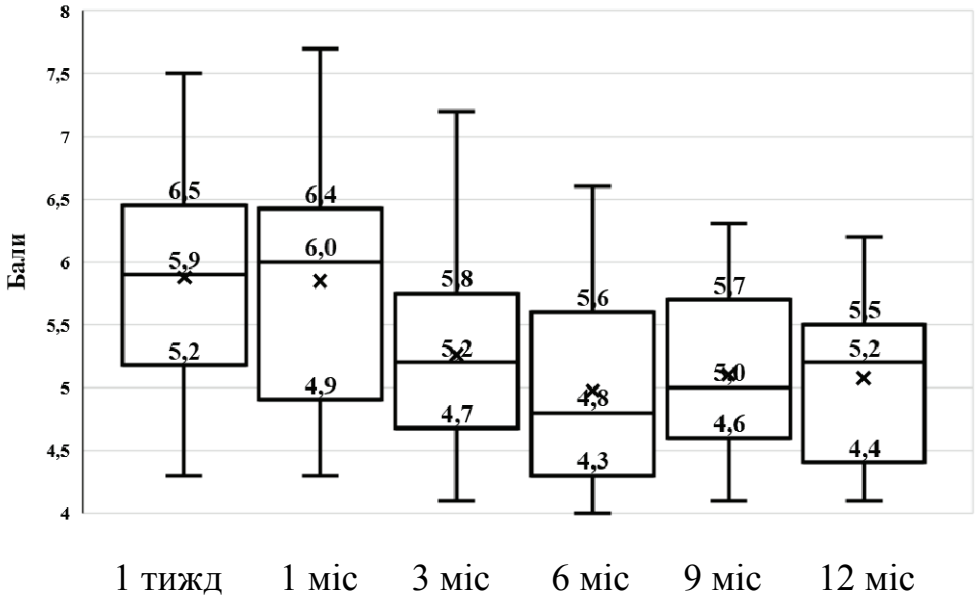


Рис. 4.9. Динаміка інтенсивності ПІВ (згідно шкали FSS), що діагностується в перший тиждень після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності ПІВ протягом однорічного періоду (рис. 4.9) виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність ($p<0,001$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ, згідно шкали FSS, між окремими спостереженнями був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,94).

Таблиця 4.7

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності ПІВ, за шкалою FSS, під час окремих спостережень протягом однорічного періоду

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК				
	1	3	6	9	12
1 тиждень	0,3	2,8	3,7*	2,8	3,1*
1 місяць	-	2,5	3,4*	2,5	2,8
3 місяці	-	-	0,9	0	0,3
6 місяців	-	-	-	-0,9	-0,6
9 місяців	-	-	-	-	0,31

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Табл. 4.7 демонструє, що інтенсивність ПІВ (згідно шкали FSS), порівняно з початковими значеннями, достовірно знижується тільки під час окремих спостережень – шестимісячного та дванадцятимісячного.

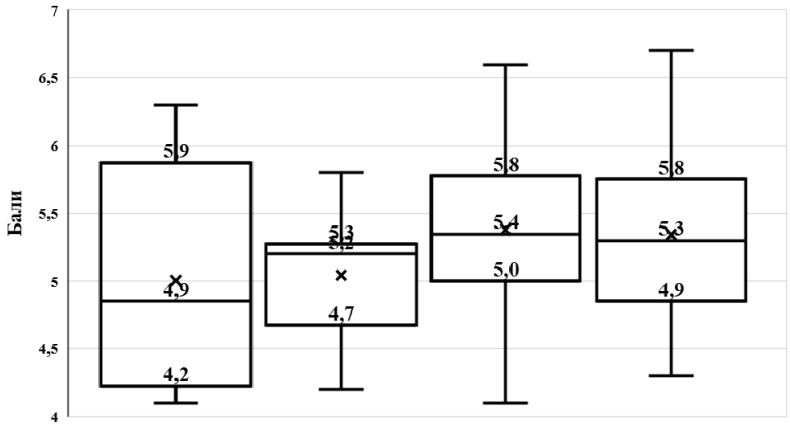


Рис. 4.10. Динаміка інтенсивності ПІВ (згідно шкали FSS), що вперше діагностується через 3 місяця після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності ПІВ, згідно шкали FSS, в часі, у випадках виявлення ПІВ через 3 місяця після ГПМК (рис. 4.10), не виявлено статистично достовірної внутрішньогрупової неоднорідності (p=0,14).

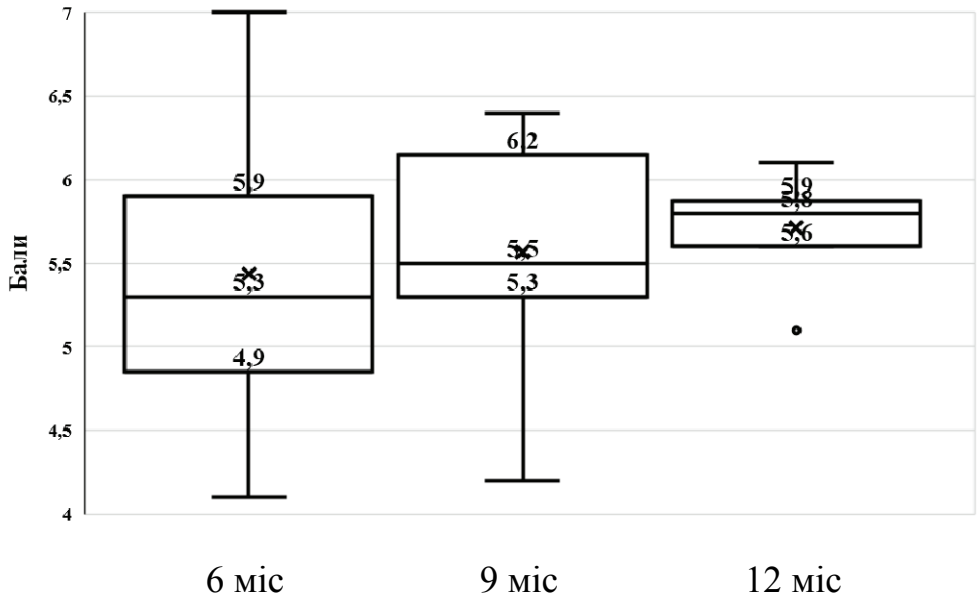


Рис. 4.11. Динаміка інтенсивності ПІВ (згідно шкали FSS),
що вперше діагностується через 6 місяців після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності ПІВ, згідно шкали FSS, в часі, у випадках виявлення ПІВ через 6 місяців після ГПМК (рис. 4.11), не виявлено статистично достовірної внутрішньогрупової неоднорідності (p=0,61).

4.2 Клінічні особливості компонентів ПІВ, згідно субшкал MFI-20, залежно від часу виникнення ПІВ після ГПМК

Дослідження клінічних характеристик кожного компоненту ПІВ (фізичного, психічного, мотиваційного, зниженої активності), залежно від часу її першого діагностування, згідно СГВ MFI-20, також проводилося в 2 етапи. На першому етапі аналізували інтенсивність компоненту (згідно відповідної субшкали MFI-20)

ПІВ, що дебютувала в різні терміни після ГПМК. На другому етапі проводили проспективний аналіз змін інтенсивності компоненту ПІВ, залежно від часу виникнення ПІВ після ГПМК, протягом першого постінсультного року (обмежена кількість спостережень протягом другого року не дозволяє проаналізувати зміни інтенсивності ПІВ).

Дослідження інтенсивності компонентів ПІВ (згідно відповідних субшкал MFI-20), залежно від термінів виникнення ПІВ після ГПМК, включало 93 випадки діагностування ПІВ в перший тиждень, 14 випадків виявлення ПІВ під час одномісячного спостереження та 28 випадків виявлення ПІВ через 3 місяці після ГПМК. Вивчення проспективних змін інтенсивності компонентів ПІВ, залежно від термінів виявлення ПІВ, включало 34 випадки, коли ПІВ виявлялась в перший тиждень після ГПМК та 13 випадків, коли ПІВ вперше діагностувалась через 3 місяці після ГПМК.

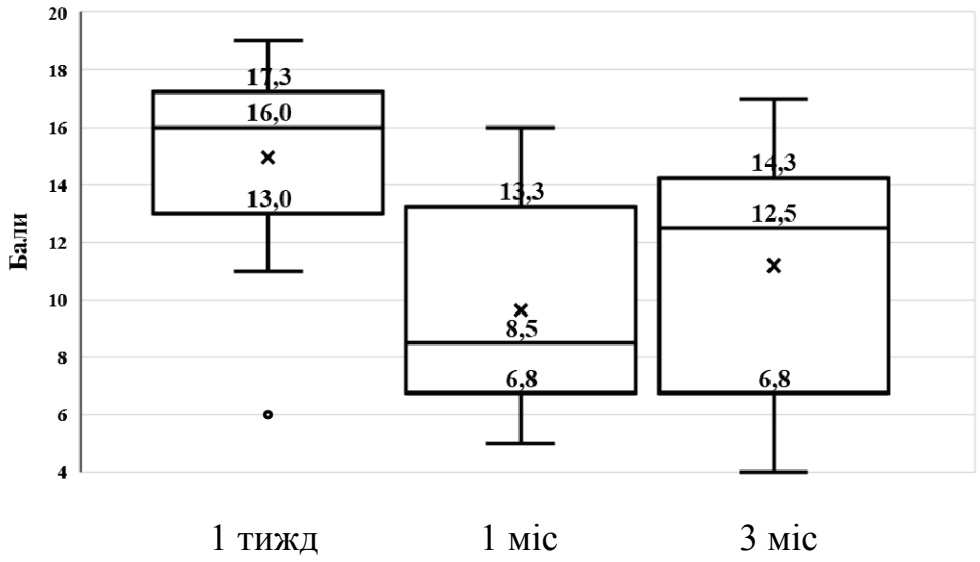


Рис. 4.12. Інтенсивність фізичного компоненту ПІВ,
згідно СФВ MFI-20, залежно від часу виявлення ПІВ, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою Н-критерію Краскела-Уолліса) показників інтенсивності фізичного компоненту ПІВ, на момент першого її діагностування

через 1 тиждень, через 1 та 3 місяця після ГПМК (рис. 4.12), виявлена статистично достовірна неоднорідність (p<0,001).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності фізичного компоненту ПІВ, що дебютувала в різні терміни після ГПМК, було застосоване попарне порівняння показників СФВ MFI-20 за допомогою критерію Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 4.8

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників СФВ MFI-20 у ПІВ, що вперше діагностувалась в різні терміни після ГПМК

Термін після ПМК	Термін після ПМК	
	1 місяць	3 місяці
1 тиждень	5,3*	4,8*
1 місяць	-	-1,5

Примітка: * достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Як видно з табл. 4.8, ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, має достовірно вищі показники СФВ MFI-20, порівняно з ПІВ, що вперше діагностується через 1 та 3 місяці після ГПМК.

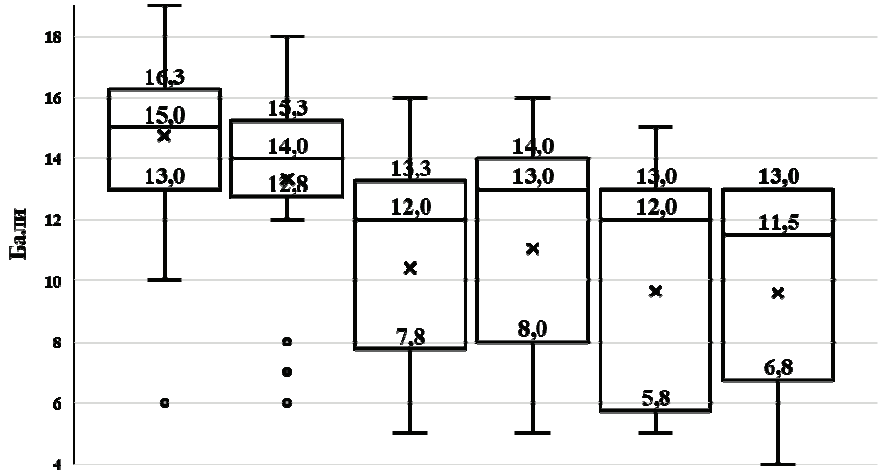


Рис. 4.13. Динаміка інтенсивності фізичного компоненту у ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності фізичного компоненту ПІВ протягом однорічного періоду (рис. 4.13) виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність ($p<0,001$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності фізичного компоненту ПІВ між окремими спостереженнями був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,94).

Таблиця 4.9

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності фізичного компоненту ПІВ, за СФВ MFI-20, під час окремих спостережень протягом однорічного періоду

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК				
	1	3	6	9	12
1 тиждень	1,7	5,1*	4,6*	5,8*	6,2*
1 місяць	-	3,4*	2,8	4,0*	4,5*
3 місяці	-	-	-0,6	0,6	1,1
6 місяців	-	-	-	1,2	1,7
9 місяців	-	-	-	-	0,5

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Табл. 4.9 демонструє, що у випадках діагностування ПІВ (згідно СГВ MFI-20) в перший тиждень після ГПМК, перебіг фізичного компоненту ПІВ характеризується достовірним зниженням його інтенсивності через 3 місяця після ГПМК, з подальшим перебуванням на достовірно низьких рівнях протягом усього наступного періоду спостереження.

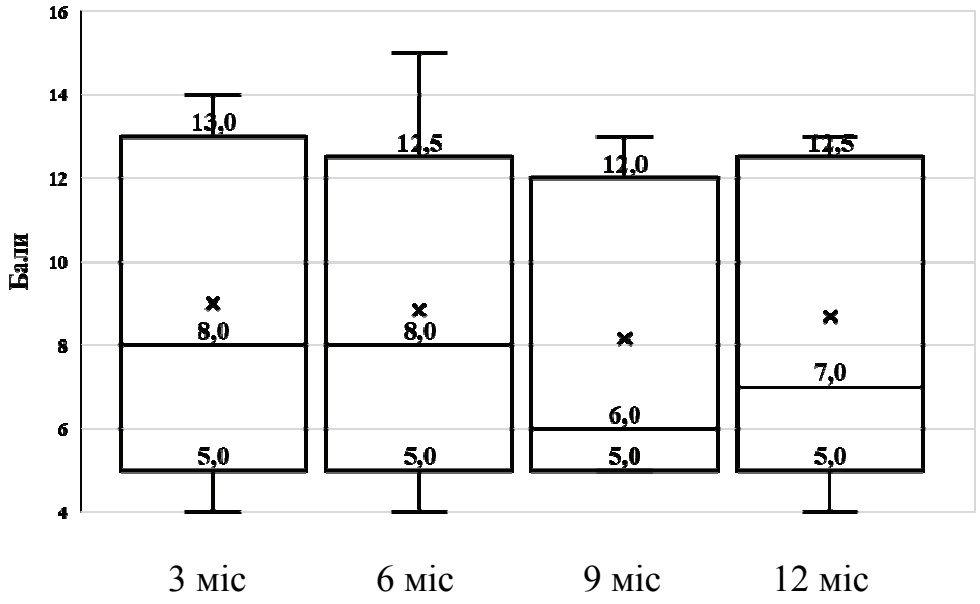


Рис. 4.14. Динаміка інтенсивності фізичного компоненту у ПІВ,
що вперше діагностується через 3 місяця після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності фізичного компоненту ПІВ в часі, у випадках дебюту ПІВ через 3 місяця після ГПМК (рис. 4.14), не виявлено статистично достовірної внутрішньогрупової неоднорідності (p=0,68).

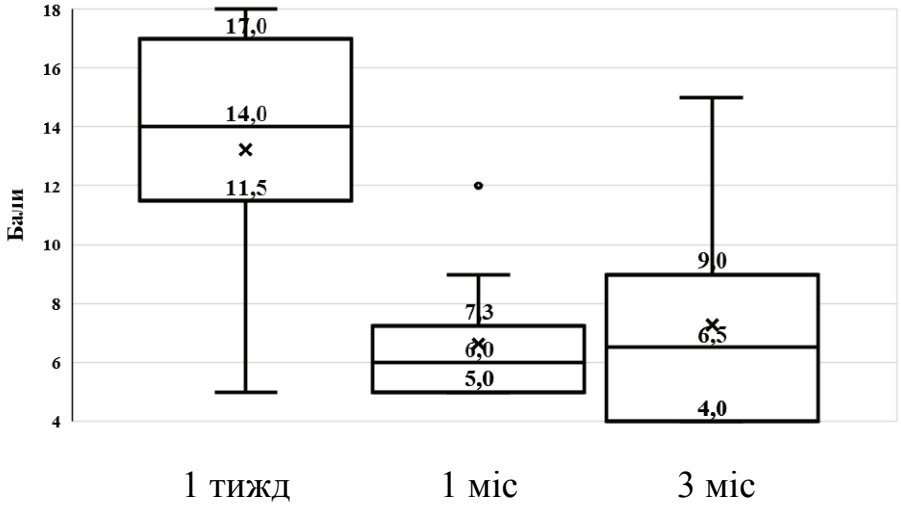


Рис. 4.15. Інтенсивність психічного компоненту ПІВ,
згідно СПВ MFI-20, залежно від часу виявлення ПІВ, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою Н-критерію Краскела-Уолліса) показників інтенсивності психічного компоненту ПІВ на момент першого діагностування ПІВ через 1 тиждень, через 1 та 3 місяця після ГПМК (рис. 4.15) виявлена статистично достовірна неоднорідність ($p<0,001$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності психічного компоненту ПІВ, що дебютувала в різні терміни після ГПМК, було застосоване попарне порівняння показників СПВ MFI-20 за допомогою критерію Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 4.10

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників СПВ MFI-20 у ПІВ, що вперше діагностувалась в різні терміни після ГПМК

Термін після ГПМК	Термін після ГПМК	
	1 місяць	3 місяці
1 тиждень	5,1*	6,1*
1 місяць	-	-0,5

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як демонструє табл. 4.10, ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, має достовірно вищі показники СПВ MFI-20, порівняно з ПІВ, що вперше діагностується через 1 та 3 місяці після ГПМК.

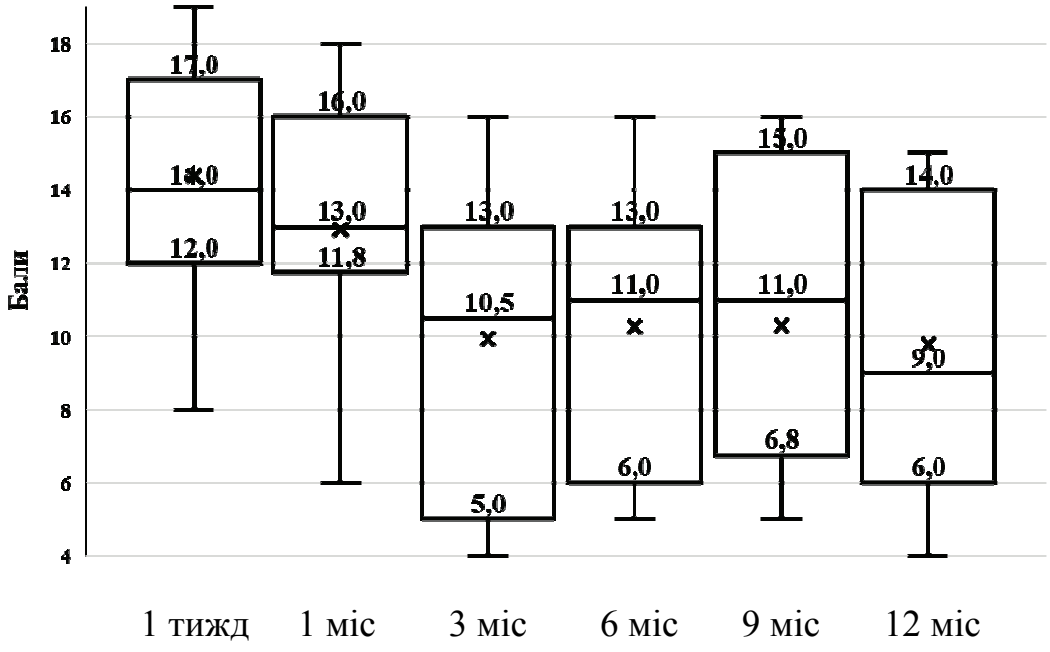


Рис. 4.16. Динаміка інтенсивності психічного компоненту у ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності психічного компоненту ПІВ протягом однорічного періоду (рис. 4.16) виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність ($p<0,001$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності психічного компоненту ПІВ між окремими спостереженнями, був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,94).

Таблиця 4.11

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності психічного компоненту ПІВ, за СПВ MFI-20, під час окремих спостережень протягом однорічного періоду

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК				
	1	3	6	9	12
1 тиждень	1,5	4,5*	4,2*	3,6*	3,7*
1 місяць	-	3,0*	2,7	2,1	2,2

Продовження таблиці 4.11

3 місяці	-	-	-0,3	-0,9	-0,8
6 місяців	-	-	-	-0,6	-0,5
9 місяців	-	-	-	-	0,1

Примітка: * достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Табл. 4.11 демонструє, що у випадках діагностування ПІВ (згідно СГВ MFI-20) в перший тиждень після ГПМК, перебіг психічного компоненту ПІВ характеризується достовірним зниженням його інтенсивності через 3 місяця після ГПМК, з подальшим перебуванням на достовірно низьких рівнях протягом усього наступного періоду спостереження.

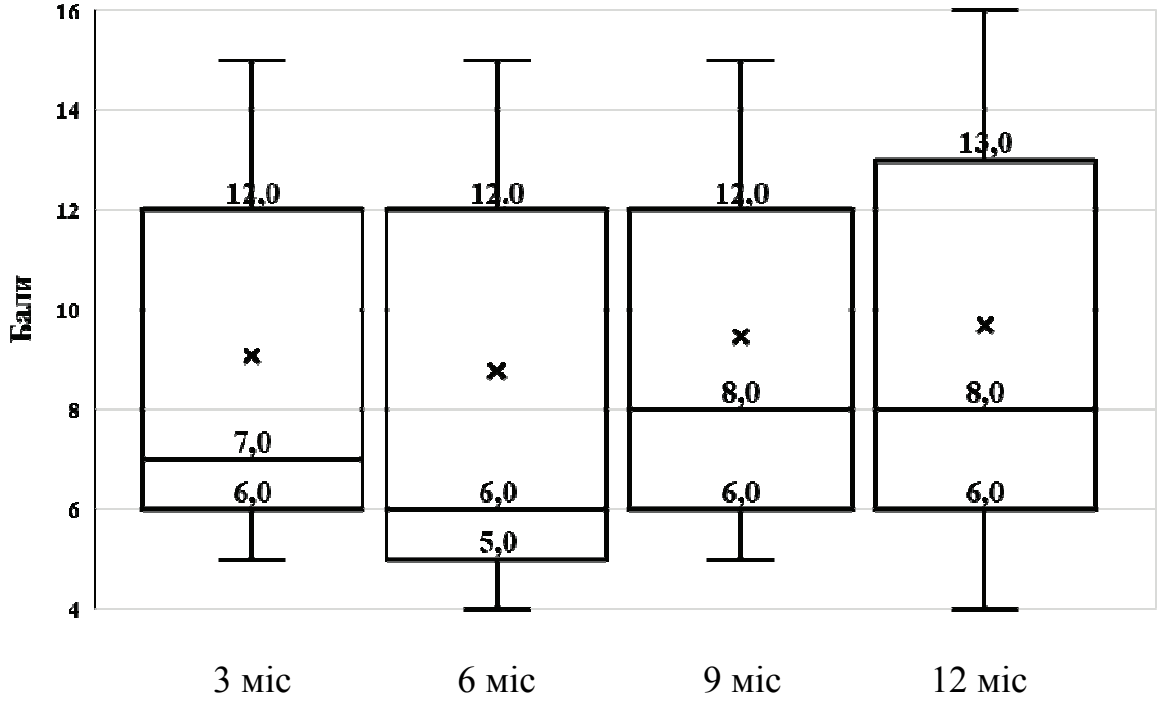


Рис. 4.17. Динаміка інтенсивності психічного компоненту у ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяця після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності психічного компоненту ПІВ в часі, у випадках дебюту ПІВ через 3 місяця після ГПМК (рис. 4.17), не виявлено статистично достовірної внутрішньогрупової неоднорідності (p=0,61).

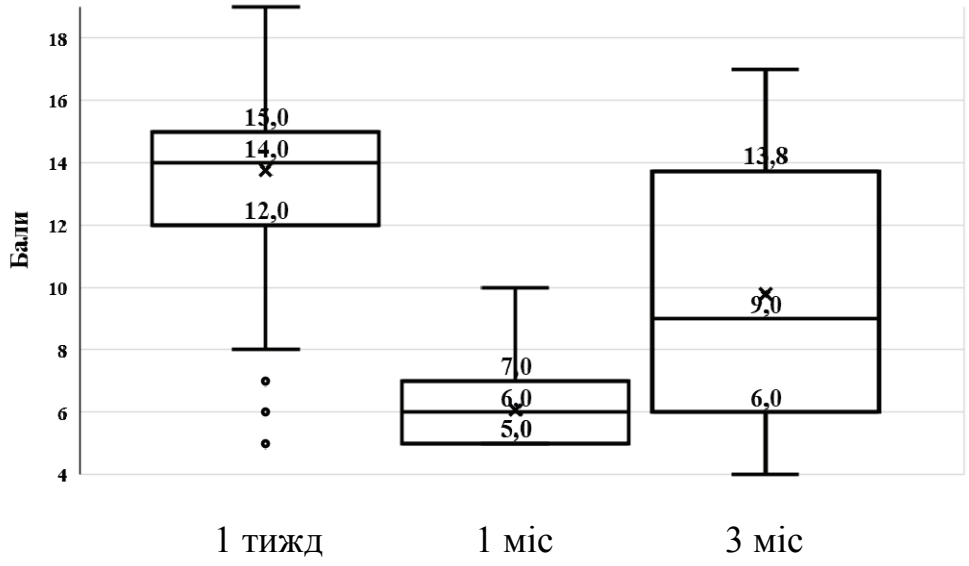


Рис. 4.18. Інтенсивність мотиваційного компоненту ПІВ, згідно СМВ MFI-20, залежно від часу виявлення ПІВ, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою Н-критерію Краскела-Уолліса) показників інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ на момент першого діагностування ПІВ через 1 тиждень, через 1 та 3 місяця після ГПМК (рис. 4.18), виявлена статистично достовірна неоднорідність ($p<0,001$).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ, що дебютувала в різні терміни після ГПМК, було застосоване попарне порівняння показників СМВ MFI-20 за допомогою критерію Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 4.12

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників СМВ MFI-20 у ПІВ, що вперше діагностувалась в різні терміни після ГПМК

Термін після ГПМК	Термін після ГПМК	
	1 місяць	3 місяці
1 тиждень	4,6*	2,5*
1 місяць	-	-2,3

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як демонструє табл. 4.12, ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, має достовірно вищі показники СМВ MFI-20, порівняно з ПІВ, що вперше діагностується через 1 та 3 місяці після ГПМК.

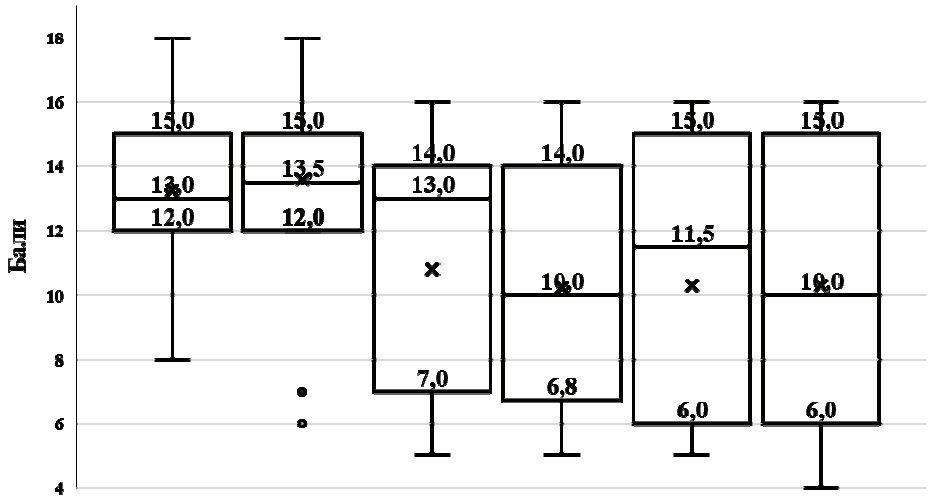


Рис. 4.19. Динаміка інтенсивності мотиваційного компоненту у ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ протягом однорічного періоду (рис. 4.19) не виявлено статистично достовірної внутрішньогрупової неоднорідності (p=0,61).

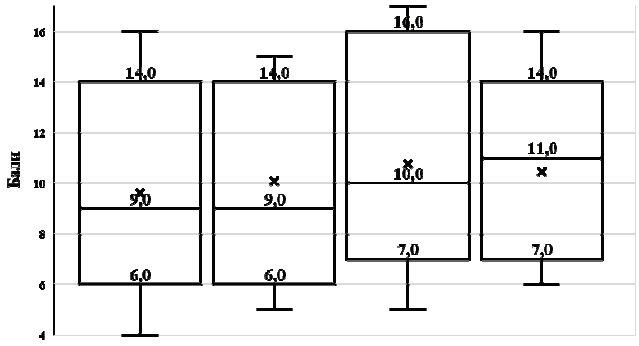


Рис. 4.20. Динаміка інтенсивності мотиваційного компоненту у ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяця після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ в часі, у випадках дебюту ПІВ через 3 місяця після ГПМК (рис. 4.20), не виявлено статистично достовірної внутрішньогрупової неоднорідності (p=0,61).

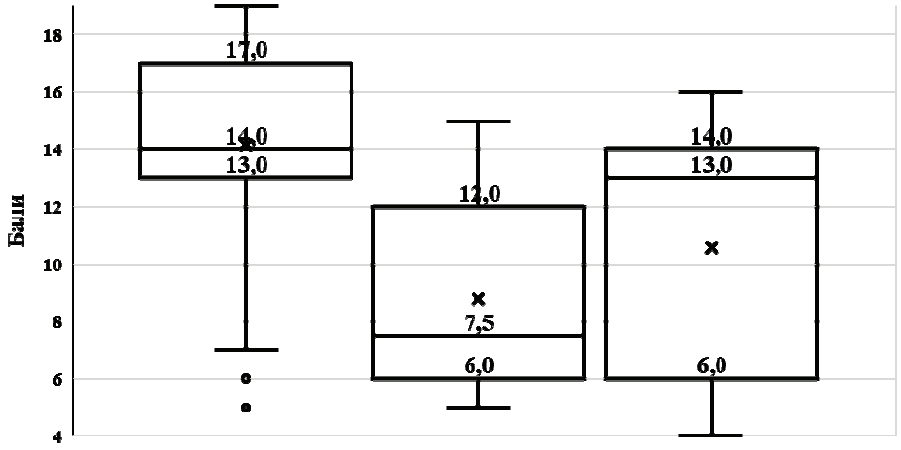


Рис. 4.21. Інтенсивність зниженої активності, згідно СЗА MFI-20, залежно від часу виявлення ПІВ, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою Н-критерію Краскела-Уолліса) показників інтенсивності зниженої активності на момент першого діагностування ПІВ через 1 тиждень, через 1 та 3 місяця після ГПМК (рис. 4.21) виявлена статистично достовірна неоднорідність (p<0,001).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності зниженої активності у ПІВ, що дебютувала в різні терміни після ГПМК, було застосоване попарне порівняння показників СЗА MFI-20 за допомогою критерію Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 4.13

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників СЗА MFI-20 у ПІВ, що вперше діагностувалась в різні терміни після ГПМК

Термін після ГПМК	Термін після ГПМК	
	1 місяць	3 місяці

Продовження таблиці 4.13

1 тиждень	3,3*	3,3*
1 місяць	-	-0,8

Примітка: * достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Як демонструє табл. 4.13, ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, має достовірно вищі показники СЗА MFI-20, порівняно з ПІВ, що вперше діагностується через 1 та 3 місяці після ГПМК.

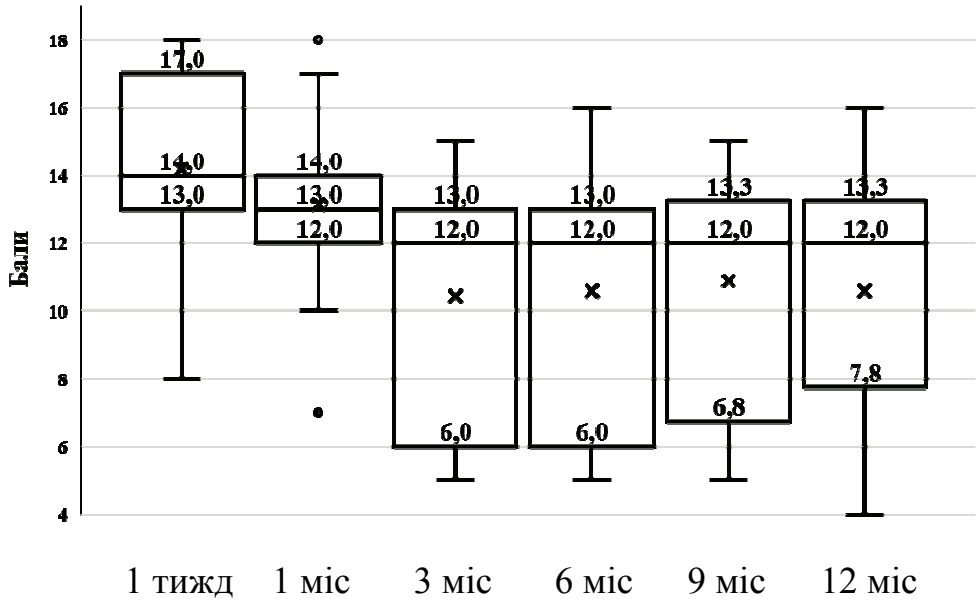


Рис. 4.22. Динаміка інтенсивності зниженої активності у ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності зниженої активності, як компоненту ПІВ протягом однорічного періоду (рис. 4.22), виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність (p<0,001).

Для виявлення достовірних відмінностей в інтенсивності психічного компоненту ПІВ між окремими спостереженнями був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,94).

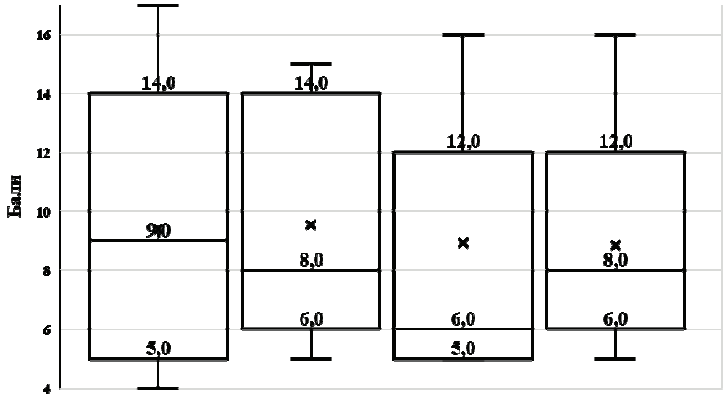
Таблиця 4.14

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників інтенсивності зниженої активності, за СЗА MFI-20, під час окремих спостережень протягом однорічного періоду

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК				
	1	3	6	9	12
1 тиждень	2,4	4,9*	4,7*	3,9*	4,5*
1 місяць	-	2,5	2,3	1,5	2,2
3 місяці	-	-	-0,2	-1,0	-0,3
6 місяців	-	-	-	-0,8	-0,2
9 місяців	-	-	-	-	0,7

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Табл. 4.14 демонструє, що у випадках діагностування ПІВ (згідно СГВ MFI-20) в перший тиждень після ГПМК, перебіг зниженої активності, як компоненту ПІВ характеризується достовірним зниженням її інтенсивності через 3 місяця після ГПМК, з подальшим перебуванням на достовірно низьких рівнях протягом усього наступного періоду спостереження.



3 міс 6 міс 9 міс 12 міс

Час після ГПМК

Рис. 4.23. Динаміка інтенсивності зниженої активності у ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяця після ГПМК, Me (Q1-Q3)

При аналізі (за допомогою критерію Фрідмана) показників інтенсивності зниженої активності в часі, у випадках дебюту ПІВ через 3 місяця після ГПМК (рис. 4.23), не виявлено статистично достовірної внутрішньогрупової неоднорідності (p=0,60).

4.3 Висновки розділу 4

ПІВ, що виникає в різні терміни після ГПМК, на момент її першого діагностування, має достовірно відмінні показники як власної інтенсивності, так і інтенсивності окремих її компонентів.

У випадках діагностування ПІВ (згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS) в перший тиждень після ГПМК, її інтенсивність є достовірно вищою, ніж інтенсивність ПІВ, що вперше діагностується під час тримісячного спостереження. При діагностуванні ПІВ (згідно шкали FSS) в перший тиждень після ГПМК, її інтенсивність є достовірно вищою, ніж інтенсивність ПІВ, що вперше діагностується через 1, 3 та 6 місяців після ГПМК.

У ПІВ, що діагностується протягом тижня після ГПМК (згідно СГВ MFI-20), інтенсивність її фізичного компоненту (за СФВ MFI-20), психічного компоненту (за СПВ MFI-20), мотиваційного компоненту (за СМВ MFI-20) та зниженої активності (за СЗА MFI-20) є достовірно вищими, ніж інтенсивність цих же компонентів у випадках першого діагностування ПІВ через 1 та через 3 місяця після ГПМК.

ПІВ, що виникає в різні терміни після ГПМК, має власні закономірності подальшого клінічного перебігу.

ПІВ, що вперше діагностується протягом тижня після ГПМК, в подальшому характеризується достовірним зниженням своєї інтенсивності – або під час трьохмісячного спостереження (за СГВ MFI-20 та шкалою FAS), або під час шестимісячного спостереження (за шкалою FSS). ПІВ, що вперше діагностується під час одномісячного спостереження (за шкалою FAS) має достовірне зниження своєї інтенсивності через 3 місяця після ГПМК.

У випадках діагностування ПІВ (згідно СГВ MFI-20) протягом тижня після ГПМК, інтенсивність її фізичного компоненту (за СФВ MFI-20), психічного компоненту (за СПВ MFI-20) та зниженої активності (за СЗА MFI-20) достовірно знижується під час тримісячного спостереження, а інтенсивність її мотиваційного компоненту (за СМВ MFI-20) є сталою величиною протягом дворічного періоду.

ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК (згідно трьох шкал втоми) або через 6 місяців після ГПМК (згідно шкали FSS), в подальшому має статистично незмінні показники своєї інтенсивності.

У ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК (згідно СГВ MFI-20), показники інтенсивності усіх компонентів (за субшкалами MFI-20) є незмінними в часі.

Таким чином, в залежності від термінів виникнення після ГПМК, ПІВ, за показниками інтенсивності, є гетерогенним явищем.

Інтенсивність ПІВ, що виявляється в перший тиждень після ГПМК, не відрізняється від інтенсивності ПІВ, що вперше діагностується під час одномісячного спостереження, та є достовірно вищою за інтенсивність ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяця після ГПМК. ПІВ, що виявляється в перший місяць після ГПМК, в подальшому достовірно втрачає свою інтенсивність під час тримісячного спостереження. Інтенсивність ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяця після ГПМК або пізніше, при подальшому перебігу є достовірно незмінною величиною.

Додавання ж до вище сказаного того факту, що переважна більшість випадків розрішення ПІВ припадає на перші 3 місяця після ГПМК (розділ 3), дозволяє, залежно від часу виникнення ПІВ та тривалості її подальшого перебігу, виділити певні «часові» типи ПІВ.

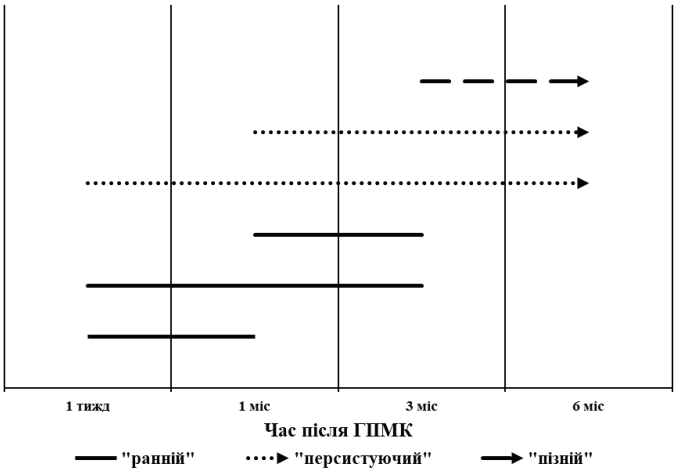
ПІВ «раннього» типу – дебютує протягом першого місяця і розрішується протягом перших трьох місяців після ГПМК.

ПІВ «персистуючого» типу – результат персистування ПІВ «раннього» типу понад тримісячний термін після ГПМК (якщо ПІВ «раннього» типу не зникає, то

під час тримісячного спостереження вона втрачає свою інтенсивність та інтенсивність більшості зі своїх компонентів і трансформується в ПІВ «персистуючого» типу).

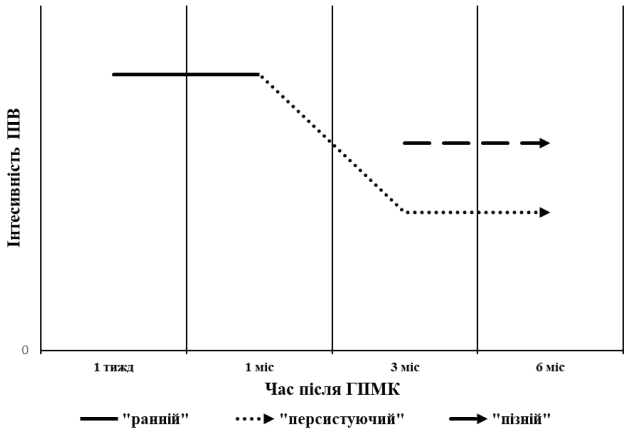
ПІВ «пізнього» типу – вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК або пізніше. Інтенсивність ПІВ «пізнього» типу є достовірно нижчою, ніж інтенсивність «ранньої» ПІВ. Інтенсивність як самої «пізньої» ПІВ, так і всіх її компонентів є статистично незмінними в часі.

На рис. 4.24 відображені час виникнення після ГПМК та тривалість подальшого перебігу різних типів ПІВ.



Тип ПІВ

Рис. 4.24. Час виникнення та тривалість перебігу різних типів ПІВ



Тип ПІВ

Рис. 4.25. Динаміка інтенсивності різних типів ПІВ

На рис. 4.25 відображена динаміка інтенсивності різних типів ПІВ.

Таким чином, зважаючи на клінічну гетерогенність ПІВ, залежно від часу її виникнення після ГПМК та тривалості перебігу, необхідні подальші дослідження для з’ясування етіологічних і патогенетичних відмінностей ПІВ «раннього», «персистуючого» та «пізнього» типів.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у таких публікаціях і виступах:

1. [92].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.
2. [16] Дельва ІІ, 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.
3. [101] 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.

РОЗДІЛ 5

ПРЕДИКТОРИ ПІВ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ГПМК

5.1 Характеристика факторів, що вивчалися в якості предикторів ПІВ

В цьому підрозділі наводяться якісні та кількісні характеристики факторів, що аналізувалися в якості потенційних предикторів ПІВ у пацієнтів, які включені в дослідження.

Рис. 5.1 демонструє відсотковий розподіл випадків наявності/відсутності у пацієнтів родини.

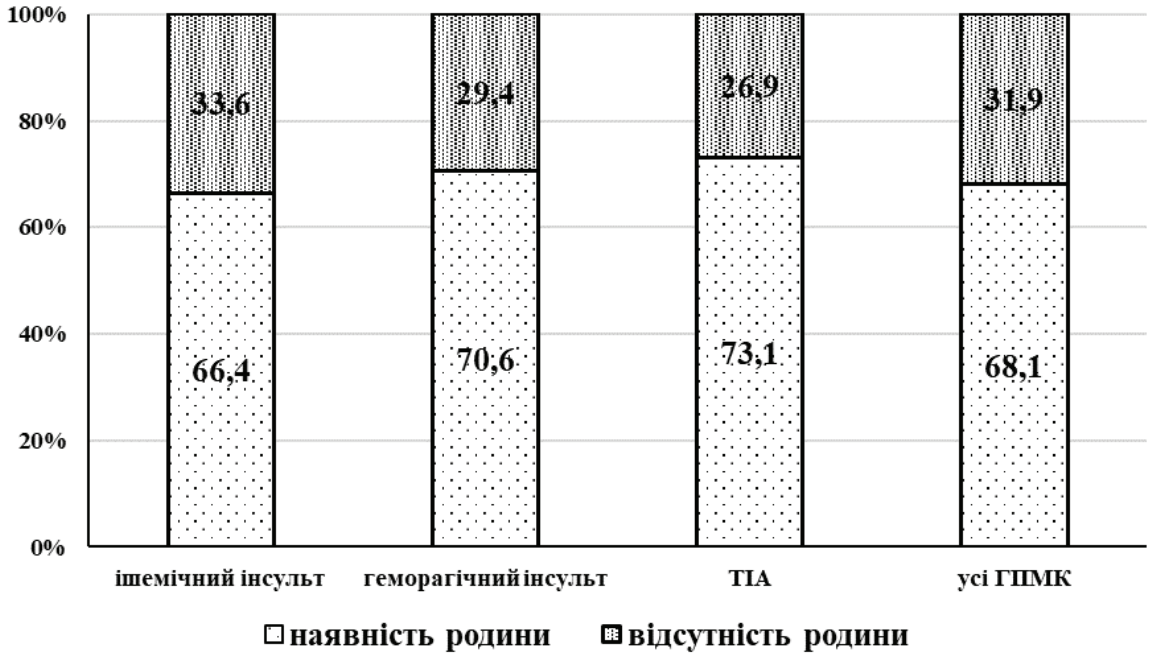


Рис. 5.1. Родинний стан пацієнтів

Рис. 5.2 показує відсоток пацієнтів з вищою освітою.

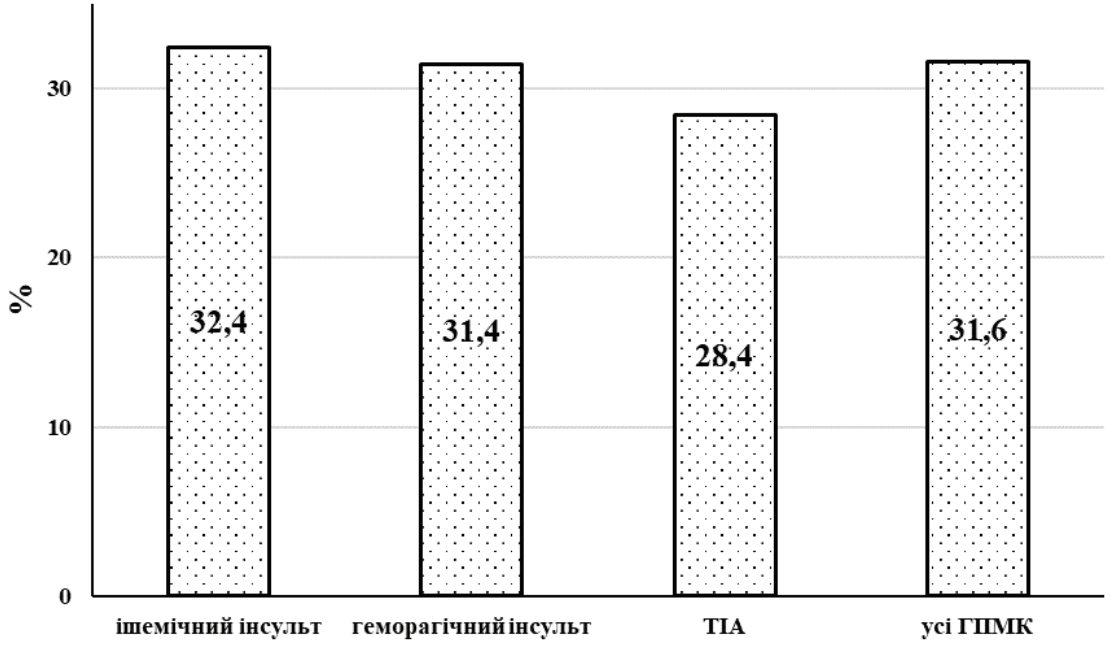


Рис. 5.2. Відсоток пацієнтів з вищою освітою

На рис. 5.3 наведений відсоток пацієнтів з працевлаштуванням на момент госпіталізації з приводу ГПМК.

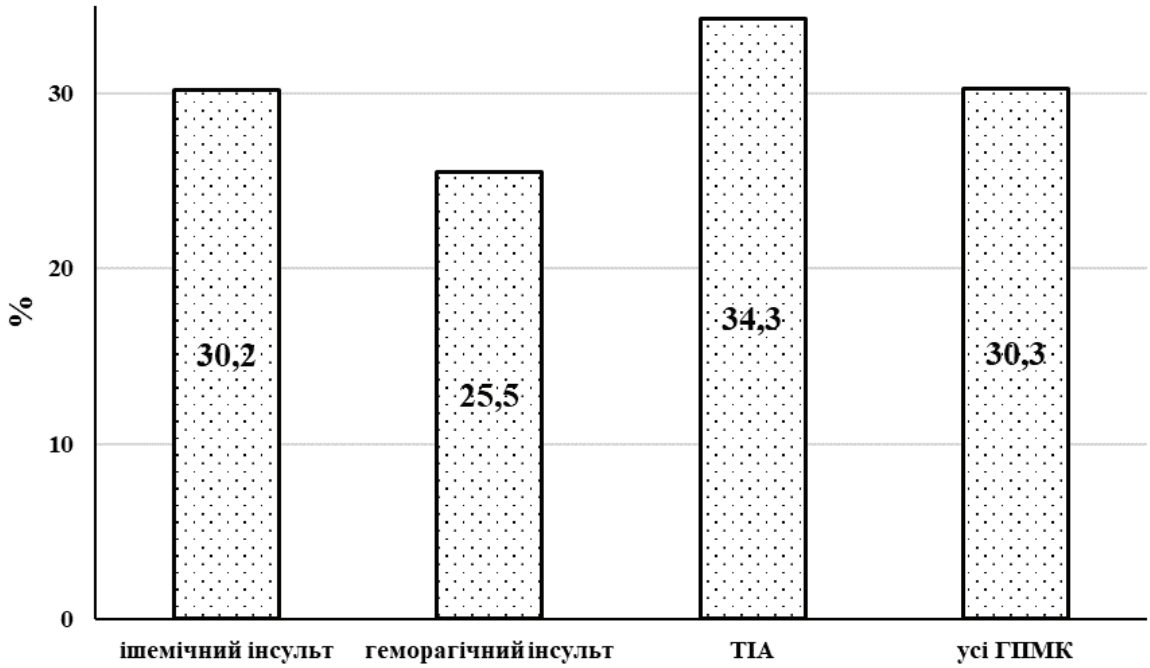


Рис. 5.3. Відсоток працевлаштованих пацієнтів

Рис. 5.4 демонструє відсоток курців серед пацієнтів.

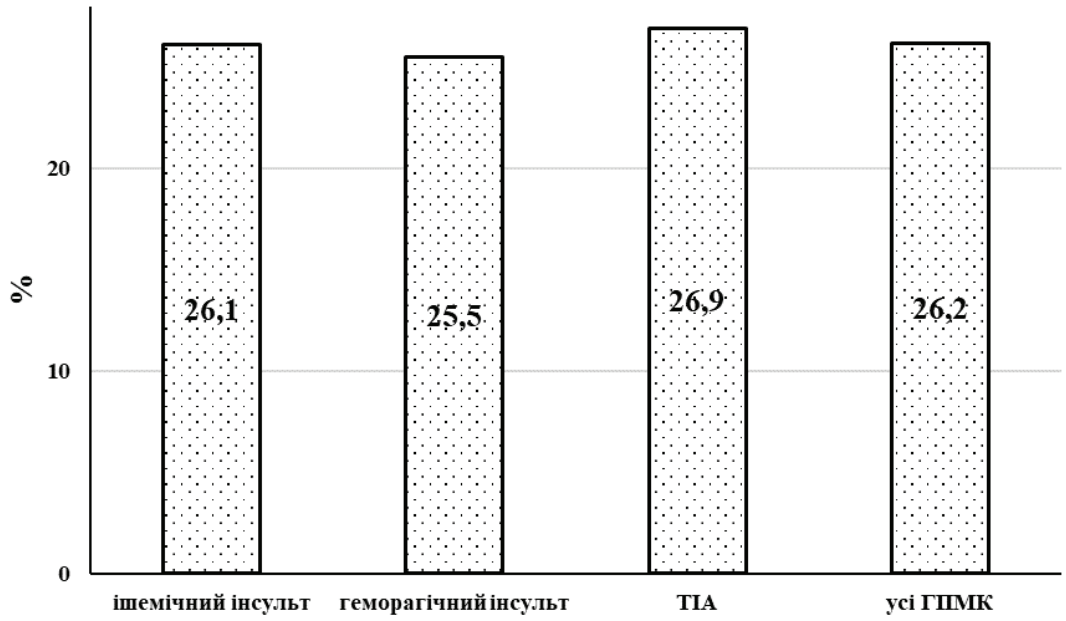


Рис. 5.4. Відсоток пацієнтів-курців

Рис. 5.5 показує відсоток пацієнтів, які надмірно вживали алкоголь в останній рік до розвитку ГПМК.

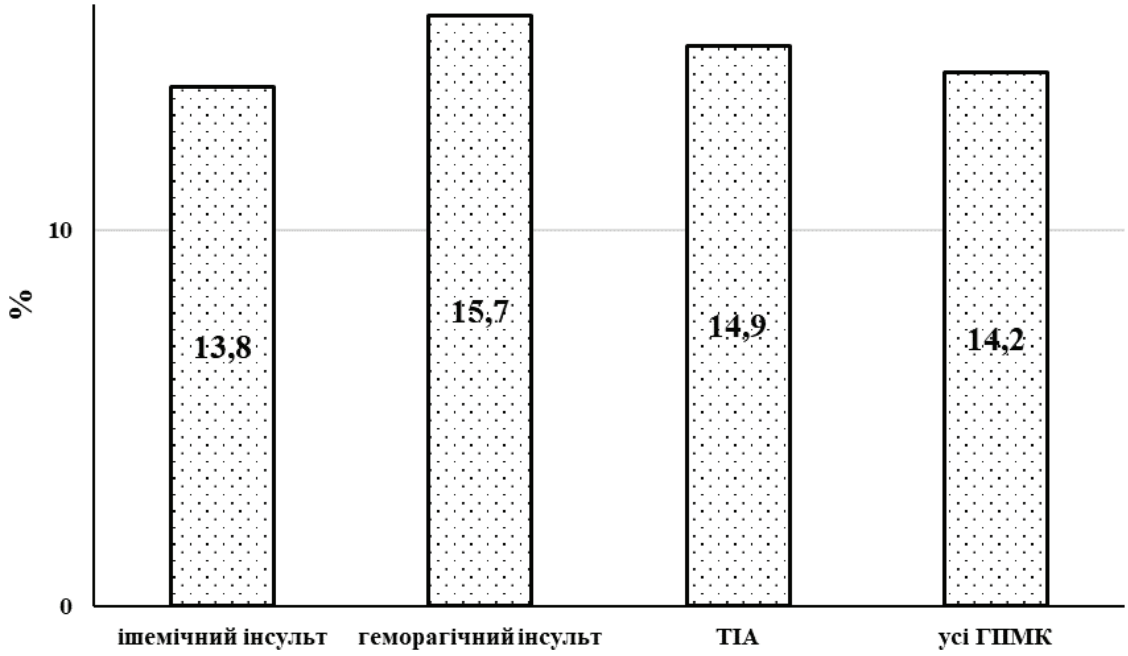


Рис. 5.5. Відсоток пацієнтів, які надмірно вживали алкоголь

На рис. 5.6 наведена частота доінсультної втоми.

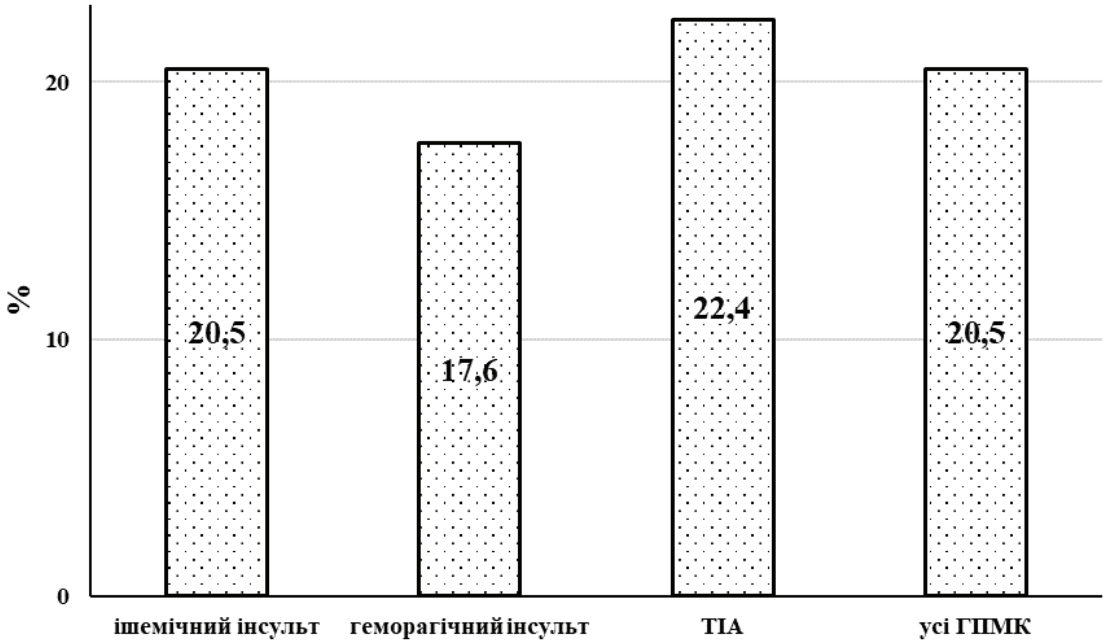


Рис. 5.6. Частота доінсультної втоми

На рис. 5.7 показана частота субклінічних депресивних розладів (за шкалою HADS) під час окремих спостережень протягом дворічного періоду.

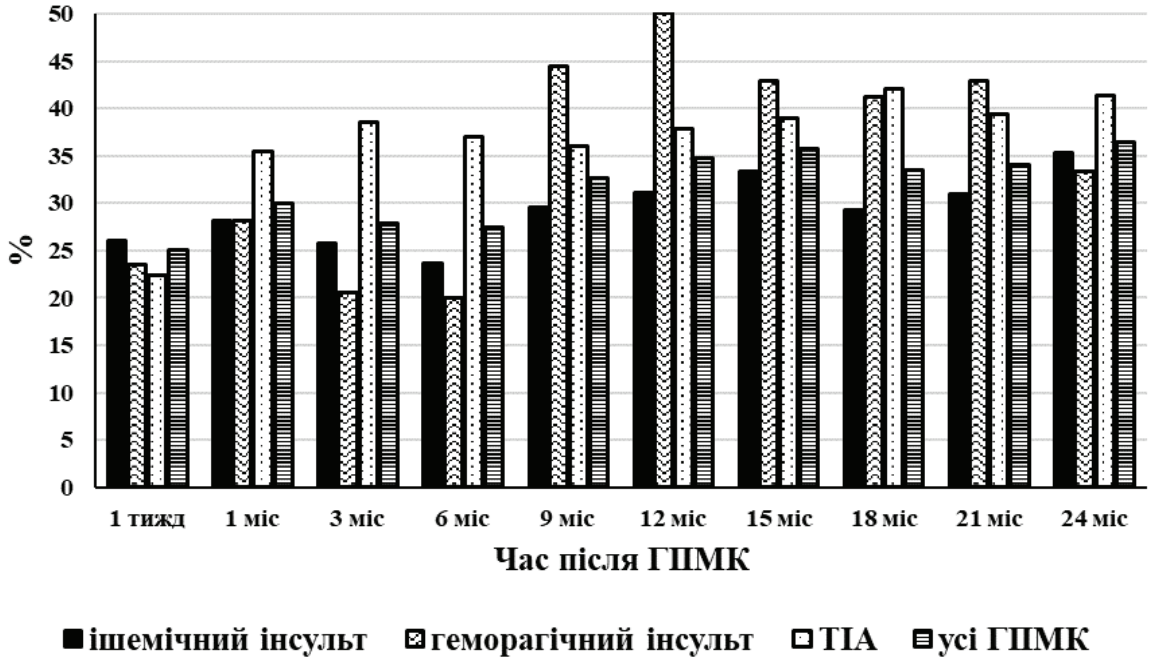


Рис. 5.7. Частота субклінічних депресивних розладів (за шкалою HADS)

На рис. 5.8 наведена частота субклінічних тривожних розладів (за шкалою HADS) під час окремих спостережень протягом дворічного періоду.

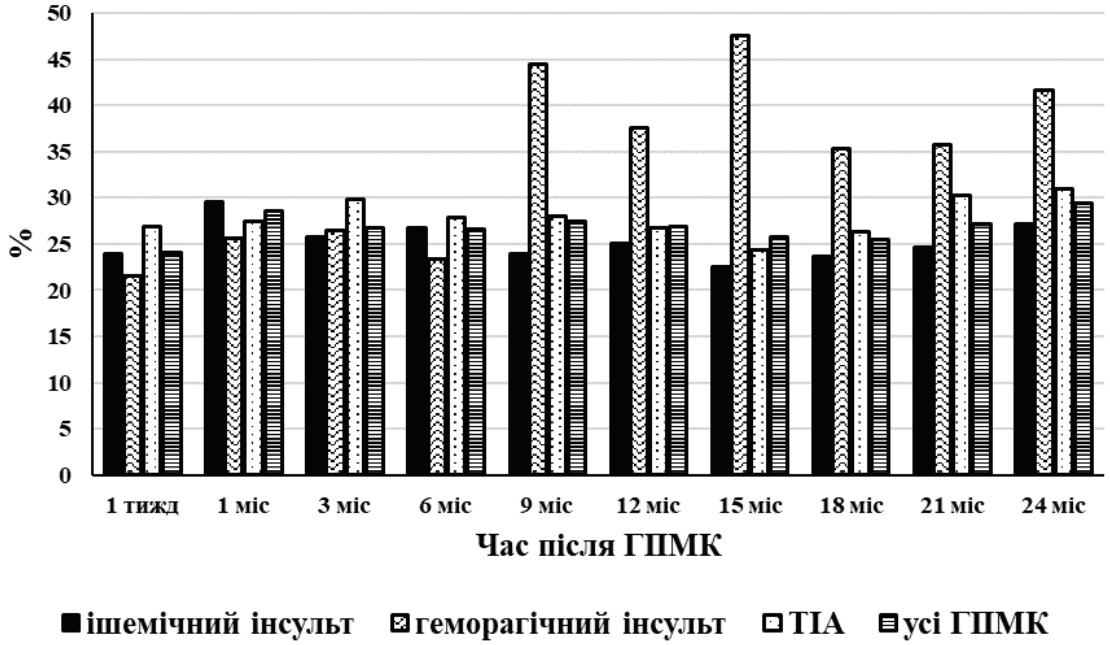


Рис. 5.8. Частота субклінічних тривожних розладів (за шкалою HADS)

На рис. 5.9 наведена частота апатичних розладів (за шкалою Starkstein) під час окремих спостережень протягом дворічного періоду.

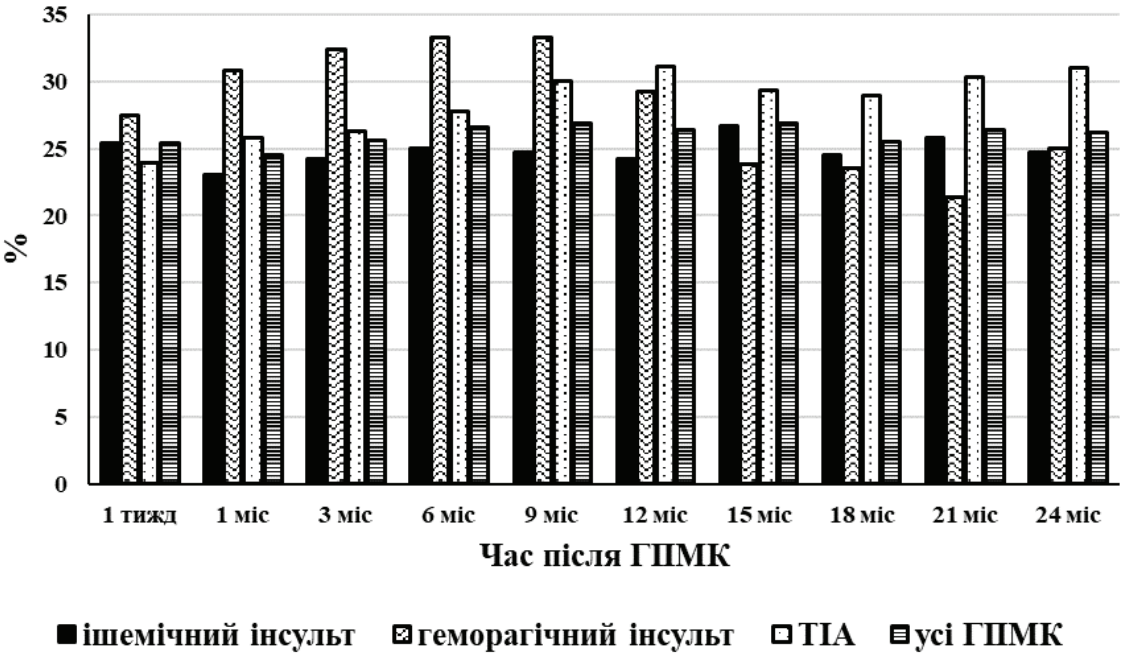


Рис. 5.9. Частота апатичних розладів (за шкалою Starkstein)

На рис. 5.10 продемонстрована частота ЛКР (за шкалою МоСА) під час окремих спостережень протягом дворічного періоду.

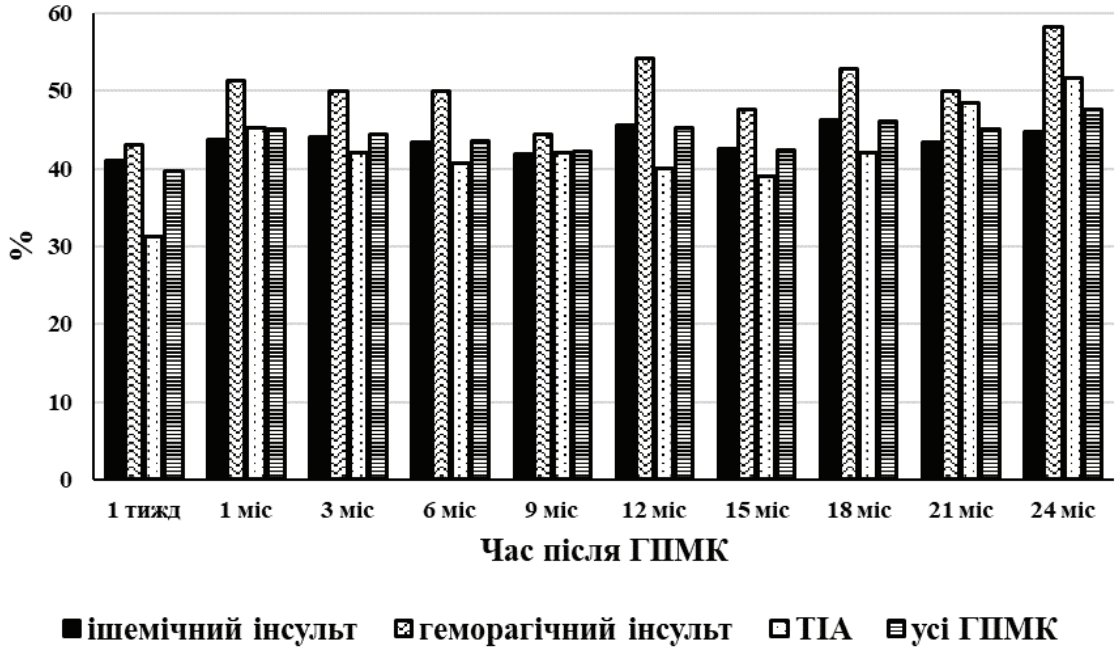


Рис. 5.10. Частота ЛКР (за шкалою МоСА)

На рис. 5.11 показана частота випадків підвищеної денної сонливості (за шкалою Epworth) під час окремих спостережень протягом дворічного періоду.

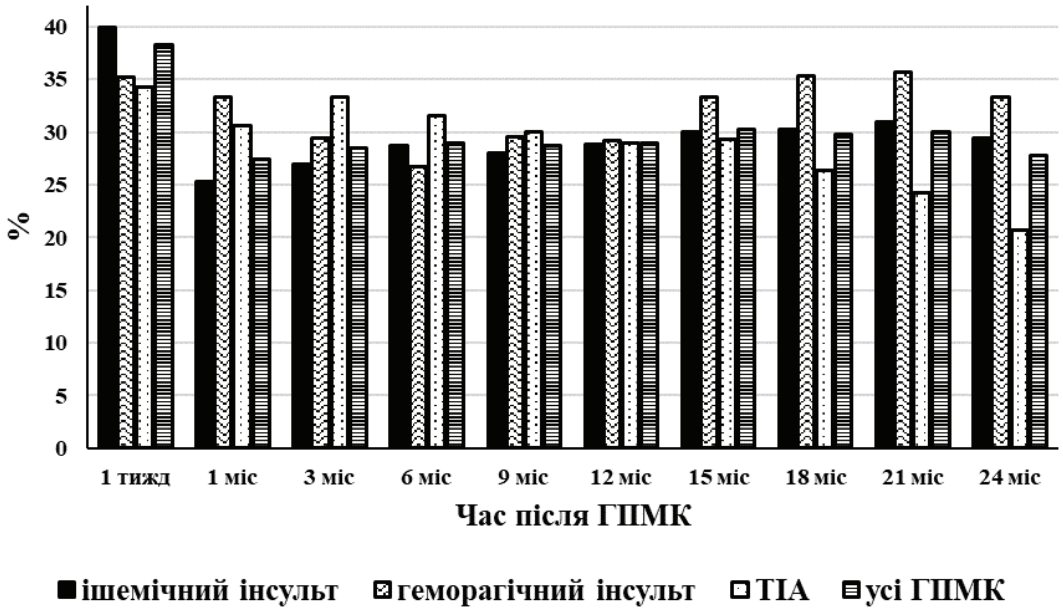


Рис. 5.11. Частота підвищеної денної сонливості (за шкалою сонливості Епворта)

На рис. 5.12 представлена частота використання препаратів певних фармакологічних груп протягом стаціонарного лікування та після виписки зі стаціонару.

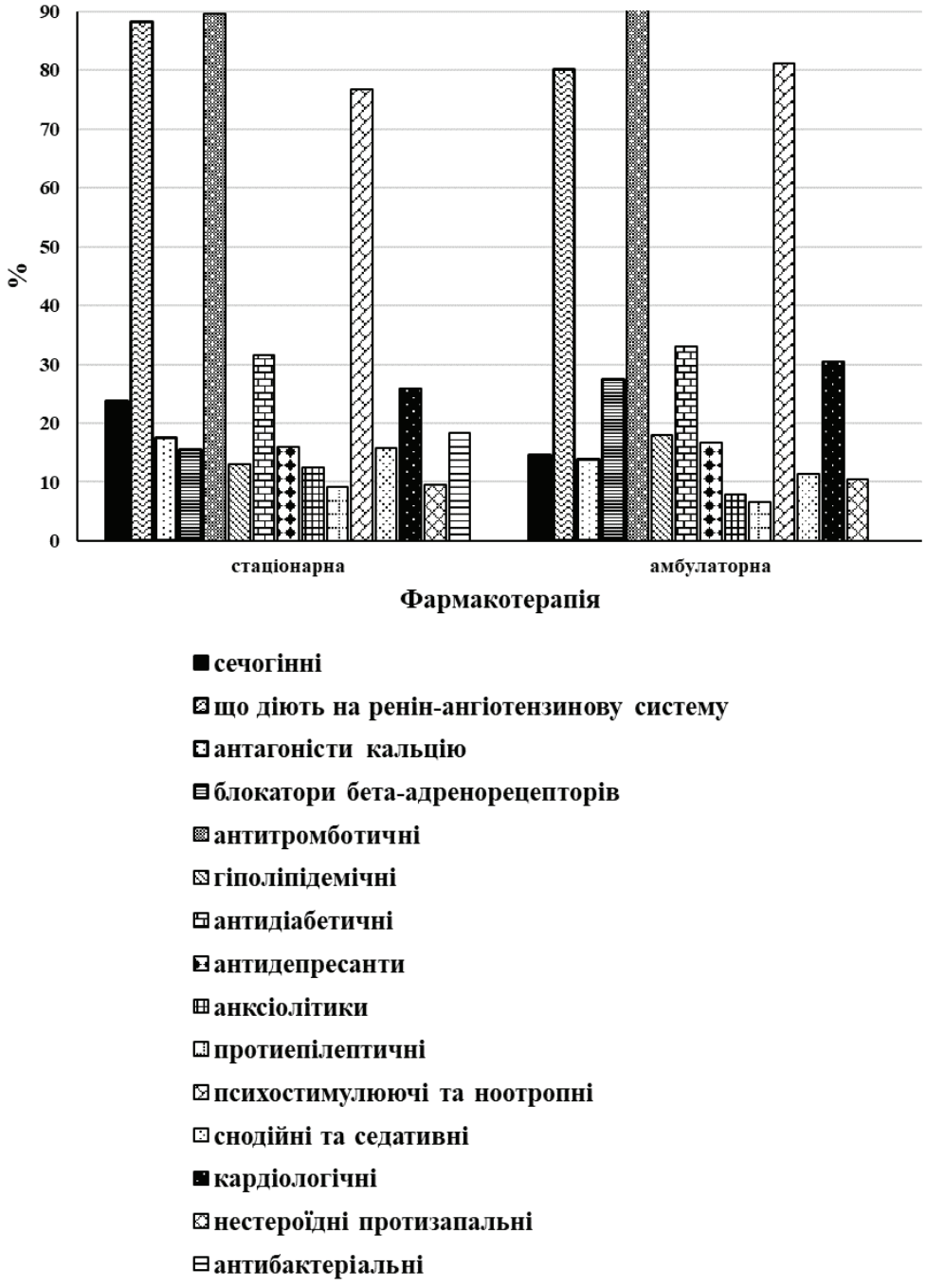


Рис. 5.12. Частота застосування певних груп препаратів

Рис. 5.13 демонструє кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії.

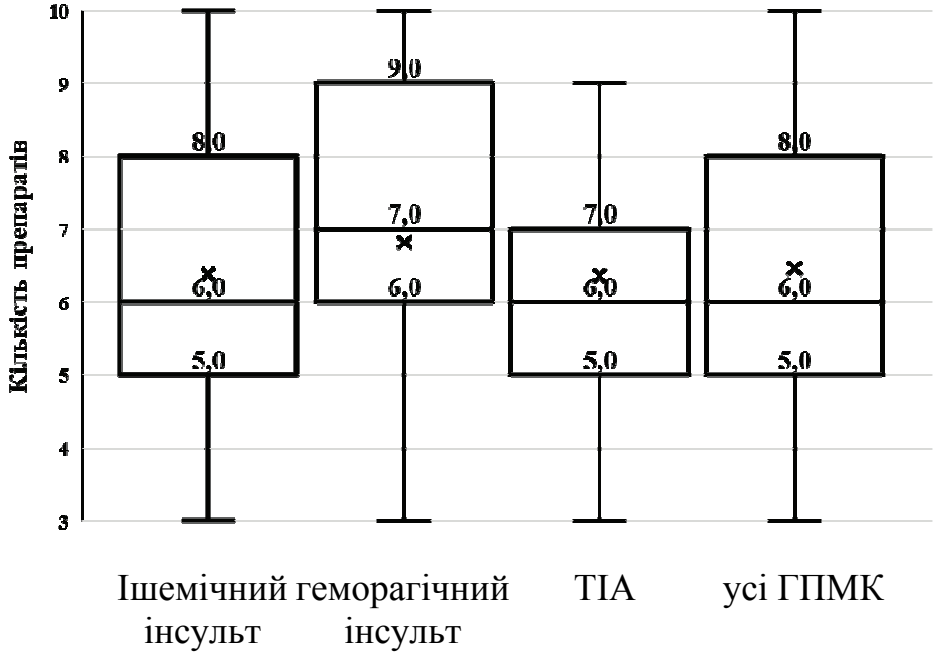


Рис. 5.13. Кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії, Me (Q1-Q3)

На рис. 5.14 представлені кількісні характеристики амбулаторної фармакотерапії.

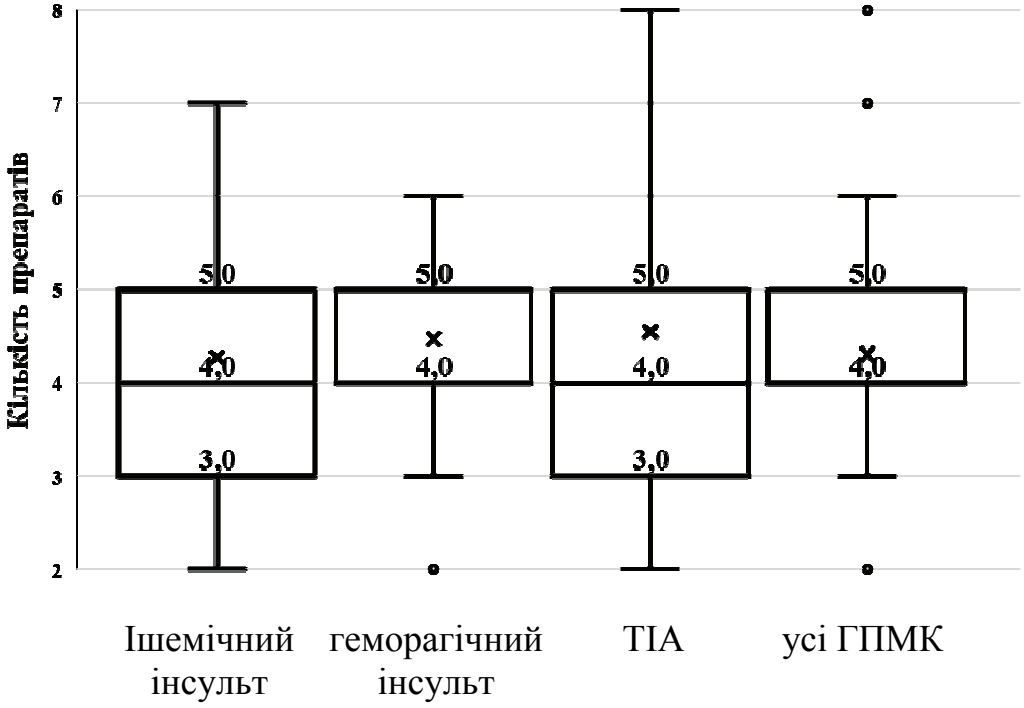


Рис. 5.14. Кількісні характеристики амбулаторної фармакотерапії, Me (Q1-Q3)

На рис. 5.15 наведена частота коморбідної патології протягом стаціонарного лікування з приводу ГПМК.

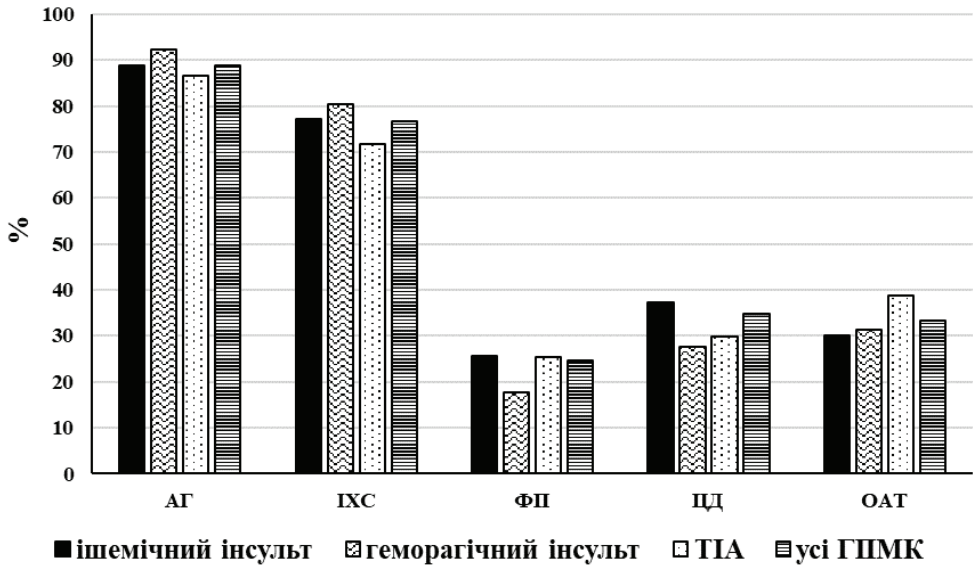


Рис. 5.15. Частота коморбідної патології

Рис. 5.16 демонструє частоту больового синдрому під час окремих спостережень протягом дворічного періоду.

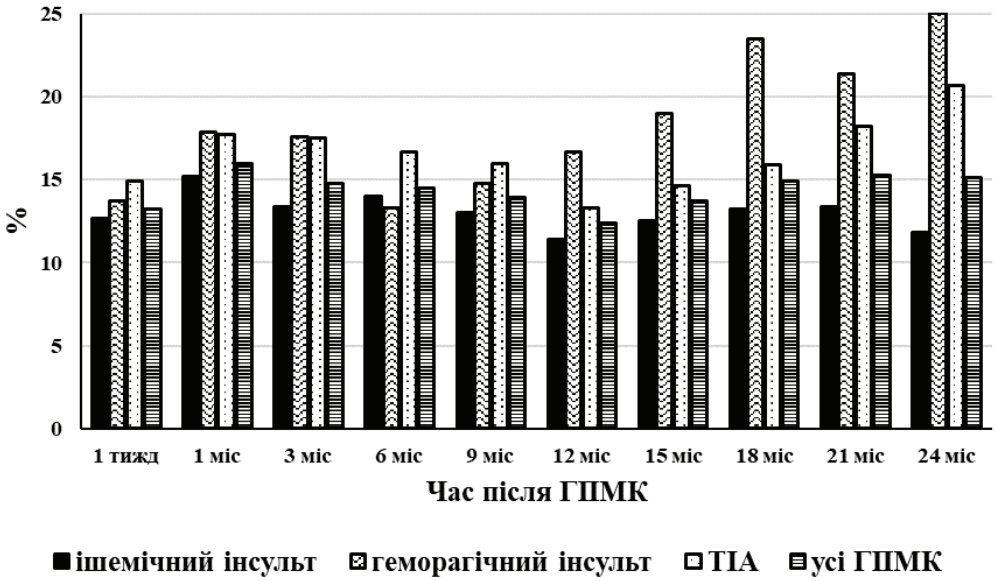


Рис. 5.16. Частота больового синдрому

Рис. 5.17 показує частоту постінсультних ускладнень протягом стаціонарного лікування з приводу ГПМК.

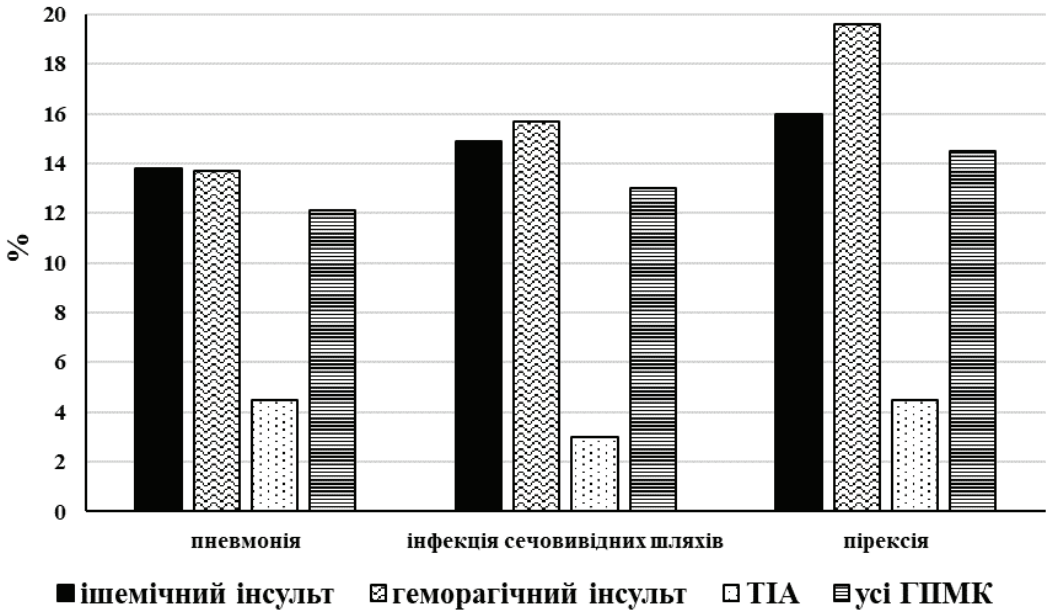


Рис. 5.17. Частота постінсультних ускладнень

На рис. 5.18 наведені показники важкості ГПМК, за шкалою NIHSS, на момент госпіталізації.

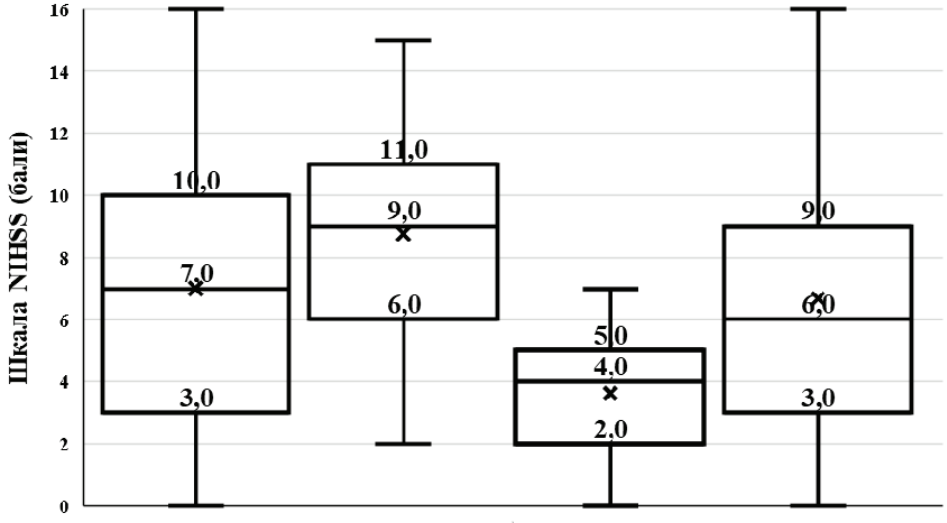


Рис. 5.18. Показники шкали NIHHS на момент госпіталізації, Me (Q1-Q3)

Рис. 5.19 демонструє відсоток повторних ГПМК.

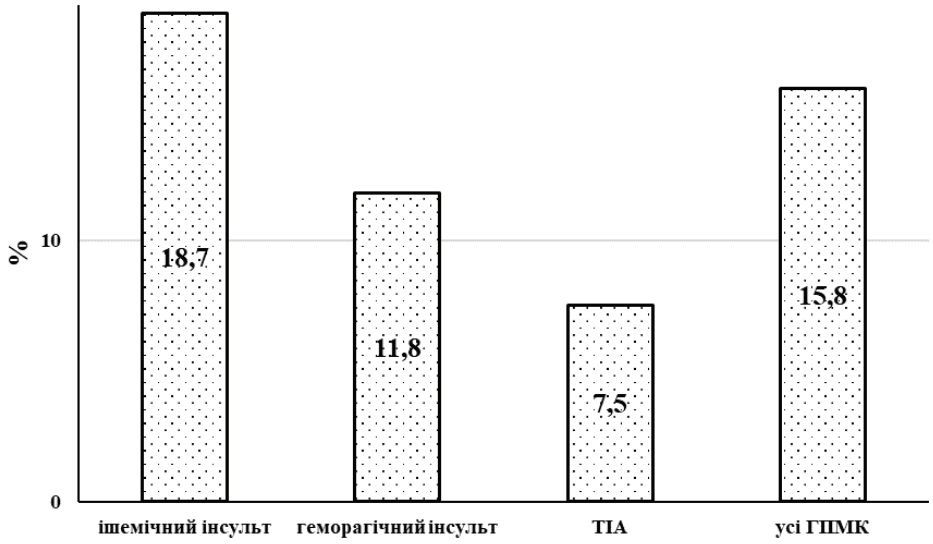


Рис. 5.19. Відсоток повторних ГПМК

На рис. 5.20 показаний відсотковий розподіл ураження правої / лівої гемісфер мозку у пацієнтів з ГПМК півкульної локалізації.

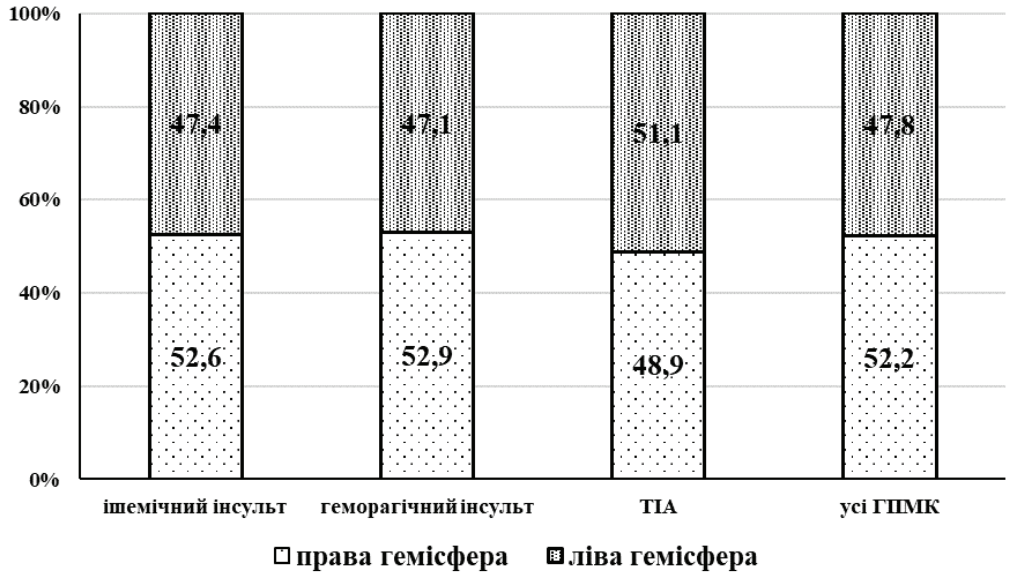


Рис. 5.20. Відсоток ураження правої / лівої
гемісфери мозку при півкульовій локалізації ГПМК

На рис. 5.21 наведена частота ПТГ серед пацієнтів без ЦД.

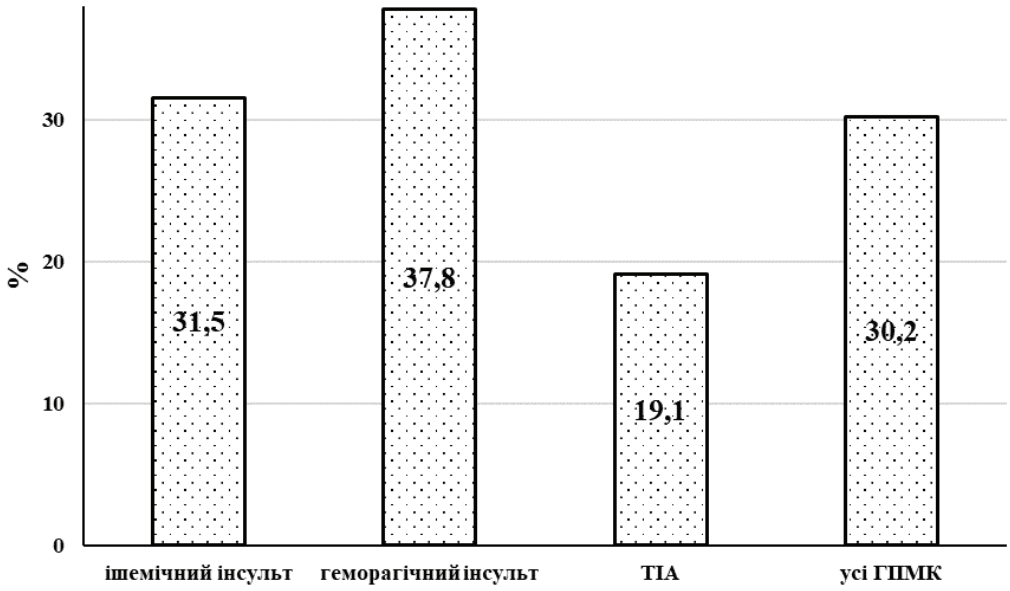


Рис. 5.21. Частота ПТГ у пацієнтів без ЦД

Рис. 5.22 демонструє кількісні характеристики ПТГ (рівень глікемії) у пацієнтів без ЦД.

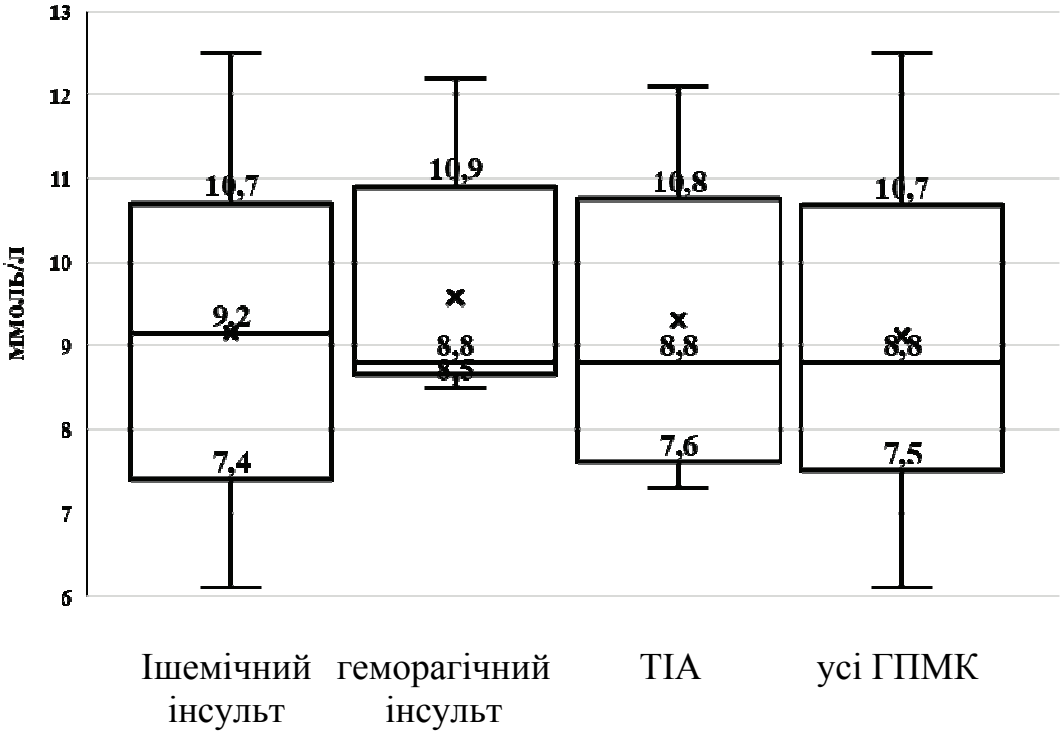
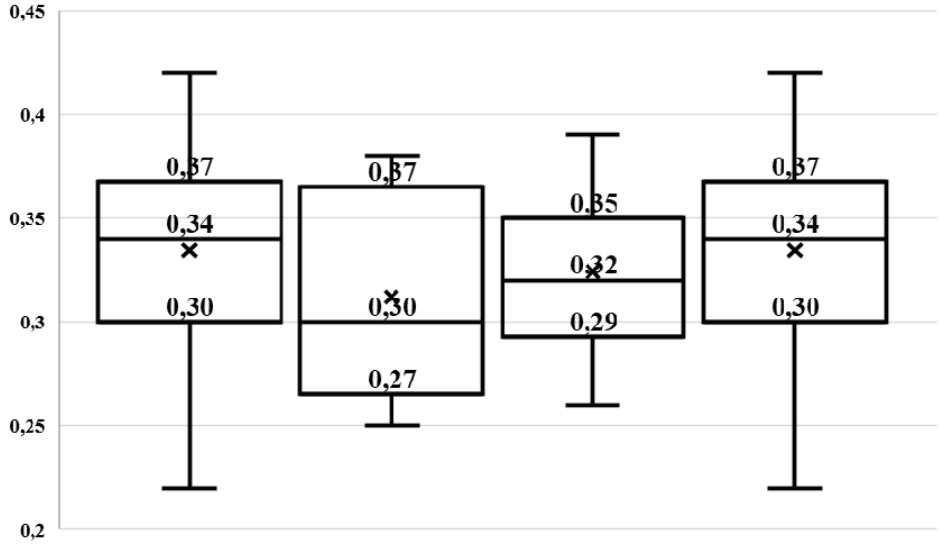


Рис. 5.22. Показники глікемії у випадках ПТГ, Me (Q1-Q3)

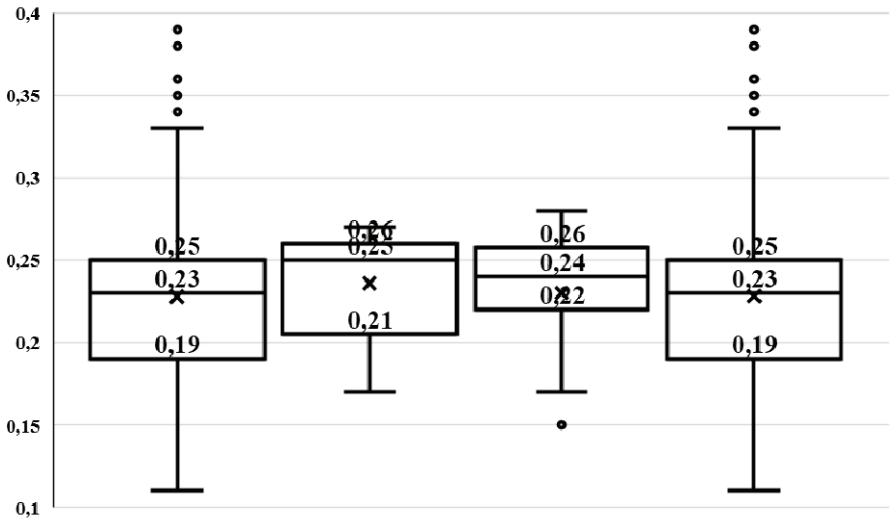
На рис. 5.23 показані значення біфронтального індексу, згідно даних нейровізуалізаційного дослідження.



Ішемічний інсульт | геморагічний інсульт | ТІА | усі ГПМК

Рис. 5.23. Біфронтальний індекс, Me (Q1-Q3)

На рис. 5.24 наведені значення бікаудатного індексу, згідно даних нейровізуалізаційного дослідження



Ішемічний інсульт | геморагічний інсульт | ТІА | усі ГПМК

Рис. 5.24. Бікаудатний індекс, Me (Q1-Q3)

Рис. 5.25 демонструє показники максимального діаметру III шлуночка, згідно даних нейровізуалізаційного дослідження.

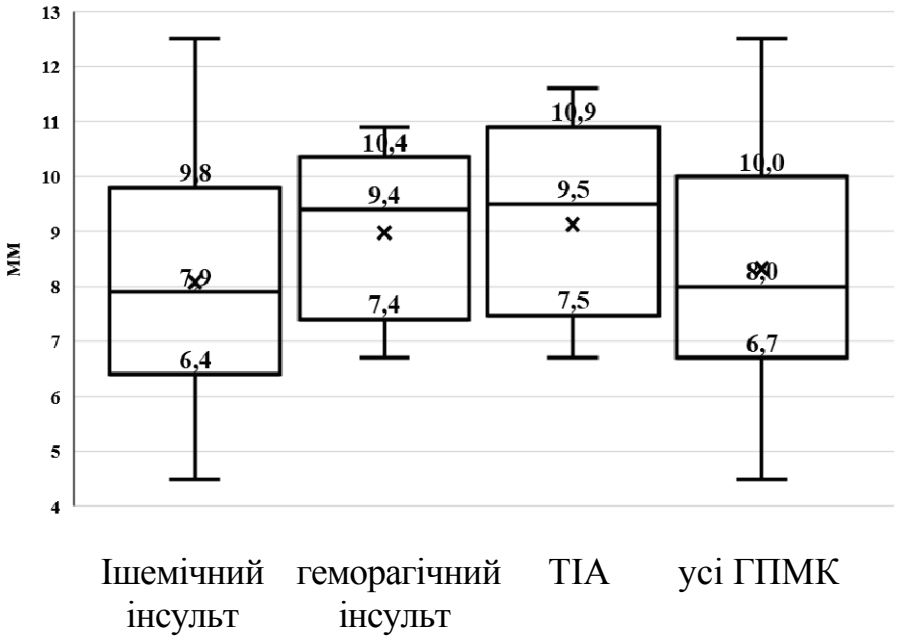


Рис. 5.25. Максимальний діаметр III шлуночка, Me (Q1-Q3)

Рис. 5.26 показує значення індексу кіркової атрофії, згідно даних нейровізуалізаційного дослідження.

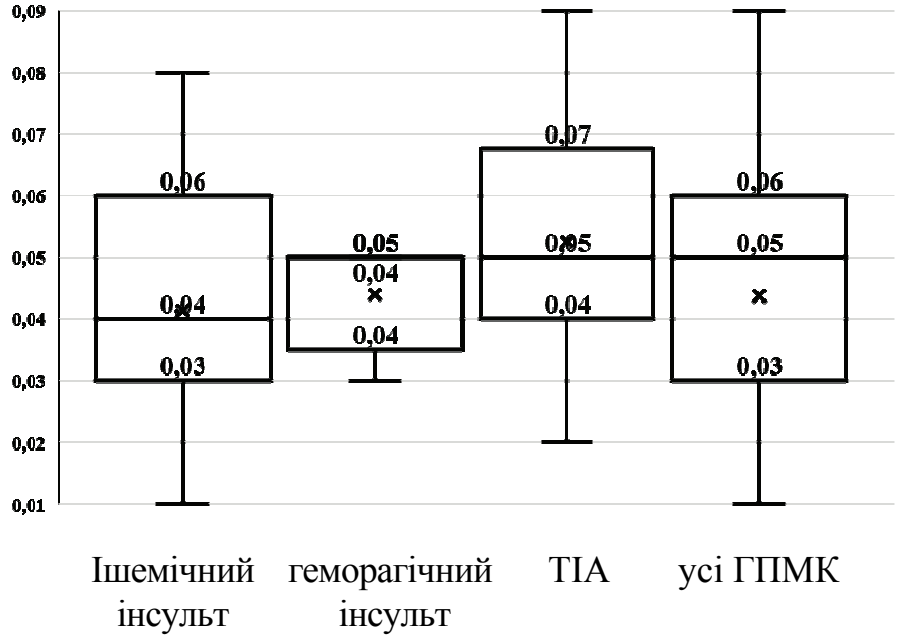


Рис. 5.26. Індекс кіркової атрофії, Me (Q1-Q3)

На рис. 5.27 наведені значення об’ємів церебральних інфарктів, згідно даних нейровізуалізаційного дослідження, у пацієнтів з ішемічним інсультом.

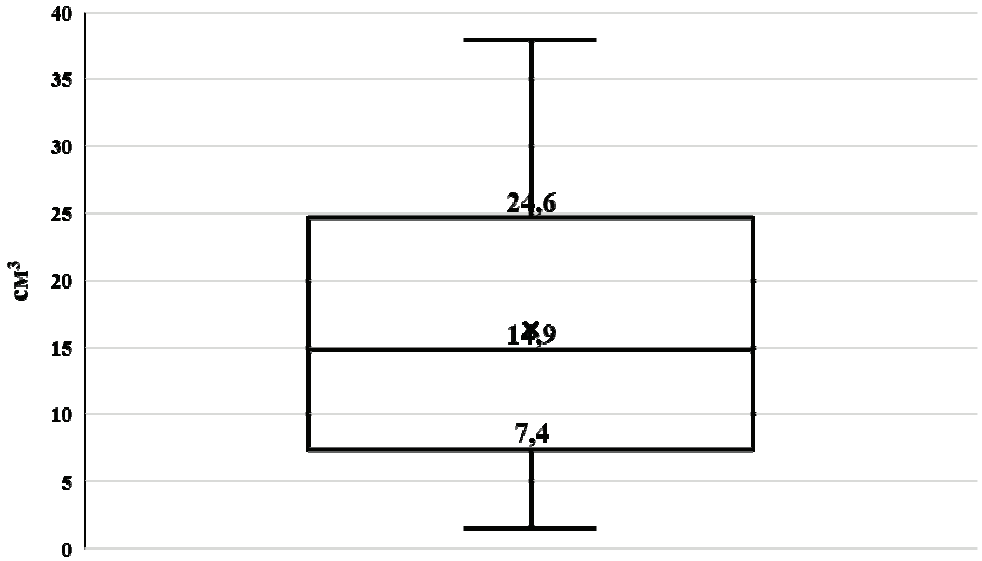


Рис. 5.27. Об’єми церебральних інфарктів, Me (Q1-Q3)

Рис. 5.28 демонструє відсотковий розподіл ступенів лейкоареозу (за шкалою Фазекас), згідно даних нейровізуалізаційного дослідження.

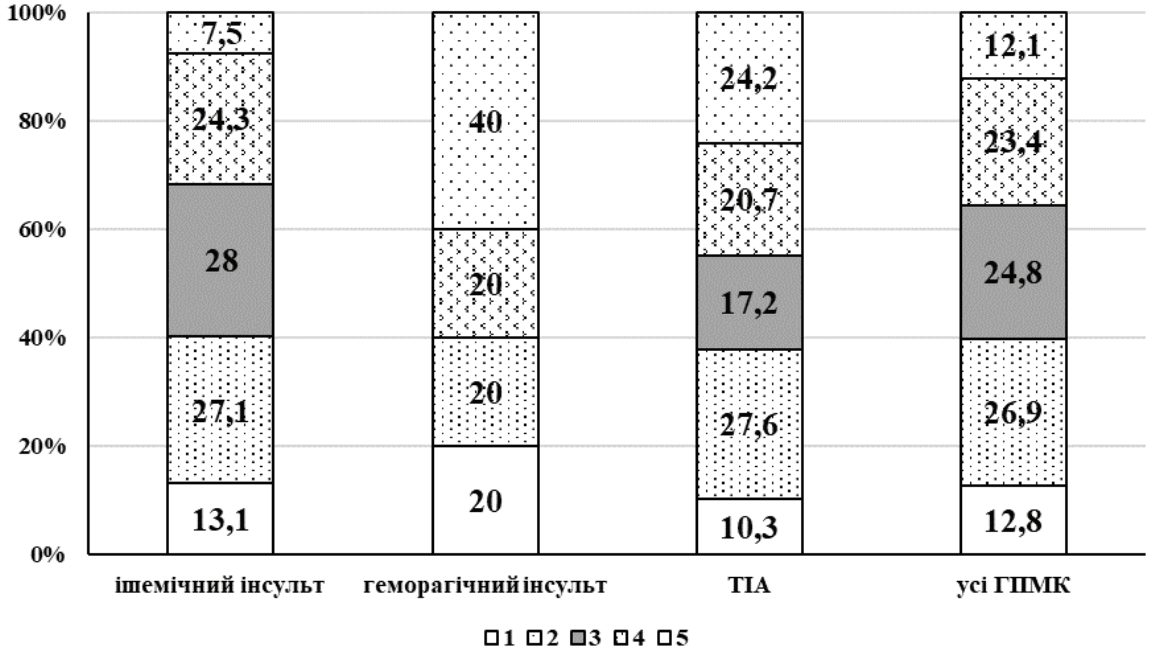


Рис. 5.28. Відсотковий розподіл ступенів лейкоарезоу (за шкалою Фазекас)

На рис. 5.29 показаний кількісний розподіл церебральних інфарктів певної локалізації, за даними нейровізуалізаційного дослідження.

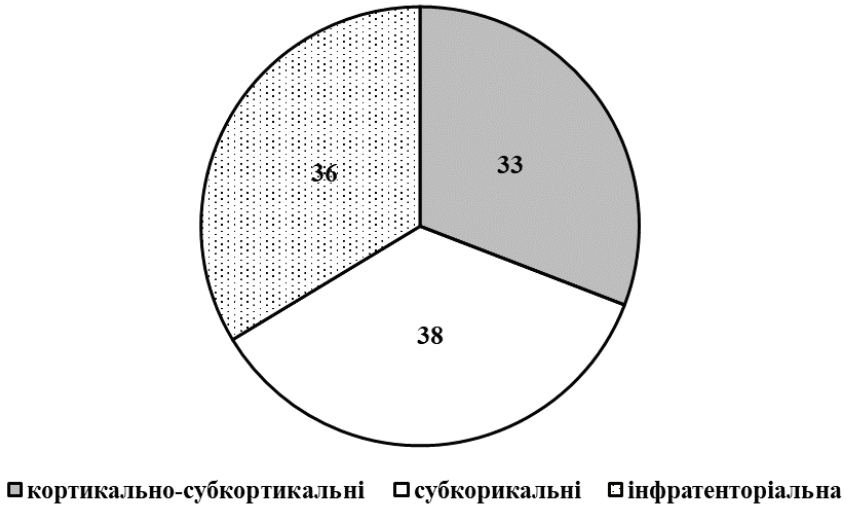


Рис. 5.29. Кількісний розподіл церебральних інфарктів певної локалізації

На рис. 5.30 наведений відсотковий розподіл ступенів постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) протягом дворічного періоду у пацієнтів з інсультами.

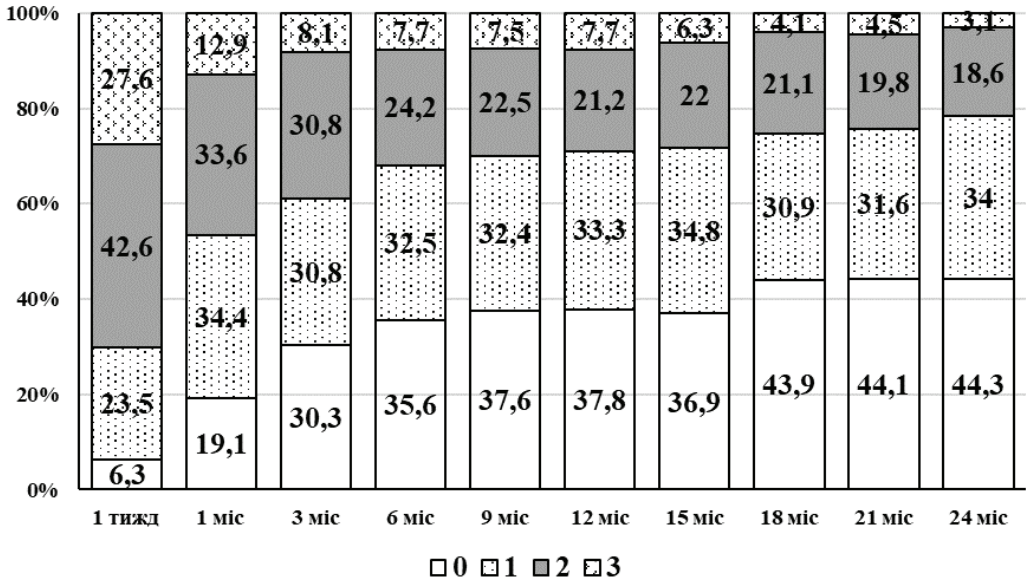


Рис. 5.30. Відсотковий розподіл ступенів
постінсультної функціональної неспроможності (за МШР)

Рис. 5.31 демонструє кількісний розподіл підтипів (лакунарний / нелакунарний) ішемічного інсульту.

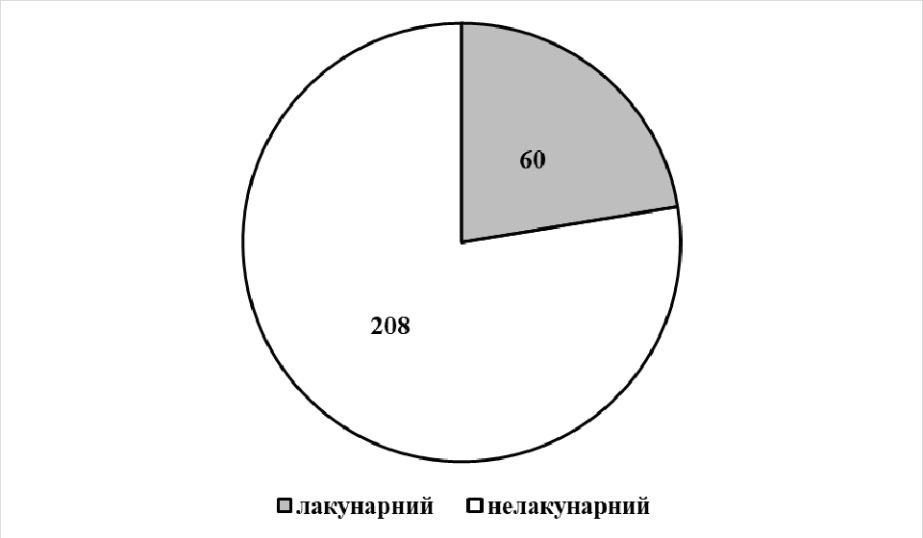


Рис. 5.31. Кількісний розподіл підтипів ішемічного інсульту

Рис. 5.32 показує кількісний розподіл уражених церебральних артеріальних басейнів у пацієнтів з ішемічним інсультом.

Рис. 5.32. Кількісний розподіл випадків ураження каротидного / вертебро-базилярного басейнів у пацієнтів з ішемічним інсультом

5.2 Предиктори ПІВ в різні терміни після ГПМК

5.2.1. Предиктори ПІВ, згідно однофакторного логістичного регресійного аналізу, в різні терміни після ГПМК

Таблиця 5.1

Вік, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,00 (0,97-1,03), p=0,79	1,00 (0,96-1,04), p=0,76	1,00 (0,97-1,04), p=0,79
1 місяць	0,99 (0,95-1,02), p=0,39	0,99 (0,95-1,02), p=0,39	1,02 (0,99-1,05), p=0,27
3 місяці	0,95 (0,92-0,99), p=0,01	0,96 (0,92-0,99), p=0,01	1,02 (0,98-1,05), p=0,33
6 місяців	0,97 (0,93-1,00), p=0,06	0,97 (0,93-1,00), p=0,07	1,01 (0,98-1,05), p=0,57
9 місяців	0,96 (0,92-1,00), p=0,04	0,96 (0,92-0,99), p=0,02	1,01 (0,97-1,05), p=0,64
12 місяців	0,97 (0,93-1,01), p=0,16	0,95 (0,91-0,99), p=0,01	1,00 (0,97-1,04), p=0,90
15 місяців	0,97 (0,93-1,01), p=0,18	0,96 (0,92-1,00), p=0,03	1,00 (0,96-1,04), p=0,99
18 місяців	0,96 (0,92-1,01), p=0,12	0,96 (0,91-1,00), p<0,05	0,99 (0,95-1,04), p=0,81
21 місяць	0,95 (0,90-1,00), p<0,05	0,96 (0,92-1,01), p=0,15	0,96 (0,92-1,01), p=0,11

Продовження таблиці 5.1

24 місяці	0,93 (0,88-0,99), p=0,02	0,97 (0,93-1,02), p=0,29	0,96 (0,91-1,01), p=0,12

Як демонструє табл. 5.1, починаючи з трьохмісячного спостереження, більш молодий вік пацієнтів є епізодичним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS, протягом дворічного періоду.

Таблиця 5.2

Стать, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,75 (0,47-1,20), p=0,23	0,76 (0,47-1,20), p=0,24	1,00 (0,64-1,58), p=1
1 місяць	0,89 (0,54-1,46), p=0,63	0,67 (0,41-1,10), p=0,11	1,22 (0,74-2,02), p=0,44
3 місяці	0,93 (0,56-1,55), p=0,77	0,62 (0,37-1,02), p=0,06	0,92 (0,55-1,55), p=0,76
6 місяців	0,92 (0,53-1,60), p=0,76	0,63 (0,36-1,09), p=0,10	0,85 (0,50-1,44), p=0,55
9 місяців	1,11 (0,62-1,99), p=0,72	0,59 (0,33-1,05), p=0,07	0,70 (0,40-1,21), p=0,20
12 місяців	1,17 (0,62-2,17), p=0,64	0,60 (0,33-1,11), p=0,11	0,68 (0,38-1,21), p=0,19
15 місяців	1,36 (0,71-2,59), p=0,35	0,67 (0,36-1,25), p=0,21	0,67 (0,36-1,25), p=0,21

Продовження таблиці 5.2

18 місяців	1,37 (0,68-2,77), p=0,38	0,61 (0,31-1,20), p=0,16	0,73 (0,37-1,42), p=0,35
21 місяць	1,45 (0,68-3,09), p=0,34	0,67 (0,33-1,37), p=0,27	0,81 (0,40-1,65), p=0,56
24 місяці	1,05 (0,47-2,34), p=0,91	0,85 (0,39-1,85), p=0,68	0,70 (0,33-1,49), p=0,36

Як показує табл. 5.2, стать пацієнтів не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.3

Самотність, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,47 (0,87-2,48), p=0,15	1,24 (0,75-2,06), p=0,41	1,22 (0,74-2,01), p=0,43
1 місяць	1,41 (0,81-2,44), p=0,22	1,29 (0,76-2,21), p=0,35	1,46 (0,84-2,54), p=0,19
3 місяці	1,14 (0,66-2,00), p=0,63	1,21 (0,70-2,08), p=0,49	1,18 (0,67-2,07), p=0,56
6 місяців	0,91 (0,51-1,63), p=0,74	1,46 (0,80-2,66), p=0,23	1,07 (0,61-1,86), p=0,83
9 місяців	1,02 (0,55-1,89), p=0,95	1,72 (0,92-3,22), p=0,09	1,26 (0,70-2,26), p=0,45

Продовження таблиці 5.3

12 місяців	1,12 (0,58-2,19), p=0,74	1,49 (0,77-2,87), p=0,24	1,26 (0,68-2,33), p=0,47
15 місяців	0,98 (0,49-1,95), p=0,96	1,69 (0,85-3,38), p=0,14	0,84 (0,44-1,62), p=0,60
18 місяців	1,09 (0,52-2,29), p=0,82	1,95 (0,94-4,08), p=0,07	0,97 (0,48-1,94), p=0,93
21 місяць	0,92 (0,42-2,03), p=0,84	1,79 (0,83-3,89), p=0,14	0,95 (0,45-1,98), p=0,89
24 місяці	0,86 (0,37-1,98), p=0,72	1,96 (0,85-4,53), p=0,11	0,85 (0,39-1,85), p=0,68

Дані табл. 5.3 свідчать, що наявність (відсутність) у пацієнтів родини не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.4

Вища освіта, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,80 (0,48-1,33), p=0,39	0,77 (0,46-1,28), p=0,31	1,28 (0,79-2,07), p=0,31
1 місяць	1,14 (0,67-1,95), p=0,62	1,32 (0,79-1,32), p=0,29	1,99 (1,18-3,36), p=0,01
3 місяці	0,90 (0,52-1,57), p=0,71	1,06 (0,62-1,80), p=0,83	1,20 (0,70-2,07), p=0,51

Продовження таблиці 5.4

6 місяців	1,27 (0,71-2,28), p=0,42	1,23 (0,69-2,20), p=0,47	1,62 (0,93-2,82), p=0,09
9 місяців	1,10 (0,59-2,05), p=0,76	1,18 (0,65-2,15), p=0,60	1,54 (0,86-2,75), p=0,15
12 місяців	0,95 (0,49-1,85), p=0,87	0,99 (0,52-1,89), p=0,99	1,39 (0,76-2,55), p=0,29
15 місяців	0,96 (0,48-1,93), p=0,92	1,29 (0,67-2,48), p=0,45	1,44 (0,75-2,77), p=0,28
18 місяців	1,14 (0,54-2,38), p=0,73	1,22 (0,61-2,43), p=0,58	1,27 (0,63-2,55), p=0,50
21 місяць	0,88 (0,39-1,99), p=0,76	1,33 (0,64-2,78), p=0,45	1,05 (0,49-2,21), p=0,90
24 місяці	0,97 (0,42-2,25), p=0,94	1,38 (0,64-3,00), p=0,42	1,18 (0,54-2,57), p=0,68

Як демонструє табл. 5.4, за виключенням одномісячного спостереження (ПІВ за шкалою FSS), рівень освіти пацієнтів не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду.

Таблиця 5.5

Працевлаштованість пацієнтів, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,80 (0,48-1,35), p=0,41	0,83 (0,50-1,39), p=0,47	0,90 (0,55-1,49), p=0,68
1 місяць	1,03 (0,60-1,76), p=0,93	1,71 (1,02-2,87), p=0,04	0,72 (0,41-1,27), p=0,26

Продовження таблиці 5.5

3 місяці	1,89 (1,10-3,25), p=0,02	1,88 (1,11-3,19), p=0,02	1,07 (0,61-1,87), p=0,81
6 місяців	1,08 (0,59-1,96), p=0,80	1,95 (1,10-3,47), p=0,02	1,32 (0,75-2,33), p=0,33
9 місяців	1,04 (0,55-1,96), p=0,91	2,02 (1,10-3,69), p=0,02	1,40 (0,77-2,53), p=0,27
12 місяців	0,82 (0,41-1,66), p=0,58	1,95 (1,03-3,70), p=0,04	1,84 (0,98-3,43), p=0,06
15 місяців	0,83 (0,40-1,70), p=0,61	1,82 (0,94-3,53), p=0,07	1,82 (0,94-3,53), p=0,07
18 місяців	0,82 (0,37-1,80), p=0,62	1,67 (0,82-3,39), p=0,16	1,74 (0,85-3,54), p=0,13
21 місяць	0,79 (0,34-1,87), p=0,59	1,81 (0,85-3,85), p=0,12	1,90 (0,89-4,05), p=0,10
24 місяці	1,02 (0,42-2,50), p=0,96	1,98 (0,88-4,46), p=0,10	1,98 (0,88-4,46), p=0,10

Як показує табл. 5.5, працевлаштованість пацієнтів на момент розвитку ГПМК є предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20, під час тримісячного спостереження та предиктором ПІВ, згідно шкали FAS, протягом першого року після ГПМК, починаючи з одномісячного спостереження.

Таблиця 5.6

Тютюнопаління, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS

Продовження таблиці 5.6

1 тиждень	0,98 (0,57-1,66), p=0,93	1,01 (0,60-1,71), p=0,97	1,11 (0,67-1,86), p=0,68
1 місяць	0,98 (0,56-1,74), p=0,96	1,18 (0,68-2,04), p=0,56	0,95 (0,53-1,68), p=0,85
3 місяці	1,15 (0,65-2,03), p=0,62	1,29 (0,75-2,24), p=0,36	1,55 (0,88-2,71), p=0,13
6 місяців	1,55 (0,86-2,80), p=0,15	1,38 (0,77-2,48), p=0,28	1,34 (0,76-2,36), p=0,32
9 місяців	1,36 (0,72-2,55), p=0,34	1,21 (0,65-2,25), p=0,54	1,25 (0,68-2,27), p=0,47
12 місяців	1,21 (0,62-2,36), p=0,58	1,41 (0,74-2,67), p=0,29	1,09 (0,58-2,03), p=0,79
15 місяців	1,13 (0,57-2,26), p=0,72	1,34 (0,69-2,59), p=0,39	1,34 (0,69-2,59), p=0,39
18 місяців	1,08 (0,50-2,31), p=0,85	1,07 (0,52-2,19), p=0,85	1,11 (0,54-2,29), p=0,77
21 місяць	0,87 (0,38-2,02), p=0,75	1,04 (0,49-2,23), p=0,92	0,93 (0,43-2,03), p=0,86
24 місяці	0,97 (0,41-2,30), p=0,94	1,24 (0,56-2,75), p=0,59	0,89 (0,39-2,00), p=0,77

Як видно з даних табл. 5.6, тютюнопаління протягом останнього року перед виникненням ГПМК не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.7

Рівень вживання алкоголю, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,76 (0,37-1,54), p=0,44	0,74 (0,36-1,49), p=0,39	0,67 (0,33-1,35), p=0,26
1 місяць	0,87 (0,41-1,86), p=0,72	0,82 (0,39-1,76), p=0,62	0,77 (0,35-1,69), p=0,52
3 місяці	1,15 (0,53-2,49), p=0,73	0,97 (0,45-2,10), p=0,94	0,72 (0,31-1,67), p=0,45
6 місяців	0,81 (0,33-2,01), p=0,65	1,11 (0,48-2,57), p=0,82	0,48 (0,19-1,23), p=0,12
9 місяців	0,74 (0,28-1,93), p=0,54	1,18 (0,50-2,80), p=0,71	0,51 (0,20-1,33), p=0,17
12 місяців	0,65 (0,23-1,82), p=0,41	1,31 (0,54-3,14), p=0,55	0,80 (0,33-1,97), p=0,63
15 місяців	0,82 (0,28-2,37), p=0,71	1,41 (0,54-3,66), p=0,48	0,86 (0,31-2,35), p=0,77
18 місяців	0,79 (0,24-2,55), p=0,69	1,80 (0,67-4,87), p=0,25	0,81 (0,28-2,41), p=0,71
21 місяць	0,91 (0,28-3,00), p=0,88	1,58 (0,56-4,45), p=0,39	0,91 (0,30-2,75), p=0,86

Продовження таблиці 5.7

24 місяці	1,20 (0,35-4,13), p=0,77	1,72 (0,55-2,34), p=0,35	0,84 (0,25-2,88), p=0,79

Як демонструє табл. 5.7, рівень вживання алкоголю протягом останнього року перед виникненням ГПМК не є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.8

Доінсультна втома, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,90 (1,11-3,25), p=0,02	1,97 (1,15-3,37), p=0,01	1,21 (0,70-2,09), p=0,50
1 місяць	1,69 (0,95-3,00), p=0,07	1,59 (0,89-2,81), p=0,11	1,24 (0,68-2,24), p=0,37
3 місяці	1,13 (0,62-2,08), p=0,69	1,35 (0,75-2,43), p=0,31	1,30 (0,71-2,39), p=0,39
6 місяців	1,28 (0,66-2,47), p=0,47	1,29 (0,67-2,47), p=0,44	1,36 (0,73-2,56), p=0,33
9 місяців	1,36 (0,69-2,71), p=0,38	1,42 (0,73-2,77), p=0,30	1,57 (0,82-3,01), p=0,18
12 місяців	1,50 (0,73-3,08), p=0,27	1,50 (0,75-3,00), p=0,25	1,55 (0,79-3,05), p=0,20
15 місяців	1,34 (0,64-2,82), p=0,44	1,53 (0,75-3,13), p=0,24	1,75 (0,86-3,56), p=0,12

Продовження таблиці 5.8

18 місяців	1,50 (0,67-3,35), p=0,32	1,18 (0,54-2,56), p=0,67	1,94 (0,91-4,14), p=0,09
21 місяць	1,17 (0,48-2,81), p=0,73	1,09 (0,47-2,48), p=0,85	1,90 (0,85-4,25), p=0,12
24 місяці	1,28 (0,52-3,17), p=0,59	1,03 (0,43-2,46), p=0,94	1,82 (0,78-4,22), p=0,16

Як свідчить табл. 5.8, наявність у пацієнтів втоми в доінсультному періоді є предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS, в перший тиждень після ГПМК.

Таблиця 5.9

Субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS), як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,40 (0,83-2,35), p=0,21	1,25 (0,74-2,11), p=0,39	0,97 (0,58-1,65), p=0,92
1 місяць	0,92 (0,53-1,59), p=0,75	1,25 (0,74-2,12), p=0,41	1,30 (0,76-2,23), p=0,33
3 місяці	0,80 (0,44-1,43), p=0,45	2,15 (1,25-3,70), p<0,01	2,25 (1,29-3,91), p<0,01
6 місяців	2,03 (1,13-3,68), p=0,02	2,59 (1,44-4,65), p<0,01	2,46 (1,39-4,37), p<0,01
9 місяців	5,43 (2,90-10,18), p<0,01	2,76 (1,53-5,00), p<0,01	4,54 (2,50-8,26), p<0,01

Продовження таблиці 5.9

12 місяців	5,24 (2,69-10,22), p<0,01	3,85 (2,05-7,24), p<0,01	6,62 (3,48-12,60), p<0,01
15 місяців	6,03 (3,00-12,14), p<0,01	3,08 (1,62-5,88), p<0,01	5,41 (2,76-10,55), p<0,01
18 місяців	4,56 (2,17-9,61), p<0,01	3,28 (1,63-6,58), p<0,01	3,93 (1,94-7,96), p<0,01
21 місяць	5,58 (2,48-12,55), p<0,01	3,19 (1,53-6,65), p<0,01	6,12 (2,83-13,23), p<0,01
24 місяці	7,89 (3,20-19,46), p<0,01	3,16 (1,45-6,90), p<0,01	5,16 (2,30-11,57), p<0,01

Табл. 5.9 демонструє, що наявність субклінічних депресивних розладів (за шкалою HADS), починаючи з трьох місяців після ГПМК і далі під час усіх наступних спостережень протягом дворічного періоду, є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, у відповідні часові точки.

Таблиця 5.10

Субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS), як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	2,00 (1,20-3,33), p=0,01	2,05 (1,23-3,41), p=0,01	1,30 (0,77-2,18), p=0,32
1 місяць	0,90 (0,52-1,57), p=0,71	0,84 (0,49-1,47), p=0,55	1,10 (0,64-1,91), p=0,72
3 місяці	2,34 (1,34-4,08), p<0,01	0,77 (0,43-1,37), p=0,37	1,17 (0,66-2,08), p=0,59

Продовження таблиці 5.10

6 місяців	2,61 (1,44-4,74), p<0,01	1,22 (0,67-2,23), p=0,52	1,21 (0,67-2,17), p=0,52
9 місяців	3,08 (1,64-5,77), p<0,01	2,20 (1,19-4,06), p=0,01	2,45 (1,34-4,49), p<0,01
12 місяців	3,12 (1,60-6,10), p<0,01	2,56 (1,34-4,92), p<0,01	3,37 (1,76-6,44), p<0,01
15 місяців	3,50 (1,73-7,08), p<0,01	2,25 (1,13-4,46), p=0,02	2,87 (1,44-5,71), p<0,01
18 місяців	3,64 (1,70-7,81), p<0,01	2,62 (1,26-5,46), p=0,01	3,15 (1,50-6,59), p<0,01
21 місяць	2,97 (1,32-6,60), p=0,01	2,36 (1,10-5,10), p<0,03	3,37 (1,56-7,29), p<0,01
24 місяці	2,89 (1,24-6,71), p=0,01	2,06 (0,93-4,60), p=0,08	3,42 (1,52-7,68), p<0,01

Як демонструє табл. 5.10, наявність субклінічних тривожних розладів (за шкалою HADS) під час усіх спостережень (окрім одномісячного) є предиктором ПІВ, згідно різних шкал втоми, у відповідні часові точки. Однак, починаючи тільки з дев'ятого місяця після ГПМК і далі протягом наступних спостережень, субклінічні тривожні розлади є предиктором ПІВ, згідно усіх трьох шкал втоми.

Таблиця 5.11

Апатичні розлади (за шкалою Starkstein), як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS

Продовження таблиці 5.11

1 тиждень	0,70 (0,39-1,23), p=0,21	0,73 (0,42-1,27), p=0,26	0,83 (0,48-1,41), p=0,48
1 місяць	0,85 (0,47-1,53), p=0,59	0,80 (0,44-1,44), p=0,45	0,73 (0,40-1,35), p=0,32
3 місяці	1,02 (0,57-1,83), p=0,95	0,84 (0,47-1,49), p=0,54	1,07 (0,59-1,62), p=0,83
6 місяців	1,36 (0,74-2,49), p=0,33	1,11 (0,60-2,03), p=0,75	1,32 (0,74-2,37), p=0,35
9 місяців	1,55 (0,82-2,93), p=0,18	1,13 (0,60-2,13), p=0,70	1,31 (0,71-2,41), p=0,39
12 місяців	1,60 (0,81-3,16), p=0,18	0,96 (0,48-1,90), p=0,90	1,21 (0,64-2,31), p=0,56
15 місяців	1,31 (0,64-2,65), p=0,46	1,11 (0,56-2,22), p=0,76	1,42 (0,72-2,81), p=0,31
18 місяців	1,24 (0,56-2,73), p=0,59	1,12 (0,53-2,37), p=0,77	1,16 (0,55-2,47), p=0,69
21 місяць	1,10 (0,47-2,56), p=0,83	1,35 (0,62-2,94), p=0,45	1,20 (0,55-2,64), p=0,65
24 місяці	1,40 (0,58-3,39), p=0,45	1,10 (0,47-2,57), p=0,82	1,59 (0,69-3,64), p=0,27

Табл. 5.11 свідчить, що наявність у пацієнтів апатичних розладів (за шкалою Starkstein) не є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.12

ЛКР (за шкалою МоСА), як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,35 (0,84-2,16), p=0,21	1,29 (0,80-2,05), p=0,29	1,32 (0,83-2,09), p=0,24
1 місяць	2,82 (1,68-4,72), p<0,01	1,03 (0,63-1,68), p=0,91	2,16 (1,30-3,60), p<0,01
3 місяці	1,54 (0,92-2,57), p=0,10	1,50 (0,91-2,48), p=0,11	2,34 (1,38-3,95), p<0,01
6 місяців	1,50 (0,86-2,61), p=0,15	1,51 (0,88-2,61), p=0,14	2,49 (1,46-4,25), p<0,01
9 місяців	1,63 (0,91-2,94), p=0,10	1,59 (0,90-2,82), p=0,11	2,79 (1,58-4,91), p<0,01
12 місяців	1,95 (1,04-3,68), p=0,04	1,75 (0,96-3,19), p=0,07	3,45 (1,89-6,30), p<0,01
15 місяців	1,93 (1,01-3,70), p<0,05	2,17 (1,16-4,06), p=0,02	3,68 (1,92-7,03), p<0,01
18 місяців	1,84 (0,90-3,75), p=0,09	1,79 (0,92-3,49), p=0,09	3,98 (1,96-8,09), p<0,01
21 місяць	1,51 (0,71-3,21), p=0,29	1,73 (0,85-3,50), p=0,13	3,17 (1,52-6,61), p<0,01
24 місяці	1,34 (0,60-3,00), p=0,47	1,33 (0,63-2,83), p=0,45	2,43 (1,12-5,25), p=0,02

Згідно даних табл. 5.12, наявність у пацієнтів ЛКР (за шкалою МоСА) є предиктором ПІВ, згідно шкали FSS, протягом усього дворічного періоду (за

виключенням першого спостереження), а також є епізодичним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS, в окремі часові точки після ГПМК.

Таблиця 5.13

Підвищена денна сонливість (за шкалою сонливості Епворта), як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,15 (0,71-1,85), p=0,57	1,10 (0,68-1,76), p=0,70	1,07 (0,68-1,71), p=0,76
1 місяць	0,76 (0,43-1,36), p=0,36	1,35 (0,79-2,31), p=0,27	1,02 (0,59-1,79), p=0,73
3 місяці	0,90 (0,51-1,59), p=0,72	1,02 (0,59-1,76), p=0,96	1,12 (0,64-1,96), p=0,70
6 місяців	1,04 (0,57-1,90), p=0,90	1,23 (0,68-2,21), p=0,50	0,92 (0,52-1,64), p=0,78
9 місяців	0,89 (0,46-1,71), p=0,72	1,62 (0,88-2,99), p=0,12	1,03 (0,56-1,89), p=0,93
12 місяців	0,72 (0,35-1,47), p=0,37	1,75 (0,92-3,33), p=0,09	0,99 (0,53-1,87), p=0,98
15 місяців	0,91 (0,45-1,85), p=0,80	1,75 (0,91-3,38), p=0,10	1,39 (0,72-2,70), p=0,33
18 місяців	1,25 (0,59-2,66), p=0,66	1,81 (0,89-3,66), p=0,10	1,66 (0,82-3,37), p=0,17
21 місяць	1,47 (0,66-3,27), p=0,35	1,88 (0,89-3,96), p=0,10	1,97 (0,93-4,17), p=0,08

Продовження таблиці 5.13

24 місяці	1,53 (0,64-3,63), p=0,34	2,35 (1,04-5,30), p=0,04	1,98 (0,88-4,46), p=0,10

Як видно з табл. 5.13, тільки під час останнього спостереження наявність у пацієнтів підвищеної денної сонливості (за шкалою сонливості Epworth) є предиктором ПІВ, згідно шкали FAS.

При аналізі якісних характеристик фармакотерапії, як предикторів ПІВ, жодна з груп препаратів (сечогінних; препаратів, що діють на ренін-ангіотензинову систему; антагоністів кальцію; блокаторів бета-адренорецепторів; антитромботичних; гіполіпідемічних; антидіабетичних; антидепресантів; анксіолітиків; протиепілептичних; психостимулюючих та ноотропних; снодійних та седативних; кардіологічних; розчинів електролітів; антибактеріальних; нестероїдних протизапальних) під час жодного спостереження протягом дворічного періоду не виступала в якості предиктора ПІВ (згідно трьох шкал втоми). У зв'язку з великим об'ємом цифрових даних, ми не наводимо результати однофакторного логістичного регресійного аналізу щодо кожної групи препаратів в якості предиктора ПІВ.

Кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії в якості предиктора ПІВ нами аналізувалися тільки протягом перших трьох місяців після ГПМК.

Таблиця 5.14

Кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,06 (0,95-1,19), p=0,30	1,06 (0,95-1,19), p=0,29	1,10 (0,98-1,23), p=0,09

Продовження таблиці 5.14

1 місяць	1,02 (0,90-1,15), p=0,76	1,02 (0,91-1,15), p=0,73	1,08 (0,95-1,22), p=0,23
3 місяці	1,01 (0,89-1,14), p=0,91	0,98 (0,87-1,11), p=0,78	0,97 (0,86-1,10), p=0,68

Як демонструє табл. 5.14, кількість препаратів, що пацієнт отримував під час лікування в стаціонарі, не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом перших трьох місяців після ГПМК.

Таблиця 5.15

Кількісні характеристики амбулаторної фармакотерапії, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 місяць	1,18 (0,95-1,79), p=0,14	1,22 (0,98-1,53), p=0,07	1,12 (0,90-1,40), p=0,32
3 місяці	1,00 (0,79-1,25), p=0,97	1,19 (0,95-1,48), p=0,14	1,04 (0,82-1,30), p=0,79
6 місяців	1,08 (0,84-1,38), p=0,56	1,18 (0,92-1,50), p=0,90	0,98 (0,77-1,24), p=0,85
9 місяців	1,28 (0,97-1,67), p=0,08	1,03 (0,80-1,33), p=0,82	1,10 (0,86-1,41), p=0,46
12 місяців	1,25 (0,94-1,67), p=0,13	1,17 (0,89-1,54), p=0,27	1,23 (0,94-1,60), p=0,13
15 місяців	0,86 (0,64-1,16), p=0,33	1,03 (0,78-1,38), p=0,82	0,97 (0,73-1,29), p=0,84

Продовження таблиці 5.15

18 місяців	1,25 (0,90-1,75), p=0,19	1,24 (0,91-1,69), p=0,18	0,88 (0,65-1,20), p=0,42
21 місяць	0,94 (0,65-1,35), p=0,75	0,85 (0,61-1,20), p=0,36	1,06 (0,76-1,50), p=0,72
24 місяці	1,34 (0,89-2,00), p=0,16	1,40 (0,96-2,05), p=0,08	1,30 (0,89-1,89), p=0,17

Табл. 5.15 показує, що кількість лікарських препаратів, що отримував пацієнт амбулаторно після виписки зі стаціонару, не є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.16

АГ, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,72 (0,74-4,01), p=0,21	1,77 (0,76-4,13), p=0,18	1,94 (0,84-4,51), p=0,12
1 місяць	0,81 (0,38-1,72), p=0,58	1,67 (0,70-3,96), p=0,25	1,53 (0,64-2,63), p=0,34
3 місяці	0,61 (0,29-1,30), p=0,20	1,62 (0,70-3,77), p=0,26	0,68 (0,32-1,46), p=0,32
6 місяців	0,82 (0,37-1,84), p=0,63	1,56 (0,64-3,81), p=0,32	0,62 (0,29-1,32), p=0,21
9 місяців	0,76 (0,33-1,72), p=0,51	1,59 (0,65-3,91), p=0,31	0,58 (0,27-1,26), p=0,17
12 місяців	0,70 (0,29-1,66), p=0,42	1,32 (0,53-3,31), p=0,55	0,57 (0,25-1,28), p=0,17

Продовження таблиці 5.16

15 місяців	0,59 (0,25-1,40), p=0,23	1,40 (0,55-3,53), p=0,48	0,52 (0,22-1,20), p=0,13
18 місяців	0,78 (0,30-2,04), p=0,61	1,11 (0,42-2,88), p=0,84	0,45 (0,18-1,09), p=0,08
21 місяць	0,48 (0,24-1,96), p=0,48	1,02 (0,36-2,88), p=0,97	0,45 (0,17-1,20), p=0,11
24 місяці	0,52 (0,17-1,56), p=0,24	0,75 (0,25-2,22), p=0,60	0,41 (0,14-1,19), p=0,10

Табл. 5.16 свідчить, що АГ не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.17

ІХС, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,67 (0,40-1,13), p=0,17	0,70 (0,41-1,18), p=0,18	0,72 (0,43-1,22), p=0,22
1 місяць	0,71 (0,40-1,23), p=0,22	0,82 (0,47-1,43), p=0,48	0,73 (0,42-1,29), p=0,28
3 місяці	0,83 (0,46-1,48), p=0,52	1,32 (0,73-2,38), p=0,37	0,66 (0,37-1,18), p=0,16
6 місяців	0,77 (0,41-1,46), p=0,43	1,49 (0,76-2,92), p=0,25	0,62 (0,34-1,14), p=0,13
9 місяців	0,60 (0,31-1,15), p=0,13	1,46 (0,74-2,91), p=0,28	0,63 (0,34-1,17), p=0,14

Продовження таблиці 5.17

12 місяців	0,56 (0,27-1,14), p=0,11	1,25 (0,59-2,62), p=0,56	0,61 (0,31-1,21), p=0,16
15 місяців	0,56 (0,27-1,17), p=0,12	1,30 (0,61-2,78), p=0,49	0,57 (0,28-1,16), p=0,12
18 місяців	0,75 (0,33-1,70), p=0,49	1,32 (0,58-2,98), p=0,51	0,57 (0,29-1,22), p=0,15
21 місяць	0,74 (0,31-1,75), p=0,50	1,17 (0,50-2,70), p=0,72	0,56 (0,25-1,25), p=0,16
24 місяці	0,65 (0,26-1,63), p=0,35	1,21 (0,48-3,05), p=0,68	0,53 (0,22-1,27), p=0,16

Як показує табл. 5.17, ІХС не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.18

ФП, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,26 (0,74-2,13), p=0,39	1,30 (0,77-2,19), p=0,32	1,01 (0,60-1,71), p=0,97
1 місяць	1,46 (0,84-2,54), p=0,18	0,99 (0,56-1,74), p=0,97	0,77 (0,43-1,40), p=0,40
3 місяці	1,48 (0,84-2,62), p=0,18	0,79 (0,44-1,41), p=0,42	0,83 (0,46-1,52), p=0,55
6 місяців	1,70 (0,92-3,12), p=0,09	0,67 (0,35-1,29), p=0,23	1,05 (0,57-1,91), p=0,88

Продовження таблиці 5.18

9 місяців	1,54 (0,80-2,97), p=0,20	0,62 (0,31-1,26), p=0,19	1,22 (0,65-2,29), p=0,54
12 місяців	1,40 (0,70-2,81), p=0,35	0,55 (0,26-1,17), p=0,12	1,10 (0,57-2,13), p=0,78
15 місяців	1,69 (0,83-3,45), p=0,15	0,75 (0,36-1,55), p=0,43	1,12 (0,55-2,56), p=0,76
18 місяців	1,43 (0,64-3,18), p=0,38	0,69 (0,31-1,55), p=0,37	1,16 (0,54-2,52), p=0,70
21 місяць	1,35 (0,57-3,18), p=0,50	0,71 (0,30-1,68), p=0,43	1,07 (0,47-2,44), p=0,87
24 місяці	1,54 (0,62-3,88), p=0,35	0,66 (0,25-1,70), p=0,39	1,26 (0,52-3,05), p=0,61

Табл. 5.18 демонструє, що ФП не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.19

ЦД, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,51 (0,93-2,43), p=0,09	1,35 (0,84-2,18), p=0,21	1,58 (0,99-2,52), p>0,05
1 місяць	1,19 (0,71-1,99), p=0,52	0,77 (0,45-1,31), p=0,34	1,25 (0,74-2,10), p=0,41
3 місяці	0,93 (0,54-1,61), p=0,80	1,17 (0,69-1,97), p=0,57	0,77 (0,44-1,35), p=0,36

Продовження таблиці 5.19

6 місяців	0,96 (0,53-1,72), p=0,89	1,21 (0,68-2,13), p=0,52	0,76 (0,43-1,33), p=0,33
9 місяців	1,00 (0,54-1,84), p=0,99	1,15 (0,64-2,07), p=0,65	0,63 (0,35-1,13), p=0,12
12 місяців	0,96 (0,50-1,85), p=0,91	1,08 (0,58-2,02), p=0,80	0,55 (0,30-1,03), p=0,06
15 місяців	0,88 (0,45-1,71), p=0,70	0,99 (0,52-1,88), p=0,98	0,57 (0,29-1,11), p=0,10
18 місяців	0,77 (0,37-1,60), p=0,48	1,04 (0,53-2,05), p=0,92	0,58 (0,28-1,18), p=0,13
21 місяць	0,76 (0,34-1,67), p=0,49	0,93 (0,45-1,91), p=0,83	0,47 (0,22-1,02), p=0,06
24 місяці	0,77 (0,33-1,78), p=0,54	0,92 (0,42-1,99), p=0,83	0,57 (0,26-1,26), p=0,17

Як демонструє табл. 5.19, ЦД не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.20

ОАТ, як предиктор ПІВ в пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,09 (0,66-1,80), p=0,73	1,05 (0,64-1,72), p=0,85	0,87 (0,53-1,43), p=0,59
1 місяць	1,56 (0,92-2,64), p=0,10	1,45 (0,86-2,44), p=0,16	1,22 (0,72-2,09), p=0,46

Продовження таблиці 5.20

3 місяці	1,04 (0,60-1,82), p=0,88	0,85 (0,49-1,46), p=0,55	0,72 (0,40-1,29), p=0,27
6 місяців	1,39 (0,78-2,48), p=0,27	1,60 (0,90-2,82), p=0,11	1,27 (0,73-2,22), p=0,40
9 місяців	1,54 (0,84-2,82), p=0,17	1,60 (0,89-2,89), p=0,12	1,32 (0,74-2,35), p=0,35
12 місяців	0,84 (0,43-1,63), p=0,61	1,32 (0,71-2,46), p=0,38	0,90 (0,49-1,66), p=0,74
15 місяців	0,74 (0,37-1,49), p=0,40	1,10 (0,58-1,12), p=0,77	1,23 (0,64-2,36), p=0,53
18 місяців	1,18 (0,57-2,48), p=0,65	1,44 (0,72-2,88), p=0,30	0,90 (0,44-1,84), p=0,78
21 місяць	1,18 (0,53-2,60), p=0,68	1,10 (0,53-2,30), p=0,80	0,86 (0,41-1,84), p=0,70
24 місяці	0,56 (0,23-1,39), p=0,21	1,24 (0,57-2,72), p=0,59	0,76 (0,34-1,70), p=0,51

Як свідчить табл. 5.20, ОАТ не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.21

Біль, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,89 (1,01-3,55), p<0,05	1,65 (0,87-3,11), p=0,12	1,83 (0,99-3,41), p=0,06

Продовження таблиці 5.21

1 місяць	1,63 (0,86-3,08), p=0,13	1,70 (0,91-3,20), p=0,10	1,52 (0,80-2,90), p=0,20
3 місяці	2,22 (1,13-4,38), p=0,02	1,30 (0,65-2,57), p=0,46	1,26 (0,62-2,54), p=0,53
6 місяців	1,50 (0,71-3,16), p=0,28	0,51 (0,21-1,23), p=0,13	0,93 (0,44-1,97), p=0,85
9 місяців	1,48 (0,66-3,30), p=0,34	0,48 (0,19-1,23), p=0,13	1,18 (0,54-2,57), p=0,68
12 місяців	1,33 (0,54-3,29), p=0,54	0,52 (0,19-1,46), p=0,22	1,20 (0,51-2,82), p=0,68
15 місяців	1,49 (0,61-3,63), p=0,38	0,60 (0,23-1,60), p=0,31	0,92 (0,38-2,35), p=0,91
18 місяців	1,89 (0,76-4,72), p=0,17	0,66 (0,25-1,77), p=0,41	0,87 (0,34-2,25), p=0,77
21 місяць	1,92 (0,73-5,04), p=0,19	0,42 (0,13-1,33), p=0,14	1,03 (0,39-2,74), p=0,95
24 місяці	2,52 (0,91-6,96), p=0,08	0,53 (0,16-1,70), p=0,28	0,99 (0,35-2,83), p=0,99

Табл. 5.21 свідчить, що наявність у пацієнтів больового синдрому протягом першого тижня та через 3 місяця після ГПМК є предиктором ПІВ (згідно СГВ MFI-20) у відповідні часові точки.

Постінсультні ускладнення та важкість ГПМК (за шкалою NIHSS) в якості предикторів ПІВ нами аналізувалися тільки протягом перших трьох місяців після ГПМК.

Таблиця 5.22

Постінсультна пневмонія, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	2,43 (1,29-4,59), p=0,01	3,25 (1,24-4,44), p=0,01	2,61 (2,40-4,90), p<0,01
1 місяць	1,70 (0,87-3,32), p=0,12	2,02 (1,04-3,90), p=0,04	2,23 (1,15-4,32), p=0,02
3 місяці	1,21 (0,57-2,56), p=0,62	1,02 (0,48-2,15), p=0,96	1,67 (0,80-3,47), p=0,17

Як показує табл. 5.22, постінсультна пневмонія протягом стаціонарного лікування є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) в перший тиждень після ГПМК та предиктором ПІВ (згідно шкал FAS і FSS) під час одномісячного спостереження.

Таблиця 5.23

Інфекції сечовивідних шляхів, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,58 (0,83-3,02), p=0,16	1,70 (0,90-3,22), p=0,10	1,25 (0,65-2,39), p=0,51
1 місяць	1,50 (0,75-3,03), p=0,25	2,06 (1,04-4,05), p=0,04	1,56 (0,78-3,15), p=0,21
3 місяці	1,33 (0,64-2,76), p=0,45	1,67 (0,82-3,40), p=0,16	1,38 (0,66-2,88), p=0,39

Як демонструє табл. 5.23, інфекції сечовивідних шляхів протягом періоду перебування пацієнтів в стаціонарі є предиктором ПІВ (згідно шкали FAS) через 1 місяць після ГПМК.

Таблиця 5.24

Пірексія, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,06 (0,55-2,04), p=0,86	1,02 (0.53-1,97), p=0,94	0,83 (0,43-1,62), p=0,59
1 місяць	1,07 (0,52-2,20), p=0,85	1,31 (0,66-2,62), p=0,44	1,11 (0,54-2,28), p=0,77
3 місяці	0,85 (0,39-1,85), p=0,69	1,12 (0,54-2,32), p=0,77	1,20 (0,57-2,52), p=0,64

Як демонструє табл. 5.24, пірексія під час перебування пацієнтів в стаціонарі не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом перших трьох місяців після ГПМК.

Таблиця 5.25

Важкість ГПМК (за шкалою NIHSS), як предиктор ПІВ

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,97 (0,91-1,03), p=0,28	0,95 (0,90-1,01), p=0,12	0,96 (0,91-1,02), p=0,23
1 місяць	0,99 (0,93-1,06), p=0,75	1,04 (0,98-1,11), p=0,21	1,01 (0,95-1,08), p=0,81
3 місяці	1,05 (0,98-1,12), p=0,14	1,04 (0,97-1,10), p=0,27	1,06 (0,99-1,13), p=0,08

Як свідчить табл. 5.25, значення шкали NIHSS під час госпіталізації пацієнтів не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом перших трьох місяців після ГПМК.

Таблиця 5.26

Повторне ГПМК, як предиктор

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,12 (0,55-2,29), p=0,75	1,18 (0,58-2,40), p=0,66	1,18 (0,59-2,37), p=0,64
1 місяць	1,78 (0,77-4,10), p=0,18	1,83 (0,79-4,21), p=0,16	1,78 (0,77-4,10), p=0,18
3 місяці	0,80 (0,40-1,58), p=0,52	0,71 (0,36-1,40), p=0,32	1,02 (0,50-2,07), p=0,95
6 місяців	0,80 (0,38-1,69), p=0,57	1,00 (0,47-2,11), p=1	1,37 (0,65-2,86), p=0,41
9 місяців	0,74 (0,38-1,44), p=0,37	0,59 (0,31-1,13), p=0,11	0,63 (0,34-1,18), p=0,15
12 місяців	0,77 (0,38-1,58), p=0,48	0,60 (0,30-1,20), p=0,15	0,57 (0,29-1,12), p=0,10
15 місяців	1,11 (0,43-2,83), p=0,83	2,16 (0,79-5,89), p=0,13	0,85 (0,35-2,05), p=0,71
18 місяців	1,37 (0,48-3,86), p=0,56	2,38 (0,80-7,02), p=0,12	0,74 (0,29-1,88), p=0,52
21 місяць	1,02 (0,35-2,97), p=0,97	2,77 (0,85-9,04), p=0,09	0,69 (0,26-1,86), p=0,47

Продовження таблиці 5.26

24 місяці	0,94 (0,31-2,83), p=0,92	2,44 (0,73-8,16), p=0,15	0,79 (0,28-2,22), p=0,65

Як показує табл. 5.26, повторне ГПМК не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.27

Ураження правої / лівої гемісфери мозку, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,70 (0,39-1,25), p=0,22	0,80 (0,45-1,42), p=0,44	0,76 (0,44-1,32), p=0,76
1 місяць	0,85 (0,47-1,54), p=0,59	0,61 (0,34-1,07), p=0,08	0,74 (0,41-1,34), p=0,33
3 місяці	0,63 (0,35-1,13), p=0,12	0,67 (0,38-1,20), p=0,18	0,89 (0,49-1,59), p=0,68
6 місяців	0,75 (0,40-1,42), p=0,37	0,67 (0,36-1,25), p=0,21	0,68 (0,37-1,24), p=0,21
9 місяців	0,88 (0,40-1,93), p=0,76	1,22 (0,56-2,69), p=0,61	1,80 (0,82-3,93), p=0,14
12 місяців	1,24 (0,53-2,89), p=0,62	1,49 (0,64-3,45), p=0,35	1,69 (0,76-3,77), p=0,20
15 місяців	0,80 (0,38-1,68), p=0,56	0,61 (0,30-1,24), p=0,17	0,53 (0,26-1,09), p=0,09
18 місяців	0,75 (0,34-1,68), p=0,49	0,55 (0,25-1,18), p=0,12	0,50 (0,23-1,09), p=0,08

Продовження таблиці 5.27

21 місяць	0,68 (0,28-1,63), p=0,39	0,45 (0,20-1,03), p=0,06	0,62 (0,27-1,41), p=0,25
24 місяці	0,77 (0,30-1,98), p=0,59	0,57 (0,24-1,36), p=0,20	0,51 (0,20-1,27), p=0,15

Як показує табл. 5.27, сторона ураженої гемісфери мозку (права / ліва) не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.28

ПТГ, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	2,25 (1,20-4,19), p<0,01	2,23 (1,24-4,08), p=0,01	2,00 (1,08-3,70), p=0,03
1 місяць	2,15 (1,12-4,14), p=0,02	1,79 (0,95-3,37), p=0,07	2,93 (1,51-5,66), p<0,01
3 місяці	1,78 (0,91-3,47), p=0,09	1,59 (0,82-3,10), p=0,17	1,71 (0,88-3,34), p=0,12

Як свідчить табл. 5.28, наявність ПТГ під час госпіталізації у пацієнтів без ЦД є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, в перший тиждень після ГПМК та предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 і шкали FSS, під час одномісячного спостереження.

Таблиця 5.29

Біфронтальний індекс, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS

Продовження таблиці 5.29

1 тиждень	0,93 (0,84-1,03), p=0,14	0,95 (0,86-1,04), p=0,27	1,00 (0,91-1,10), p=0,99
1 місяць	0,91 (0,83-1,01), p=0,07	0,99 (0,90-1,08), p=0,82	1,02 (0,93-1,11), p=0,73
3 місяці	0,92 (0,84-1,01), p=0,09	0,93 (0,86-1,02), p=0,12	1,04 (0,95-1,15), p=0,95
6 місяців	0,94 (0,86-1,04), p=0,21	0,98 (0,90-1,07), p=0,72	1,06 (0,97-1,15), p=0,23
9 місяців	0,94 (0,86-1,04), p=0,21	0,98 (0,90-1,07), p=0,63	1,02 (0,94-1,12), p=0,60
12 місяців	0,93 (0,85-1,03), p=0,17	0,98 (0,89-1,07), p=0,58	1,02 (0,94-1,12), p=0,60
15 місяців	0,92 (0,84-1,02), p=0,11	0,98 (0,89-1,07), p=0,60	1,01 (0,92-1,11), p=0,84
18 місяців	0,92 (0,83-1,03), p=0,14	0,95 (0,87-1,05), p=0,34	1,02 (0,93-1,13), p=0,64
21 місяць	0,92 (0,82-1,03), p=0,14	0,97 (0,87-1,07), p=0,48	1,05 (0,94-1,16), p=0,39
24 місяці	0,93 (0,83-1,05), p=0,24	0,97 (0,87-1,08), p=0,58	1,05 (0,94-1,17), p=0,37

Табл. 5.29 демонструє, що біфронтальний індекс не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.30

Бікаудатний індекс, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,05 (0,98-1,13), p=0,14	1,06 (0,99-1,13), p=0,12	1,04 (0,98-1,11), p=0,25
1 місяць	1,05 (0,98-1,13), p=0,14	1,01 (0,95-1,07), p=0,78	1,03 (0,97-1,10), p=0,31
3 місяці	0,99 (0,93-1,06), p=0,85	1,00 (0,94-1,06), p=0,98	0,98 (0,92-1,05), p=0,59
6 місяців	0,98 (0,92-1,05), p=0,62	0,98 (0,92-1,05), p=0,60	0,97 (0,91-1,03), p=0,38
9 місяців	1,00 (0,93-1,06), p=0,88	1,00 (0,94-1,07), p=0,92	0,98 (0,92-1,04), p=0,46
12 місяців	1,01 (0,95-1,09), p=0,69	0,99 (0,93-1,06), p=0,83	0,98 (0,92-1,04), p=0,46
15 місяців	1,00 (0,94-1,08), p=0,90	1,01 (0,95-1,08), p=0,78	0,97 (0,91-1,04), p=0,40
18 місяців	0,98 (0,90-1,06), p=0,58	1,03 (0,96-1,11), p=0,37	0,98 (0,91-1,06), p=0,64
21 місяць	0,99 (0,91-1,08), p=0,81	1,02 (0,95-1,10), p=0,55	0,99 (0,92-1,07), p=0,75

Продовження таблиці 5.30

24 місяці	0,99 (0,91-1,08), p=0,81	0,98 (0,90-1,06), p=0,64	1,00 (0,92-1,09), p=0,95

Табл. 5.30 показує, що бікаудатний індекс не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.31

Максимальний діаметр III шлуночка, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,02 (1,00-1,04), p=0,13	1,02 (1,00-1,04), p=0,08	1,00 (0,99-1,02), p=0,69
1 місяць	1,00 (1,00-1,00), p=0,12	1,00 (1,00-1,00), p=0,37	1,00 (1,00-1,00), p=0,58
3 місяці	1,01 (0,99-1,03), p=0,30	0,99 (0,97-1,01), p=0,22	1,00 (0,98-1,01), p=0,66
6 місяців	1,00 (1,00-1,00), p=0,35	1,00 (1,00-1,00), p=0,52	1,00 (1,00-1,00), p=0,36
9 місяців	1,00 (1,00-1,00), p=0,47	1,00 (1,00-1,00), p=0,93	1,00 (1,00-1,00), p=0,39
12 місяців	1,00 (1,00-1,00), p=0,77	1,00 (1,00-1,00), p=0,59	1,00 (1,00-1,00), p=0,39
15 місяців	1,00 (1,00-1,00), p=0,52	1,00 (1,00-1,00), p=0,47	1,00 (1,00-1,00), p=0,48

Продовження таблиці 5.31

18 місяців	1,00 (1,00-1,00), p=0,82	1,00 (1,00-1,00), p=0,58	1,00 (1,00-1,00), p=0,57
21 місяць	1,00 (1,00-1,00), p=0,78	1,00 (1,00-1,00), p=0,47	1,00 (1,00-1,00), p=0,59
24 місяці	1,00 (1,00-1,00), p=0,82	1,00 (1,00-1,00), p=0,53	1,00 (1,00-1,00), p=0,47

Як свідчить табл. 5.31, максимальний діаметр III шлуночка не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.32

Індекс коркової атрофії, як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,96 (0,79-1,16), p=0,64	0,90 (0,75-1,09), p=0,29	0,94 (0,79-1,12), p=0,48
1 місяць	0,95 (0,79-1,15), p=0,62	1,04 (0,88-1,24), p=0,63	0,97 (0,82-1,15), p=0,72
3 місяці	1,03 (0,86-1,24), p=0,71	0,97 (0,82-1,14), p=0,71	1,11 (0,93-1,32), p=0,23
6 місяців	0,96 (0,80-1,15), p=0,65	1,04 (0,89-1,23), p=0,60	1,00 (0,85-1,18), p=0,99
9 місяців	0,94 (0,78-1,12), p=0,48	1,05 (0,89-1,24), p=0,57	0,99 (0,84-1,17), p=0,87

Продовження таблиці 5.32

12 місяців	0,94 (0,78-1,13), p=0,50	1,10 (0,93-1,32), p=0,24	0,99 (0,84-1,16), p=0,87
15 місяців	0,92 (0,77-1,11), p=0,38	1,05 (0,88-1,24), p=0,60	0,99 (0,83-1,18), p=0,90
18 місяців	0,98 (0,80-1,20), p=0,85	1,03 (0,86-1,23), p=0,78	0,98 (0,81-1,18), p=0,82
21 місяць	0,98 (0,79-1,22), p=0,88	1,10 (0,91-1,34), p=0,32	1,01 (0,83-1,23), p=0,94
24 місяці	0,93 (0,74-1,17), p=0,53	1,09 (0,88-1,34), p=0,42	1,02 (0,83-1,26), p=0,85

Табл. 5.32 демонструє, що індекс коркової атрофії не є предиктором ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.33

Поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас), як предиктор ПІВ у пацієнтів з ГПМК

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,31 (0,94-1,82), p=0,12	1,19 (0,87-1,65), p=0,28	1,32 (0,98-1,80), p=0,07
1 місяць	1,45 (1,04-2,02), p=0,03	1,26 (0,93-1,69), p=0,13	1,54 (1,12-2,11), p=0,01
3 місяці	1,54 (1,11-2,14), p=0,01	1,27 (0,96-1,68), p=0,10	2,07 (1,46-2,92), p<0,01

Продовження таблиці 5.33

6 місяців	1,42 (1,03-1,96), p=0,03	1,17 (0,88-1,56), p=0,28	1,59 (1,18-2,15), p<0,01
9 місяців	1,39 (1,01-1,92), p<0,05	1,20 (0,90-1,60), p=0,23	1,49 (1,10-2,00), p=0,01
12 місяців	1,38 (0,99-1,92), p=0,06	1,17 (0,87-1,58), p=0,29	1,49 (1,10-2,00), p=0,01
15 місяців	1,36 (0,97-1,90), p=0,07	1,16 (0,86-1,58), p=0,33	1,50 (1,10-2,07), p=0,01
18 місяців	1,41 (0,96-2,05), p=0,08	1,27 (0,91-1,77), p=0,17	1,49 (1,05-2,11), p=0,03
21 місяць	1,31 (0,89-1,92), p=0,18	1,18 (0,84-1,65), p=0,34	1,60 (1,11-2,31), p=0,01
24 місяці	1,29 (0,86-1,93), p=0,21	1,31 (0,91-1,90), p=0,15	1,60 (1,08-2,36), p=0,02

Як демонструє табл. 5.33, поширеність церебрального лейкоареозу (за шкалою Фазекас) є предиктором ПІВ в різні терміни після ГПМК, залежно від шкали втоми: з першого по дев'ятий місяці – згідно СГВ MFI-20, з першого місяця і далі протягом усього наступного періоду спостереження – згідно шкали FAS.

5.2.2 Предиктори ПІВ, згідно мультифакторного логістичного регресійного аналізу, в різні терміни після ГПМК

Передусім, необхідно зауважити, що у разі виявлення в однофакторному логістичному регресійному аналізі в якості предикторів ПІВ ПТГ та розповсюдженості лейкоареозу (за шкалою Фазекас), нами проводився окремий

мультифакторний логістичний регресійний аналіз або в когорті пацієнтів без ЦД, або в когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас.

Таблиця 5.34

Незалежні предиктори ПІВ в перший тиждень після ГПМК

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FAS
доінсультна втома	1,73 (0,98-3,04), p=0,06	1,74 (1,00-3,04), p<0,05
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	1,80 (1,06-3,08), p=0,03	1,89 (1,11-3,20), p=0,02
біль	1,83 (0,96-3,52), p=0,07	-
постінсультна пневмонія	2,44 (1,27-4,71), p=0,01	2,42 (1,26-4,63), p=0,01

Як видно з табл. 5.34, протягом першого тижня після ГПМК доінсультна втома є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FAS, а субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) та постінсультна пневмонія – незалежні предиктори ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS.

Протягом першого тижня після ГПМК, в когорті пацієнтів без ЦД, ПТГ є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 і шкали FAS – 2,30 (1,19-4,47), p=0,01 та 2,05 (1,07-3,94), p=0,03, відповідно.

Таблиця 5.35

Незалежні предиктори ПІВ через 1 місяць після ГПМК

Фактор	Шкала втоми	
	FAS	FSS
вища освіта пацієнтів	-	2,00 (1,17-3,41), p=0,01
працевлаштованість пацієнтів	1,75 (1,03-2,98), p=0,04	-

Продовження таблиці 5.35

ЛКР (за шкалою МоСА)	-	2,16 (1,28-3,63), p<0,04
постінсультна пневмонія	1,99 (1,02-3,90), p=0,04	2,27 (1,15-4,47), p=0,02
інфекції сечовивідних шляхів	2,17 (1,09-4,32), p=0,03	-

Як демонструє табл. 5.35, через 1 місяць після ГПМК вища освіта пацієнтів та ЛКР (за шкалою МоСА) є незалежними предикторами ПІВ, згідно шкали FSS, працевлаштованість пацієнтів та інфекції сечовивідних шляхів – незалежні предиктори ПІВ, згідно шкали FAS, а постінсультна пневмонія – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкал FAS та FSS.

В когорті пацієнтів без ЦД під час одномісячного спостереження ПТГ є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FAS – 3,01 (1,50-6,02), p<0,01. А в когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, через 1 місяць після ГПМК, поширеність лейкоареозу є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FSS – 1,47 (1,06-2,05), p=0,02.

Таблиця 5.36

Незалежні предиктори ПІВ через 3 місяця після ГПМК

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FSS
вік пацієнтів	0,96 (0,92-1,00), p<0,05	-
біль	2,09 (1,03-4,22), p=0,04	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	-	2,22 (1,26-3,91), p=0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	2,36 (1,33-4,19), p<0,01	-

Продовження таблиці 5.36

ЛКР (за шкалою МоСА)	-	2,31 (1,36-3,94), p<0,01

Як показує табл. 5.36, через 3 місяця після ГПМК більш молодий вік пацієнтів, больовий синдром та субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) є незалежними предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20, а субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) та ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежні предиктори ПІВ, згідно шкали FSS.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час тримісячного спостереження, поширеність лейкоареозу є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 і шкали FSS – 1,47 (1,04-2,07), p=0,03 та 2,10 (1,46-3,02), p<0,01, відповідно.

Таблиця 5.37

Незалежні предиктори ПІВ через 6 місяців після ГПМК

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
працевлаштованість пацієнтів	-	2,23 (1,23-4,06), p=0,01	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	1,98 (1,08-3,62), p=0,03	2,87 (1,57-5,25), p<0,01	2,28 (1,27-4,11), p=0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	2,55 (1,40-4,67), p<0,01	-	-
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	-	2,34 (1,36-4,04), p<0,01

Як свідчить табл. 5.37, через 6 місяців після ГПМК працевлаштованість пацієнтів є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FAS, субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) – незалежний предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми, субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20, а ЛКР (за шкалою MoCA) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час шестимісячного спостереження, поширеність лейкоареозу є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 і шкали FSS – 1,41 (1,01-7,39), $p<0,05$ та 1,55 (1,13-2,14), $p=0,01$, відповідно.

Таблиця 5.38

Незалежні предиктори ПІВ через 9 місяців після ГПМК

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
вік пацієнтів	0,96 (0,92-1,00), p=0,08	-	-
працевлаштованість пацієнтів	-	2,01 (0,98-4,13), p=0,06	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	4,25 (2,14-8,44), p<0,01	2,36 (1,20-4,62), p=0,01	3,68 (1,88-7,21), p<0,01
ЛКР (за шкалою MoCA)	-	-	2,47 (1,36-4,49), p<0,01

Як демонструє табл. 5.38, через 9 місяців після ГПМК субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є незалежним предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, а ЛКР (за шкалою MoCA) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час дев'ятимісячного спостереження, поширеність лейкоареозу не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

Таблиця 5.39

Незалежні предиктори ПІВ через 12 місяців після ГПМК

Фактор	Шкала FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	5,03 (2,50-10,12), p<0,01
ЛКР (за шкалою МоСА)	2,85 (1,48-5,51), p<0,01

Як видно з табл. 5.39, через 12 місяців після ГПМК субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) та ЛКР (за шкалою МоСА) є незалежними предикторами ПІВ, згідно шкали FSS.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час дванадцятимісячного спостереження, поширеність лейкоареозу не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

Таблиця 5.40

Незалежні предиктори ПІВ через 15 місяців після ГПМК

Фактор	Шкала втоми	
	FAS	FSS
вік пацієнтів	0,96 (0,92-1,00), p<0,05	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	2,25 (1,06-4,76), p=0,03	4,39 (2,01-9,55), p<0,01
ЛКР (за шкалою МоСА)	1,96 (1,01-3,80), p<0,05	3,25 (1,63-6,51), p<0,01

Як свідчить табл. 5.40, через 15 місяців після ГПМК, більш молодий вік пацієнтів є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FAS, а субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) та ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежні предиктори ПІВ, згідно шкал FAS та FSS.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час п’ятнадцятимісячного спостереження, поширеність лейкоареозу не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

Таблиця 5.41

Незалежні предиктори ПІВ через 18 місяців після ГПМК

Фактор	Шкала FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	3,06 (1,32-7,09), p=0,01
ЛКР (за шкалою МоСА)	3,80 (1,80-8,01), p<0,01

Як демонструє табл. 5.41, через 18 місяців після ГПМК субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) та ЛКР (за шкалою МоСА) є незалежними предикторами ПІВ, згідно шкали FSS.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час вісімнадцятимісячного спостереження, поширеність лейкоареозу не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

Таблиця 5.42

Незалежні предиктори ПІВ через 21 місяць після ГПМК

Фактор	Шкала FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	5,62 (2,26-13,99), p<0,01
ЛКР (за шкалою МоСА)	3,51 (1,55-7,97), p<0,01

Як видно з табл. 5.42, через 21 місяць після ГПМК субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) та ЛКР (за шкалою МоСА) є незалежними предикторами ПІВ, згідно шкали FSS.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час двадцятиодномісячного спостереження, поширеність лейкоареозу не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

Таблиця 5.43

Незалежні предиктори ПІВ через 24 місяця після ГПМК

Фактор	Шкала втоми	
	FAS	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	3,21 (1,44-7,17), p<0,01	4,45 (1,78-11,14), p<0,01
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	2,78 (1,18-6,51), p=0,02
підвищена денна сонливість (за шкалою сонливості Епворта)	2,85 (1,22-6,85), p=0,02	-

Як свідчить табл. 5.43, через 24 місяця після ГПМК субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкал FAS та FSS, ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а підвищена денна сонливість (за шкалою сонливості Епворта) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FAS.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час двадцятиодномісячного спостереження, поширеність лейкоареозу не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

5.3 Предиктори ПІВ в різні терміни після інсультів

5.3.1 Предиктори ПІВ, згідно однофакторного логістичного регресійного аналізу, в різні терміни після інсультів

В даному пункті ми наводимо в повному обсязі тільки результати однофакторного логістичного регресійного аналізу ступеня постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) в якості предиктору ПІВ як фактору, що властивий тільки для інсультів (когорта пацієнтів з ГПМК включає також і ТІА, для яких не характерний функціональний дефект). Щодо факторів, що були проаналізовані у пацієнтів з ГПМК, з метою запобігання повторень та зменшення

об’єму цифрового матеріалу, у пацієнтів з інсультами ми наводимо тільки достовірні результати однофакторного логістичного регресійного аналізу.

Таблиця 5.44

Ступінь функціональної неспроможності (за МШР), як предиктор ПІВ у пацієнтів з інсультами

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,84 (0,64-1,11), p=0,22	0,83 (0,62-1,10), p=0,19	0,90 (0,68-1,20), p=0,47
1 місяць	1,51 (1,12-2,03), p=0,01	1,80 (1,32-2,44), p<0,01	1,41 (1,05-1,90), p=0,02
3 місяці	1,86 (1,36-2,05), p<0,01	1,80 (1,32-2,45), p<0,01	2,43 (1,73-3,42), p<0,01
6 місяців	1,95 (1,40-2,72), p<0,01	1,26 (0,92-1,72), p=0,14	1,39 (1,03-1,89), p=0,03
9 місяців	2,43 (1,67-3,53), p<0,01	1,32 (0,95-1,83), p=0,10	1,38 (1,00-1,90), p<0,05
12 місяців	2,89 (1,90-4,40), p<0,01	1,59 (1,12-2,26), p=0,01	1,38 (0,98-1,93), p=0,07
15 місяців	2,41 (1,58-3,70), p<0,01	1,29 (0,89-1,88), p=0,18	1,29 (0,89-1,87), p=0,18
18 місяців	1,92 (1,23-2,99), p<0,01	1,45 (0,96-2,20), p=0,08	1,28 (0,85-1,93), p=0,24
21 місяць	1,71 (1,07-2,71), p=0,02	1,48 (0,96-2,29), p=0,08	1,22 (0,79-1,87), p=0,38

Продовження таблиці 5.44

24 місяці	1,67 (0,99-2,81), p=0,06	1,34 (0,82-2,19), p=0,24	1,27 (0,78-2,07), p=0,34

Як показує табл. 5.44, ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, через 1 та 3 місяці після інсультів. В подальшому, значення МШР є предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20, під час усіх наступних спостережень (окрім останнього) та епізодичним предиктором ПІВ, згідно шкал FAS і FSS, під час окремих спостережень протягом першого року після ГПМК.

Таблиця 5.45

Предиктори ПІВ в перший тиждень після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
доінсультна втома	1,99 (1,11-3,57), p=0,02	1,95 (1,09-3,49), p=0,02	-
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	2,23 (1,27-3,86), p<0,01	2,17 (1,25-3,77), p=0,01	-
постінсультна пневмонія	2,51 (1,30-4,84), p=0,01	2,46 (1,27-4,74), p=0,01	2,78 (1,45-5,33), p<0,01
ПТГ	2,25 (1,16-4,36), p=0,02	2,15 (1,11-4,14), p=0,02	2,15 (1,11-4,14), p=0,02
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	-	-	1,44 (1,02-2,05), p=0,04

Як демонструє табл. 5.45, протягом першого тижня після розвитку інсультів доінсультна втома та субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) є

предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS, постінсультні пневмонії та ПТГ – предиктори ПІВ, згідно трьох шкал втоми, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно шкали FSS.

Таблиця 5.46

Предиктори ПІВ через 1 місяць після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
доінсультна втома	-	1,88 (1,01-3,52), p<0,05	-
вища освіта пацієнтів	-	-	1,86 (1,05-3,28), p=0,03
працевлаштованість пацієнтів	-	1,91 (1,07-3,39), p=0,03	-
ЛКР (за шкалою MoCA)	2,79 (1,60-4,87), p<0,01	-	2,39 (1,37-4,17), p<0,01
біль	2,01 (1,00-4,04), p<0,05	-	-
постінсультна пневмонія	-	-	2,28 (1,14-4,53), p=0,02
інфекції сечовивідних шляхів	-	2,07 (1,03-4,17), p=0,04	-
ПТГ	2,02 (1,00-4,04), p<0,05	-	3,03 (1,49-6,17), p<0,01
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,49 (1,02-2,18), p=0,04	-	1,65 (1,15-2,36), p=0,01

Як свідчить табл. 5.46, через 1 місяць після розвитку інсультів доінсультна втома, працевлаштованість пацієнтів та інфекції сечовивідних шляхів є

предикторами ПІВ, згідно шкали FAS, вища освіта пацієнтів та постінсультної пневмонії – предиктори ПІВ, згідно шкали FSS, больовий синдром – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20, а ЛКР (за шкалою МоСА), ПТГ і поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктори ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.47

Предиктори ПІВ через 3 місяця після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
вік пацієнтів	0,94 (0,91-0,98), p<0,01	0,96 (0,93-1,00), p=0,04	-
працевлаштованість пацієнтів	2,25 (1,23-4,09), p=0,01	1,81 (1,00-3,29), p<0,05	1,86 (1,05-3,28), p=0,03
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	-	2,97 (1,59-5,57), p<0,01	2,57 (1,37-4,83), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	3,36 (1,80-6,28), p<0,01	-	-
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	-	2,24 (1,26-3,97), p=0,01
біль	3,86 (1,18-12,62), p=0,03	-	-
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,71 (1,16-2,51), p=0,01	-	2,53 (1,65-3,87), p<0,01

Як показує табл. 5.47, через 3 місяця після розвитку інсультів більш молодий вік пацієнтів є предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS, працевлаштованість пацієнтів – предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми,

субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) – предиктор ПІВ, згідно шкал FAS та FSS, субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) та больовий синдром – предиктори ПІВ, згідно СГВ MFI-20, ЛКР (за шкалою МоСА) – предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.48

Предиктори ПІВ через 6 місяців після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
працевлаштованість пацієнтів	-	1,92 (1,01-3,66), p<0,05	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	2,65 (1,35-5,19), p<0,01	3,03 (1,54-5,93), p<0,01	2,86 (1,46-5,58), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	3,62 (1,85-7,06), p<0,01	-	-
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	-	2,08 (1,16-3,73), p=0,01
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,76 (1,20-2,60), p<0,01	-	1,91 (1,33-2,76), p<0,01

Як демонструє табл. 5.48, через 6 місяців після розвитку інсультів працевлаштованість пацієнтів є предиктором ПІВ, згідно шкали FAS, субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) – предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми, субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20, ЛКР (за шкалою МоСА) – предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.49

Предиктори ПІВ через 9 місяців після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
вік пацієнтів	0,95 (0,91-0,99), p=0,02	-	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	7,64 (3,72-15,67), p<0,01	2,67 (1,38-5,19), p<0,01	5,08 (2,55-10,12), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,32 (2,13-8,78), p<0,01	2,84 (1,42-5,67), p<0,01	2,84 (1,43-5,67), p<0,01
ЛКР (за шкалою MoCA)	-	-	2,20 (1,19-4,10), p=0,01
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,70 (1,16-2,49), p=0,01	-	1,79 (1,25-2,56), p<0,01

Як свідчить табл. 5.49, через 9 місяців після розвитку інсультів більш молодий вік пацієнтів є предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20, субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS) – предиктори ПІВ, згідно трьох шкал втоми, ЛКР (за шкалою MoCA) – предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.50

Предиктори ПІВ через 12 місяців після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
вік пацієнтів	-	0,95 (0,91-0,99), p=0,02	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	7,71 (3,61-16,44), p<0,01	4,29 (2,11-8,73), p<0,01	2,05 (1,04-4,01), p=0,04
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,10 (1,94-8,66), p<0,01	3,73 (1,78-7,82), p<0,01	2,32 (1,12-4,79), p=0,02
ЛКР (за шкалою МоСА)	2,08 (1,04-4,13), p=0,04	-	2,66 (1,38-5,11), p<0,01
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,60 (1,09-2,34), p=0,02		1,79 (1,25-2,56), p<0,01

Як показує табл. 5.50, через 12 місяців після розвитку інсультів більш молодий вік пацієнтів є предиктором ПІВ, згідно шкали FAS, субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS) – предиктори ПІВ, згідно трьох шкал втоми, а ЛКР (за шкалою МоСА) та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктори ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.51

Предиктори ПІВ через 15 місяців після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS

Продовження таблиці 5.51

субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	8,84 (3,96-19,72), p<0,01	3,03 (1,47-6,26), p<0,01	6,36 (2,97-13,66), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,89 (2,20-10,87), p<0,01	3,24 (1,49-7,04), p<0,01	3,45 (1,58-7,53), p<0,01
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	2,10 (1,05-4,23), p=0,04	-
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,64 (1,11-2,44), p=0,01	-	1,78 (1,21-2,62), p<0,01

Як демонструє табл. 5.51, через 15 місяців після розвитку інсультів, субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS) є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, ЛКР (за шкалою МоСА) – предиктор ПІВ, згідно шкали FAS, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.52

Предиктори ПІВ через 18 місяців після інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	7,78 (3,27-18,50), p<0,01	3,33 (1,50-7,40), p<0,01	5,22 (2,49-11,90), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	5,32 (2,22-12,75), p<0,01	3,51 (1,51-8,19), p<0,01	4,02 (1,71-9,44), p<0,01

Продовження таблиці 5.52

ЛКР (за шкалою МоСА)	-	-	3,06 (1,43-6,57), p<0,01
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,73 (1,10-2,69), p=0,02	-	1,74 (1,15-2,63), p=0,01

Як демонструє табл. 5.52, через 18 місяців після розвитку інсультів субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS) є предикторами ПІВ, згідно трьох шкал втоми, ЛКР (за шкалою МоСА) – предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.53

Предиктори ПІВ через 21 місяць після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	9,10 (3,56-23,28), p<0,01	3,07 (1,34-7,05), p=0,01	8,00 (3,27-19,57), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,42 (1,78-10,98), p<0,01	3,16 (1,31-7,58), p=0,01	4,75 (1,93-11,68), p<0,01
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	-	2,54 (1,14-5,65), p=0,02
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,61 (1,02-2,53), p=0,04	-	1,99 (1,27-3,10), p<0,01

Як свідчить табл. 5.53, через 21 місяць після розвитку інсультів субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS) є предикторами ПІВ, згідно

трьох шкал втоми, ЛКР (за шкалою МоСА) – предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.54

Предиктори ПІВ через 24 місяця після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	11,43 (4,04-32,37), p<0,01	-	7,05 (2,78-17,89), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,31 (1,66-11,20), p<0,01	2,71 (1,13-6,47), p=0,03	4,38 (1,73-11,09), p<0,01
підвищена денна сонливість (за шкалою сонливості Епворта)	-	3,42 (1,38-8,48), p<0,01	-
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,60 (1,00-2,56), p<0,05	-	1,96 (1,23-3,13), p<0,01

Як демонструє табл. 5.54, через 24 місяця після розвитку інсультів субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) і поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) є предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) – предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми, а підвищена денна сонливість (за шкалою сонливості Епворта) – предиктор ПІВ, згідно шкали FAS.

5.3.2 Предиктори ПІВ, згідно мультифакторного логістичного регресійного аналізу, в різні терміни після інсультів

У пацієнтів з інсультами, при виявленні в однофакторному логістичному регресійному аналізі в якості предикторів ПІВ, ПТГ та розповсюдженості лейкоареозу (за шкалою Фазекас), нами проводився окремий мультифакторний логістичний регресійний аналіз або в когорті пацієнтів без ЦД, або в когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас.

Таблиця 5.55

Незалежні предиктори ПІВ в перший тиждень після інсультів

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FAS
доінсультна втома	1,72 (0,93-3,19), p=0,08	1,69 (0,92-3,12), p=0,09
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	2,00 (1,12-3,57), p=0,02	1,96 (1,10-4,49), p=0,02
постінсультна пневмонія	2,56 (1,30-5,02), p=0,01	2,50 (1,27-4,90), p=0,01

Як видно з табл. 5.55, в перший тиждень після інсультів субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) і постінсультна пневмонія є незалежними предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS.

В когорті пацієнтів без ЦД, протягом першого тижня після інсультів, ПТГ є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 і шкали FAS – 2,41 (1,19-4,86), p=0,01 та 2,30 (1,14-4,63), p=0,02, відповідно. В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, в перший тиждень після інсультів поширеність лейкоареозу не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

Таблиця 5.56

Незалежні предиктори ПІВ через 1 місяць після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
вища освіта пацієнтів	-	-	1,88 (1,04-3,41), p=0,04
працевлаштованість пацієнтів	-	2,08 (1,14-3,81), p=0,02	-
доінсультна втома	-	2,05 (1,05-3,98), p=0,03	-
ЛКР (за шкалою МоСА)	3,04 (1,71-5,43), p<0,02	-	2,33 (1,31-4,13), p<0,01
біль	2,18 (1,03-4,60), p=0,04	-	-
постінсультна пневмонія	-	-	2,39 (1,17-4,90), p=0,02
інфекції сечовивідних шляхів	-	2,57 (1,22-5,39), p=0,01	-
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	1,45 (1,08-1,96), p=0,01	1,85 (1,35-2,54), p<0,01	1,46 (1,07-1,97), p=0,02

Як видно з табл. 5.56, через 1 місяць після інсультів вища освіта пацієнтів та постінсультна пневмонія є незалежними предиктором ПІВ, згідно шкали FSS, працевлаштованість пацієнтів, доінсультна втома та інфекцій сечовивідних шляхів – незалежні предиктори ПІВ, згідно шкали FAS, ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, больовий синдром – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20, а ступінь постінсультної

функціональної неспроможності (за МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми.

В когорті пацієнтів без ЦД, під час одномісячного спостереження, ПТГ є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали СГВ MFI-20 і шкали FAS – 2,82 (1,28-6,21), p=0,01 та 3,48 (1,58-7,68), p<0,01, відповідно. В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, через 1 місяць після інсультів, поширеність лейкоареозу є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 і шкали FSS, – 1,47 (1,00-2,16), p<0,05 та 1,64 (1,13-2,38), p=0,01, відповідно.

Таблиця 5.57

Незалежні предиктори ПІВ через 3 місяця після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
вік пацієнтів	0,96 (0,91-1,00), p=0,03	-	-
працевлаштованість пацієнтів	-	1,99 (0,95-4,14), p=0,07	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	-	3,52 (1,78-6,97), p<0,01	2,96 (1,45-6,03), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	3,60 (1,80-7,18), p<0,01	-	-
ЛКР (за шкалою MoCA)	-	-	2,26 (1,20-4,26), p=0,01
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	1,91 (1,36-2,68), p<0,01	1,90 (1,37-2,64), p<0,01	2,45 (1,72-3,50), p<0,01

Як свідчить табл. 5.57, через 3 місяця після інсультів більш молодий вік пацієнтів та субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) є незалежними предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20, субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкал FAS та FSS, ЛКР (за шкалою MoCA) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за шкалою МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час трьохмісячного спостереження, поширеність лейкоареозу є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 і шкали FSS – 1,57 (1,04-2,39), p=0,03 та 2,38 (1,54-3,67), p<0,01, відповідно.

Таблиця 5.58

Незалежні предиктори ПІВ через 6 місяців після інсультів

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
працевлаштованість пацієнтів	-	2,37 (1,20-4,67), p=0,01	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	2,75 (1,29-5,87), p=0,01	3,53 (1,75-7,10), p<0,01	2,93 (1,47-5,86), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	3,98 (1,89-8,41), p<0,01	-	-
ЛКР (за шкалою MoCA)	-	-	1,95 (1,06-3,58), p=0,03

Продовження таблиці 5.58

ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,20 (1,52-3,18), p<0,01	-	1,41 (1,02-1,94), p=0,04

Як демонструє табл. 5.58, через 6 місяців після інсультів працевлаштованість пацієнтів є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FAS, субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) – незалежний предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми, субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20, ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за шкалою МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час шестимісячного спостереження поширеність лейкоареозу є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 і шкали FSS – 1,61 (1,05-2,47), p=0,03 та 1,87 (1,28-2,72), p<0,01, відповідно.

Таблиця 5.59

Незалежні предиктори ПІВ через 9 місяців після інсультів

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FSS
вік пацієнтів	0,95 (0,90-1,00), p=0,06	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	6,51 (2,48-17,13), p<0,01	4,66 (1,92-11,32), p<0,01
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	1,97 (1,01-3,83), p<0,05

Продовження таблиці 5.59

ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,46 (1,62-3,74), p<0,01	-

Як видно з табл. 5.59, через 9 місяців після інсультів субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за шкалою МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час дев'ятимісячного спостереження, поширеність лейкоареозу є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FSS – 1,53 (1,03-2,26), p=0,03.

Таблиця 5.60

Незалежні предиктори ПІВ через 12 місяців після інсультів

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FAS
вік пацієнтів	-	0,96 (0,91-1,00), p=0,06
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	6,74 (2,50-18,20), p<0,01	2,67 (1,13-6,29), p=0,03
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,96 (1,85-4,76), p<0,01	1,40 (0,96-2,05), p=0,08

Як свідчить табл. 5.60, через 12 місяців після інсультів субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є незалежним предиктором ПІВ, згідно

СГВ MFI-20 та шкали FAS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час дванадцятимісячного спостереження, поширеність лейкоареозу не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

Таблиця 5.61

Незалежні предиктори ПІВ через 15 місяців після інсультів

Фактор	СГВ MFI-20
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	9,45 (2,93-30,53), p<0,01
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	1,57 (1,58-4,16), p<0,01

Як видно з табл. 5.61, через 15 місяців після інсультів субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) та ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за шкалою МШР) є незалежними предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час п’ятнадцятимісячного спостереження, поширеність лейкоареозу не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

Таблиця 5.62

Незалежні предиктори ПІВ через 18 місяців після інсультів

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	7,34 (2,06-26,13), p<0,01	3,82 (1,19-12,28), p=0,02
ЛКР (за шкалою MoCA)	-	3,04 (1,34-6,93), p<0,01

Продовження таблиці 5.62

ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,09 (1,26-3,46), p<0,01	-

Як свідчить табл. 5.62, через 18 місяців після інсультів субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час вісімнадцятимісячного спостереження, поширеність лейкоареозу не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

Таблиця 5.63

Незалежні предиктори ПІВ через 21 місяців після інсультів

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	11,23 (2,96-45,54), p<0,01	7,33 (2,12-25,31), p<0,01
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	2,99 (1,19-7,52), p=0,02
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	1,89 (1,11-3,22), p=0,02	-

Як демонструє табл. 5.63, через 21 місяць після інсультів субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20.

В когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, під час двадцятиодномісячного спостереження поширеність лейкоареозу є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FSS – 1,83 (1,08-3,07), p=0,02.

Таблиця 5.64

Незалежні предиктори ПІВ через 24 місяця після інсультів

Фактор	Шкала FAS
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	2,62 (1,06-6,50), p=0,04
підвищена денна сонливість (за шкалою сонливості Епворта)	3,33 (1,31-8,46), p=0,01

Як видно з табл. 5.64, через 24 місяця після інсультів субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) та підвищена денна сонливість (за шкалою сонливості Епворта) є незалежними предикторами ПІВ, згідно шкали FAS.

При підготовці мультифакторного логістичного регресійного аналізу щодо предикторів ПІВ через 24 місяця після інсультів в когорті пацієнтів з відомими показниками шкали Фазекас, жодне поєднання факторів-предикторів ПІВ в однофакторному логістичному регресійному аналізі – субклінічних тривожних розладів (за шкалою HADS), підвищеної денної сонливості (за шкалою сонливості Епворта), ступеня поширеності лейкоареозу (за шкалою Фазекас) не виявляло достовірність будь-якого з цих факторів на рівні 0,1 або менше. Тому, в даному випадку, проведення мультифакторного логістичного регресійного аналізу не виявилося можливим.

5.4 Предиктори ПІВ в різні терміни після ішемічного інсульту

5.4.1 Предиктори ПІВ, згідно однофакторного логістичного регресійного аналізу, в різні терміни після ішемічного інсульту

В даному пункті ми наводимо в повному обсязі тільки результати однофакторного логістичного регресійного аналізу підтипу ішемічного інсульту, ураженого церебрального артеріального басейну, локалізації та об’єму церебральних інфарктів (за даними нейровізуалізаціного обстеження) в якості предикторів ПІВ, як факторів, що властиві тільки для ішемічного інсульту. Щодо

факторів, що були проаналізовані у пацієнтів з ГПМК, з метою запобігання повторень та зменшення об’єму цифрового матеріалу, у пацієнтів з ішемічним нсультом ми наводимо тільки достовірні результати однофакторного логістичного регресійного аналізу.

Таблиця 5.65

Нелакунарний підтип ішемічного інсульту, як предиктор ПІВ

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,46 (0,78-2,75), p=0,24	1,39 (0,74-2,61), p=0,30	1,46 (0,79-2,70), p=0,22
1 місяць	1,22 (0,60-2,44), p=0,58	1,70 (0,87-3,36), p=0,12	1,37 (0,69-2,75), p=0,36
3 місяці	0,90 (0,44-1,85), p=0,77	0,80 (0,39-1,64), p=0,53	0,89 (0,42-1,85), p=0,75
6 місяців	0,53 (0,22-1,27), p=0,16	0,72 (0,32-1,63), p=0,43	1,02 (0,48-2,19), p=0,96
9 місяців	0,61 (0,25-1,47), p=0,27	0,76 (0,33-1,76), p=0,53	1,03 (0,47-2,27), p=0,93
12 місяців	0,48 (0,18-1,28), p=0,14	0,51 (0,20-1,31), p=0,16	1,25 (0,55-2,84), p=0,59
15 місяців	0,49 (0,18-1,32), p=0,16	0,81 (0,33-1,99), p=0,64	0,83 (0,34-1,99), p=0,67

Продовження таблиці 5.65

18 місяців	0,51 (0,18-1,42), p=0,20	0,94 (0,36-2,48), p=0,90	0,39 (0,11-1,26), p=0,12
21 місяць	0,47 (0,14-1,55), p=0,22	1,08 (0,40-2,90), p=0,88	0,59 (0,21-1,69), p=0,33
24 місяці	0,53 (0,16-1,80), p=0,31	0,81 (0,27-2,40), p=0,70	0,71 (0,24-2,10), p=0,54

Як показує табл. 5.65, у пацієнтів з ішемічним інсультом нелакунарний його підтип не є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.66

Ураження каротидного артеріального басейну, як предиктор ПІВ при ішемічному інсульті

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,62 (0,35-1,12), p=0,11	0,57 (0,32-1,01), p=0,06	0,66 (0,37-1,16), p=0,15
1 місяць	0,61 (0,32-1,17), p=0,14	1,10 (0,57-2,15), p=0,77	0,68 (0,36-1,31), p=0,25
3 місяці	0,80 (0,40-1,58), p=0,52	0,71 (0,36-1,40), p=0,32	1,02 (0,50-2,07), p=0,95
6 місяців	0,80 (0,38-1,69), p=0,57	1,00 (0,47-2,11), p=1	1,37 (0,65-2,66), p=0,41
9 місяців	0,88 (0,40-1,93), p=0,76	1,22 (0,56-2,69), p=0,61	1,80 (0,82-3,93), p=0,14

Продовження таблиці 5.66

12 місяців	1,24 (0,53-2,89), p=0,62	1,49 (0,64-3,45), p=0,35	1,69 (0,76-3,77), p=0,20
15 місяців	0,95 (0,40-2,23), p=0,90	1,16 (0,50-2,71), p=0,73	1,70 (0,72-4,00), p=0,22
18 місяців	1,01 (0,40-2,53), p=0,99	0,88 (0,37-2,14), p=0,78	1,21 (0,50-2,96), p=0,67
21 місяць	0,95 (0,36-2,52), p=0,92	1,11 (0,44-2,84), p=0,83	1,18 (0,46-3,01), p=0,73
24 місяці	0,77 (0,28-2,12), p=0,61	1,79 (0,62-5,17), p=0,28	0,92 (0,34-2,45), p=0,86

Як свідчить табл. 5.66, у пацієнтів з ішемічним інсультом ураження каротидного / вертебро-базилярного артеріального басейну не є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.67

Кортикально-субкортикальна локалізація церебральних інфарктів, за даними нейровізуалізації, як предиктор ПІВ при ішемічному інсульті

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,35 (0,11-1,11), p=0,07	0,33 (0,10-1,04), p=0,06	0,69 (0,28-1,71), p=0,42
1 місяць	0,48 (0,16-1,42), p=0,19	0,56 (0,22-1,41), p=0,22	0,85 (0,35-2,06), p=0,72

Продовження таблиці 5.67

3 місяці	0,44 (0,16-1,25), p=0,13	1,25 (0,57-2,77), p=0,58	0,82 (0,34-1,94), p=0,65
6 місяців	0,53 (0,19-1,45), p=0,21	1,01 (0,44-2,34), p=0,98	0,51 (0,21-1,22), p=0,13
9 місяців	0,61 (0,23-1,62), p=0,32	1,41 (0,63-3,17), p=0,40	0,61 (0,26-1,45), p=0,26
12 місяців	0,39 (0,13-1,22), p=0,11	1,19 (0,52-2,73), p=0,69	0,61 (0,26-1,45), p=0,26
15 місяців	0,60 (0,22-1,62), p=0,31	1,30 (0,56-3,01), p=0,54	0,81 (0,33-1,95), p=0,63
18 місяців	0,84 (0,30-2,36), p=0,75	1,34 (0,55-3,24), p=0,52	0,78 (0,31-2,00), p=0,61
21 місяць	0,79 (0,26-2,39), p=0,68	1,36 (0,54-3,44), p=0,52	0,79 (0,29-2,14), p=0,65
24 місяці	0,85 (0,27-2,64), p=0,78	1,51 (0,56-4,06), p=0,41	0,95 (0,34-2,66), p=0,93

Як демонструє табл. 5.67, кортикально-субкортикальна локалізація церебральних інфарктів не є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.68

Субкортикальна локалізація церебральних інфарктів, за даними нейровізуалізації, як предиктор ПІВ при ішемічному інсульті

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS

Продовження таблиці 5.68

1 тиждень	3,85 (1,51-9,79), p<0,01	3,43 (1,38-8,59), p=0,01	2,29 (0,99-5,29), p>0,05
1 місяць	2,47 (0,99-6,17), p>0,05	4,00 (1,70-9,41), p<0,01	1,60 (0,69-3,67), p=0,27
3 місяці	0,75 (0,31-1,83), p=0,53	2,82 (1,31-6,10), p=0,01	2,17 (0,99-4,76), p>0,05
6 місяців	0,52 (0,20-1,36), p=0,18	3,37 (1,47-7,71), p<0,01	2,08 (0,93-4,67), p=0,07
9 місяців	0,79 (0,32-1,93), p=0,60	3,06 (1,32-7,08), p=0,01	2,49 (1,15-5,37), p=0,02
12 місяців	0,92 (0,37-2,28), p=0,86	3,00 (1,36-6,57), p=0,01	2,49 (1,15-5,37), p=0,02
15 місяців	0,82 (0,33-2,03), p=0,66	2,52 (1,12-5,64), p=0,02	1,99 (0,88-4,47), p=0,10
18 місяців	0,92 (0,34-2,45), p=0,87	1,91 (0,82-4,46), p=0,13	1,78 (0,75-4,18), p=0,19
21 місяць	0,83 (0,29-2,34), p=0,72	1,50 (0,62-3,63), p=0,37	1,81 (0,74-4,44), p=0,19
24 місяці	0,73 (0,24-2,25), p=0,58	1,60 (0,62-4,18), p=0,34	1,71 (0,65-4,50), p=0,27

Як показує табл. 5.68, субкортикальна локалізація церебральних інфарктів є предиктором ПІВ, згідно шкали FAS, протягом перших п’ятнадцяти місяців після

ішемічного інсульту та епізодичним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, в окремі часові точки протягом першого року спостереження.

Таблиця 5.69

Інфратенторіальна локалізація церебральних інфарктів за даними нейровізуалізації, як предиктор ПІВ при ішемічному інсульті

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	0,55 (0,20-1,52), p=0,25	0,66 (0,25-1,76), p=0,41	0,71 (0,29-1,70), p=0,44
1 місяць	0,71 (0,27-1,90), p=0,50	0,47 (0,19-1,17), p=0,10	0,86 (0,36-2,04), p=0,74
3 місяці	2,40 (1,06-5,44), p=0,04	0,44 (0,19-1,04), p=0,06	0,84 (0,36-1,94), p=0,68
6 місяців	3,19 (1,30-7,80), p=0,01	0,47 (0,20-1,11), p=0,09	0,87 (0,38-1,97), p=0,74
9 місяців	3,04 (1,33-6,91), p=0,01	0,48 (0,20-1,17), p=0,11	1,43 (0,66-3,11), p=0,37
12 місяців	3,70 (1,59-8,58), p<0,01	0,46 (0,18-1,16), p=0,10	1,43 (0,66-3,11), p=0,37
15 місяців	3,62 (1,54-8,53), p<0,01	0,45 (0,18-1,15), p=0,10	1,34 (0,58-3,09), p=0,49
18 місяців	3,05 (1,19-7,81), p=0,02	0,60 (0,23-1,58), p=0,30	1,61 (0,66-3,95), p=0,29
21 місяць	3,10 (1,15-8,30), p=0,02	0,67 (0,25-1,80), p=0,43	1,29 (0,50-2,32), p=0,60

Продовження таблиці 5.69

24 місяці	3,02 (1,10-8,31), p=0,03	0,57 (0,20-1,63), p=0,30	1,34 (0,51-3,55), p=0,55

Як свідчить табл. 5.69, інфратенторіальна локалізація церебральних інфарктів є предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20, починаючи з трьох місяців після ішемічного інсульту і далі протягом усього подальшого періоду спостереження.

Таблиця 5.70

Об'єм церебральних інфарктів, за даними нейровізуалізації, як предиктор ПІВ при ішемічному інсульті

Термін після ГПМК	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
1 тиждень	1,00 (1,00-1,01), p=0,94	1,00 (1,00-1,01), p=0,36	1,00 (1,00-1,00), p=0,37
1 місяць	1,00 (1,00-1,01), p=0,74	1,00 (1,00-1,01), p=0,80	1,00 (1,00-1,01), p=0,36
3 місяці	1,00 (1,00-1,00), p=0,95	1,00 (1,00-1,00), p=0,78	1,00 (1,00-1,00), p=0,68
6 місяців	1,00 (1,00-1,01), p=0,64	1,00 (1,00-1,01), p=0,46	1,00 (0,99-1,00), p=0,39
9 місяців	1,00 (1,00-1,01), p=0,73	1,00 (1,00-1,01), p=0,42	1,00 (0,99-1,00), p=0,53
12 місяців	1,00 (1,00-1,01), p=0,90	1,00 (1,00-1,01), p=0,50	1,00 (0,99-1,00), p=0,53

Продовження таблиці 5.70

15 місяців	1,00 (1,00-1,00), p=0,89	1,00 (1,00-1,01), p=0,50	1,00 (1,00-1,00), p=0,77
18 місяців	1,00 (1,00-1,01), p=0,47	1,00 (1,00-1,01), p=0,92	1,00 (1,00-1,01), p=0,90
21 місяць	1,00 (1,00-1,01), p=0,52	1,00 (1,00-1,01), p=0,76	1,00 (1,00-1,00), p=0,99
24 місяці	1,00 (1,00-1,01), p=0,62	1,00 (1,00-1,01), p=0,66	1,00 (0,99-1,00), p=0,68

Як демонструє табл. 5.70, об'єм церебральних інфарктів не є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.71

Предиктори ПІВ в перший тиждень після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
доінсультна втома	2,25 (1,19-4,24), p=0,01	2,13 (1,13-4,01), p=0,02	-
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	2,88 (1,58-5,27), p<0,01	2,72 (1,49-4,95), p=0,01	-
постінсультна пневмонія	2,61 (1,27-5,36), p=0,01	2,48 (1,21-5,09), p=0,01	-
ПТГ	2,24 (1,06-4,76), p=0,04	2,30 (1,10-4,82), p=0,03	2,50 (1,20-5,21), p=0,01

Як показує табл. 5.71, в перший тиждень після розвитку ішемічного інсульту доінсультна втома, субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) та постінсультна пневмонія є предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS, а ПТГ – предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми.

Таблиця 5.72

Предиктори ПІВ через 1 місяць після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
доінсультна втома	-	2,36 (1,20-4,66), p=0,01	-
ЛКР (за шкалою МоСА)	2,87 (1,56-5,29), p<0,01	-	2,15 (1,18-3,93), p=0,01
біль	2,50 (1,17-5,36), p=0,02	-	-
постінсультна пневмонія	-	-	2,35 (1,11-5,00), p=0,03
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	1,55 (1,12-2,15), p=0,01	1,98 (1,40-2,80), p<0,01	1,51 (1,09-2,09), p=0,01
ПТГ	-	-	3,35 (1,50-7,45), p<0,01
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	-	-	1,60 (1,10-2,33), p=0,01

Як свідчить табл. 5.72, через 1 місяць після ішемічного інсульту доінсультна втома є предиктором ПІВ, згідно шкали FAS, ЛКР (за шкалою HADS) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, больовий синдром – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20, постінсультна пневмонія, ПТГ та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктори ПІВ, згідно шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми.

Таблиця 5.73

Предиктори ПІВ через 3 місяця після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
вік пацієнтів	0,94 (0,90-0,98), p<0,01	-	-
працевлаштованість пацієнтів	2,61 (1,36-5,00), p<0,01	-	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	-	2,40 (1,23-4,70), p=0,01	3,20 (1,61-6,34), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	3,51 (1,77-6,95), p<0,01	-	-
біль	2,83 (1,20-6,66), p=0,02	-	-
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	1,92 (1,40-2,71), p<0,01	1,91 (1,36-2,68), p<0,01	2,54 (1,74-3,72), p<0,01
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,52 (1,02-2,27), p=0,04	-	2,55 (1,63-4,00), p<0,01

Як демонструє табл. 5.73, через 3 місяця після ішемічного інсульту більш молодий вік пацієнтів, працевлаштованість пацієнтів, субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) та больовий синдром є предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20, субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) – предиктор ПІВ, згідно шкал FAS та FSS, ступінь постінсультної функціональної неспроможності

(за МШР) – предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.74

Предиктори ПІВ через 6 місяців після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	3,55 (1,71-7,39), p<0,01	2,17 (1,06-4,46), p=0,03	2,63 (1,29-5,40), p=0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,13 (1,99-8,56), p<0,01	-	-
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	1,76 (1,23-2,51), p<0,01	-	-
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,58 (1,06-2,35), p=0,03	-	2,06 (1,39-3,05), p<0,01

Як показує табл. 5.74, через 6 місяців після ішемічного інсульту субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) та ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) є предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.75

Предиктори ПІВ через 9 місяців після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
вік пацієнтів	0,93 (0,88-0,98), p<0,01	-	-
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	7,00 (3,19-15,40), p<0,01	-	5,36 (2,47-11,64), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,15 (1,87-9,21), p<0,01	2,50 (1,15-5,45), p=0,02	2,66 (1,22-5,80), p=0,01
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,17 (1,46-3,23), p<0,01	-	-
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,63 (1,10-2,44), p=0,02		1,90 (1,30-2,79), p<0,01

Як свідчить табл. 5.75, через 9 місяців після ішемічного інсульту більш молодий вік пацієнтів та ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) є предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20, субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктори ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, а субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми.

Таблиця 5.76

Предиктори ПІВ через 12 місяців після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	7,32 (3,20-16,76), p<0,01	3,42 (1,58-7,43), p<0,01	8,18 (3,50-19,12), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,75 (2,06-10,97), p<0,01	2,69 (1,20-6,06), p=0,02	3,82 (1,66-8,81), p<0,01
ЛКР (за шкалою MoCA)	2,50 (1,17-5,33), p=0,02	-	2,60 (1,28-5,30), p=0,01
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,62 (1,68-4,13), p<0,01	1,77 (1,19-2,64), p<0,01	-
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,52 (1,02-2,27), p=0,04	-	1,90 (1,30-2,79), p<0,01

Як демонструє табл. 5.76, через 12 місяців після ішемічного інсульту субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS) є предикторами ПІВ, згідно трьох шкал втоми, ЛКР (за шкалою MoCA) і поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктори ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS.

Таблиця 5.77

Предиктори ПІВ через 15 місяців після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	7,86 (3,32-18,70), p<0,01	2,48 (1,13-5,44), p=0,02	6,23 (2,71-14,33), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,43 (1,80-10,90), p<0,01	2,90 (1,20-6,99), p=0,02	3,57 (1,46-8,73), p<0,01
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,48 (1,55-3,97), p<0,01	-	-
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,61 (1,07-2,43), p=0,02	-	1,93 (1,28-2,92), p<0,01

Як показує табл. 5.77, через 15 місяців після ішемічного інсульту субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS) є предикторами ПІВ, згідно трьох шкал втоми, ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.78

Предиктори ПІВ через 18 місяців після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	6,90 (2,73-17,44), p<0,01	3,12 (1,31-7,44), p=0,01	5,00 (2,04-12,25), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	5,25 (2,02-13,66), p<0,01	3,02 (1,20-7,60), p=0,02	3,36 (1,33-8,51), p=0,01
ЛКР (за шкалою MoCA)	-	-	2,92 (1,29-6,58), p=0,01
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,14 (1,31-3,49), p<0,01	-	-
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,77 (1,11-2,80), p=0,02	-	1,78 (1,16-2,75), p=0,01

Як свідчить табл. 5.78, через 18 місяців після ішемічного інсульту субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS) є предикторами ПІВ, згідно трьох шкал втоми, ЛКР (за шкалою MoCA) – предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.79

Предиктори ПІВ через 21 місяць після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	8,55 (3,17-23,07), p<0,01	3,11 (1,27-7,64), p=0,01	8,57 (2,30-31,97), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,57 (1,71-12,22), p<0,01	2,93 (1,13-7,56), p=0,03	-
ЛКР (за шкалою MoCA)	-	-	2,84 (1,06-7,61), p=0,04
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	1,92 (1,15-3,20), p=0,01	-	-
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,64 (1,03-2,62), p=0,04		2,07 (1,29-3,31), p<0,01

Як показує табл. 5.79, через 21 місяць після ішемічного інсульту, субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є предиктором ПІВ, згідно трьох шкал втоми, субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS, ЛКР (за шкалою MoCA) – предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS.

Таблиця 5.80

Предиктори ПІВ через 24 місяця після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	10,99 (3,69-32,75), p<0,01	6,65 (2,45-18,06), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,43 (1,57-12,52), p<0,01	4,53 (1,61-12,73), p<0,01
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	-	2,06 (1,25-3,36), p<0,01

Як свідчить табл. 5.80, через 24 місяця після ішемічного інсульту субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS) є предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – предиктор ПІВ, згідно шкали FSS.

5.4.2 Предиктори ПІВ, згідно мультифакторного логістичного регресійного аналізу, в різні терміни після ішемічного інсульту

У пацієнтів з ішемічним інсультом, при виявленні в однофакторному логістичному регресійному аналізі в якості предикторів ПІВ ПТГ та нейровізуалізаційних характеристик, нами проводився окремий мультифакторний логістичний регресійний аналіз або в когорті пацієнтів без ЦД, або в когорті пацієнтів з проаналізованими даними нейровізуалізаційного дослідження.

Таблиця 5.81

Незалежні предиктори ПІВ в перший тиждень після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FAS
доінсультна втома	1,98 (1,01-3,88), p<0,05	1,88 (0,96-3,66), p=0,06
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	2,62 (1,40-4,90), p<0,01	2,47 (1,33-4,60), p<0,01
постінсультна пневмонія	2,72 (1,28-5,77), p=0,01	2,56 (1,21-5,41), p=0,01

Як видно з табл. 5.81, протягом першого тижня після ішемічного інсульту доінсультна втома є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20, а субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) і постінсультна пневмонія – незалежні предиктори ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS.

В когорті пацієнтів з проаналізованими даними нейровізуалізаційного дослідження, протягом першого тижня після ішемічного інсульту, субкортикальна локалізація церебральних інфарктів є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 і шкали FAS – 4,34 (1,50-12,49), p<0,01 та 3,67 (1,33-10,14), p<0,01, відповідно. В когорті пацієнтів без ЦД, в перший тиждень після ішемічного інсульту, ПТГ не виявилася незалежним предиктором ПІВ.

Таблиця 5.82

Незалежні предиктори ПІВ через 1 місяць після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
доінсультна втома	-	2,18 (1,07-4,44), p=0,03	-
ЛКР (за шкалою МоСА)	3,21 (1,68-6,12), p<0,01	-	2,11 (1,14-3,91), p=0,02

Продовження таблиці 5.82

біль	2,84 (1,25-6,50), p=0,01	-	-
постінсультна пневмонія	-	-	2,39 (1,09-5,24), p=0,03
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	1,46 (1,05-2,03), p=0,03	1,93 (1,37-2,73), p<0,01	1,49 (1,07-2,07), p=0,02

Як демонструє табл. 5.82, через 1 місяць після ішемічного інсульту доінсультна втома є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FAS, ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, больовий синдром – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20, постінсультна пневмонія – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми.

Під час одномісячного спостереження ПТГ є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FSS, в когорті пацієнтів без ЦД – 3,64 (1,49-8,86), p<0,01, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, в когорті пацієнтів з проаналізованими даними нейровізуалізаційного дослідження – 1,59 (1,08-2,35), p=0,02.

Таблиця 5.83

Незалежні предиктори ПІВ через 3 місяця після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми		
	СГВ MFI-20	FAS	FSS
вік пацієнтів	0,94 (0,89-0,99), p=0,02	-	-
працевлаштованість пацієнтів	2,22 (0,98-5,02), p>0,05	-	-

Продовження таблиці 5.83

субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	-	2,53 (1,24-5,13), p=0,01	3,82 (1,77-8,24), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,56 (2,07-10,01), p<0,01	-	-
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,13 (1,44-3,15), p<0,01	1,94 (1,37-2,74), p<0,01	2,68 (1,80-3,99), p<0,01

Як свідчить табл. 5.83, через 3 місяця після ішемічного інсульту більш молодий вік пацієнтів та субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) є незалежними предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20, субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкал FAS та FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно трьох шкал втоми.

Під час тримісячного спостереження в когорті пацієнтів з проаналізованими даними нейровізуалізаційного дослідження субкортикальна локалізація церебральних інфарктів є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FAS - 3,53 (1,49-8,40), p<0,01, інфратентоіральна локалізація церебральних інфарктів – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20 - 3,84 (1,25-11,79), p=0,02, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS – 2,35 (1,49-3,70), p<0,01.

Таблиця 5.84

Незалежні предиктори ПІВ через 6 місяців після ішемічного інсульту

Фактор	СГВ MFI-20
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	3,70 (1,63-8,40), p<0,01
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,66 (2,06-10,57), p<0,01
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,06 (1,38-3,08), p<0,01

Як показує табл. 5.84, через 6 місяців після ішемічного інсульту субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS), а також ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) є незалежними предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20.

Під час шестимісячного спостереження в когорті пацієнтів з проаналізованими даними нейровізуалізаційного дослідження інфратенторіальна локалізація церебральних інфарктів є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 - 3,78 (1,21-11,79), p=0,02

Таблиця 5.85

Незалежні предиктори ПІВ через 9 місяців після ішемічного інсульту

Фактор	СГВ MFI-20
вік пацієнтів	0,93 (0,88-0,99), p=0,02
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	5,29 (1,91-14,61), p<0,01
ступінь функціонального дефекту (за МШР)	2,05 (1,32-3,18), p<0,01

Як свідчить табл. 5.85, через 9 місяців після ішемічного інсульту більш молодий вік пацієнтів, субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) та ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) є незалежними предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20.

Під час дев’ятимісячного спостереження в когорті пацієнтів з проаналізованими даними нейровізуалізаційного дослідження інфратенторіальна локалізація церебральних інфарктів є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 - 4,59 (1,41-14,99), p=0,01.

Таблиця 5.86

Незалежні предиктори ПІВ через 12 місяців після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	5,69 (1,99-16,26), p<0,01	6,82 (2,50-18,57), p<0,01
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	2,03 (0,92-4,47), p=0,08
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,58 (1,58-4,23), p<0,01	-

Як демонструє табл. 5.86, через 12 місяців після ішемічного інсульту субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20.

Під час дванадцятимісячного спостереження в когорті пацієнтів з проаналізованими даними нейровізуалізаційного дослідження інфратенторіальна локалізація церебральних інфарктів є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 - 5,66 (1,70-19,82), p<0,01.

Таблиця 5.87

Незалежні предиктори ПІВ через 15 місяців після ішемічного інсульту

Фактор	СГВ MFI-20
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	7,81 (2,26-27,03), p<0,01
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,37 (1,43-3,93), p<0,01

Як видно з табл. 5.87, через 15 місяців після ішемічного інсульту субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) та ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) є незалежними предикторами ПІВ, згідно СГВ MFI-20.

Під час п’ятнадцятимісячного спостереження в когорті пацієнтів з проаналізованими даними нейровізуалізаційного дослідження інфратенторіальна локалізація церебральних інфарктів є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 - 3,72 (1,21-11,38), p=0,02.

Таблиця 5.88

Незалежні предиктори ПІВ через 18 місяців після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	5,20 (1,45-18,73), p=0,01	4,03 (1,18-13,73), p=0,03
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	2,86 (1,20-6,84), p=0,02
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	2,11 (1,24-3,59), p=0,01	

Як демонструє табл. 5.88, через 18 місяців після ішемічного інсульту субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) – незалежний предиктор ПІВ, згідно СГВ MFI-20.

Під час вісімнадцятимісячного спостереження в когорті пацієнтів з проаналізованими даними нейровізуалізаційного дослдіження поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) є незалежним предиктором ПІВ, згідно шкали FSS – 1,60 (1,01-2,56), p<0,05.

Таблиця 5.89

Незалежні предиктори ПІВ через 21 місяць після ішемічного інсульту

Фактор	Шкала втоми	
	СГВ MFI-20	FSS
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	8,39 (2,20-31,92), p<0,01	8,83 (3,32-23,49), p<0,01

Продовження таблиці 5.89

субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	4,42 (1,67-11,69), p<0,01	-
ЛКР (за шкалою МоСА)	-	2,42 (1,04-5,66), p=0,04
ступінь функціональної неспроможності (за МШР)	1,98 (1,12-3,48), p=0,02	-

Як свідчить табл. 5.89, через 21 місяць після ішемічного інсульту субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS, ЛКР (за шкалою МоСА) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS, а ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) і субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) – незалежні предиктори ПІВ, згідно шкали СГВ MFI-20.

Під час двадцятиодномісячного спостереження в когорті пацієнтів з проаналізованими даними нейровізуалізаційного дослідження інфратенторіальна локалізація церебральних інфарктів є незалежним предиктором ПІВ, згідно СГВ MFI-20 - 3,45 (1,00-12,00), p<0,05, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – незалежний предиктор ПІВ, згідно шкали FSS – 1,97 (1,13-3,41), p=0,02.

При підготовці мультифакторного логістичного регресійного аналізу щодо предикторів ПІВ, через 24 місяці після ішемічного інсульту, жодне поєднання факторів-предикторів ПІВ в однофакторному логістичному регресійному аналізі – субклінічних депресивних і тривожних розладів (за шкалою HADS), ступеня поширеності лейкоареозу (за шкалою Фазекас), не виявляло достовірність будь-якого з цих факторів на рівні 0,1 або менше. Тому, в даному випадку, проведення мультифакторного логістичного регресійного аналізу не виявилося можливим.

5.5 Висновки розділу 5

Таким чином, результати логістичного регресійного аналізу дозволили серед широкого різноманіття факторів, що розглядалися, виявити незалежні предиктори ПІВ.

Але, насамперед необхідно підкреслити, 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, піреxсія в постінсультному періоді, важкість ГПМК, повторні ГПМК, ураження правої /лівої гемісфери мозку, підтип ішемічного інсульту, уражений церебральний артеріальний басейн, біфронтальний індекс, бікаудатний індекс, максимальний діаметр III шлуночка, 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.

У пацієнтів з ГПМК незалежними предикторами ПІВ в різні терміни після розвитку захворювання є молодий вік пацієнтів, працевлаштованість пацієнтів, вища освіта пацієнтів, доінсультна втома, ПТГ, субклінічні депресивні і тривожні розлади (за шкалою HADS), ЛКР (за шкалою МоСА), підвищена денна сонливість (за шкалою сонливості Епворта), постінсультна пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів, біль та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас).

У пацієнтів з інсультами в ролі незалежного предиктору ПІВ в різні постінсультні терміни, окрім всіх тих, що характерні для пацієнтів з ГПМК, також виступає і ступінь функціональної неспроможності (за МШР).

У пацієнтів з ішемічним інсультом незалежними предикторами ПІВ в різні часові точки після розвитку захворювання, окрім тих, що характерні для пацієнтів з інсультами (за виключенням вищої освіти, інфекцій сечовивідних шляхів та

підвищенної денної сонливості (за шкалою сонливості Епворта)), також є субкортикальна і інфратенторіальна локалізація церебральних інфарктів.

Аналіз результатів логістичного регресійного аналізу дозволяє прослідкувати певну стадійність предикторів ПІВ у пацієнтів з ГПМК, з інсультами та з ішемічним інсультом протягом дворічного періоду спостереження.

У пацієнтів з ГПМК незалежними предикторами ПІВ, згідно різних шкал втоми, протягом першого місяця 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 протягом наступного періоду спостереження – ЛКР (за шкалою МоСА), з третього місяця і протягом наступного періоду спостереження – субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS).

В межах тривалості ПІВ «раннього» типу (3 місяця після ГПМК) предикторами ПІВ у пацієнтів з ГПМК виступають постінсультна пневмонія та ПТГ. Тому, з позиції клінічної гетерогенності ПІВ, незалежними предикторами ПІВ «раннього» типу у пацієнтів з ГПМК є постінсультна пневмонія та ПТГ.

У пацієнтів з інсультами незалежними предикторами ПІВ протягом першого місяця є постінсультна пневмонія та ПТГ, протягом першого півріччя – субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS), з першого по дев’ятий місяці – поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас), з першого по двадцять перший місяць – ЛКР (за шкалою МоСА) та ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР), а з третього по двадцять перший місяць – субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS).

З точки зору часової гетерогенності ПІВ незалежними предикторами ПІВ «раннього» типу у пацієнтів з інсультами є постінсультна пневмонія та ПТГ.

У пацієнтів з ішемічним інсультом незалежними предикторами ПІВ протягом першого місяця є доінсультна втома та постінсультна пневмонія, протягом перших трьох місяців – субкортикальна локалізація інфарктів мозку,

протягом першого півріччя – субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS), з першого по третій місяці – поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас), з першого по двадцять перший місяць – ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР), а з третього по двадцять перший місяць – інфратенторіальна локалізація інфарктів мозку та субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS).

Незалежними предикторами ПІВ «раннього» типу у пацієнтів з ішемічним інсультом є постінсультна пневмонія та субкортикальна локалізація інфарктів мозку.

Беручи до уваги клінічну гетерогенність ПІВ, залежно від термінів її виникнення після ГПМК і тривалості подальшого перебігу, а також факт стадійності предикторів ПІВ протягом дворічного періоду, стає зрозумілою необхідність ідентифікації факторів – предикторів розвитку ПІВ «пізнього» типу та предикторів трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у таких публікаціях і виступах:

1. [6] Дельва І. Феномен патологічної втоми протягом першого року після інсультів: розповсюдженість, асоційовані фактори. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4 Том 1(139):133-6.
2. [96] 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.
3. [99] 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.
4. [102] 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.

5. [104] Delva M, Lytvynenko N, Delva I. Factors associated with post-stroke fatigue duringthe second half year after stroke. Georgian Med News. 2017 Nov;(272):59-64.
6. [90] 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.
7. [93] 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.
8. [91] 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. [98] Delva II. Transient hyperglycemia in acute cerebrovascular patients and post-stroke fatigue. Прикарпатський Вісник НТШ Пульс. 2018;7-8(51-52):14-22.
10. [100] 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.
11. [8] 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.
12. [20] Дельва ІІ, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Спосіб прогнозування ризику виникнення окремих компонентів постінсультної втоми за даними нейровізуалізації. Патент України № 122420. 2018 Січ 10.

РОЗДІЛ 6

ПРЕДИКТОРИ ТРАНСФОРМАЦІЇ ПІВ «РАННЬОГО» ТИПУ В ПІВ «ПЕРСИСТУЮЧОГО» ТИПУ ТА ПРЕДИКТОРИ ВИНИКНЕННЯ ПІВ «ПІЗНЬОГО» ТИПИ

В зв’язку з великим масивом цифрових даних, що дублюють дані Розділу 5, в даному розділі ми наводимо тільки статистично достовірні результати.

6.1 Предиктори трансформації ПІВ «раннього» типу в ПІВ «персистуючого» типу

6.1.1 Предиктори трансформації ПІВ «раннього» типу в ПІВ «персистуючого» типу у пацієнтів з ГПМК

Серед усіх факторів, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, в перший тиждень після ГПМК тільки кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) виступали в якості предикторів трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу.

Під час одномісячного спостереження жоден з факторів не виявився, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, предиктором трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу.

Таблиця 6.1

Кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії з приводу ГПМК у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів, Me (Q1-Q3)

Шкала втоми	Тип ПІВ	Кількість препаратів
СГВ MFI-20	«ранній»	5,0 (4,0-7,0)
	«персистуючий»	7,0 (5,0-9,0)*
FAS	«ранній»	5,5 (4,0-7,0)
	«персистуючий»	7,0 (6,0-9,0)*
FSS	«ранній»	6,0 (4,0-8,0)
	«персистуючий»	7,0 (6,0-9,0)*

Примітка: * достовірна відмінність ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з ПІВ «раннього» типу

Як видно з табл. 6.1, пацієнти з ПІВ «персистуючого» типу, згідно трьох шкал втоми, отримували достовірну більшу кількість препаратів протягом стаціонарного лікування з приводу ГПМК, ніж пацієнти з ПІВ «раннього» типу, згідно трьох шкал втоми.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, збільшення кількісних характеристик стаціонарної фармакотерапії на кожен наступний препарат у пацієнтів з ГПМК є предиктором трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу: згідно СГВ MFI-20 – 1,46 (1,08-1,96), $p=0,01$, згідно шкали FAS – 1,63 (1,19-2,23), $p<0,01$, згідно шкали FSS – 1,28 (1,03-1,58), $p=0,02$.

У пацієнтів з ГПМК ступінь поширеності лейкоареозу (за шкалою Фазекас) виявився предиктором хронізації ПІВ, згідно шкал FAS та FSS.

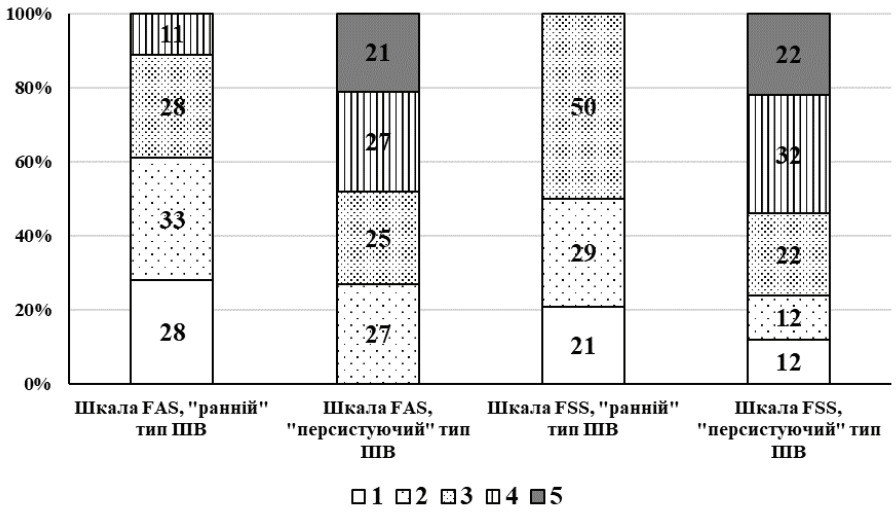


Рис. 6.1. Відсотковий розподіл ступенів лейкоареозу (за шкалою Фазекас) у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів

Рис. 6.1 демонструє відсоткове переважання високих значень шкали Фазекас (4-5 балів) у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу, порівняно з пацієнтами, що мають ПІВ «раннього» типу, згідно шкал FAS та FSS

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, збільшення поширеності лейкоареозу на кожен наступний бал (за шкалою Фазекас) у пацієнтів з ГПМК є предиктором трансформації «раннього» типу ПІВ у ПІВ «персистуючого» типу: згідно шкали FAS – 2,87 (1,46-5,65), p<0,01 та згідно шкали FSS – 2,16 (1,18-3,93), p=0,01.

Таблиця 6.2

Предиктори трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу у пацієнтів з ГПМК, за результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу

Фактор	Шкала втоми	
	FAS	FSS
кількісні параметри стаціонарної фармакотерапії	1,62 (1,09-2,40), p=0,02	1,48 (1,05-2,09), p=0,03
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	2,56 (1,25-5,25), p=0,01	2,31 (1,20-4,44), p=0,01

Як свідчить табл. 6.2, за результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу, в перший тиждень після ГПМК кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) є незалежними предикторами трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу, згідно шкал FAS та FSS.

6.1.2 Предиктори трансформації ПІВ «раннього» типу в ПІВ «персистуючого» типу у пацієнтів з інсультами

Серед усіх факторів, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, в перший тиждень після інсультів лише кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) виступали в якості предикторів трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу.

Під час одномісячного спостереження, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, лише ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) виявився предиктором трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу.

Таблиця 6.3

Кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії при інсультах у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів, Me (Q1-Q3)

Шкала втоми	Тип ПІВ	Кількість препаратів
СГВ MFI-20	«ранній»	5,0 (4,0-7,0)
	«персистуючий»	7,0 (5,0-9,0)*
FAS	«ранній»	5,0 (4,0-7,0)
	«персистуючий»	7,0 (6,0-9,0)*
FSS	«ранній»	6,0 (4,0-7,0)
	«персистуючий»	7,0 (6,0-9,0)*

Примітка: * достовірна відмінність ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з ПІВ «раннього» типу

Як показує табл. 6.3, пацієнти з ПІВ «персистуючого» типу, згідно трьох шкал втоми, отримували достовірну більшу кількість препаратів протягом стаціонарного лікування, ніж пацієнти з ПІВ «раннього» типу, згідно трьох шкал втоми.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, збільшення кількісних характеристик стаціонарної фармакотерапії на кожен наступний препарат у пацієнтів з інсультами є предиктором трансформації «раннього» типу ПІВ у ПІВ «персистуючого» типу: згідно СГВ MFI-20 – 1,38 (1,04-1,82), p=0,03, згідно шкали FAS – 1,77 (1,22-2,57), p<0,01, згідно шкали – FSS 1,31 (1,05-1,65), p=0,02.

У пацієнтів з інсультами ступінь поширеності лейкоареозу (за шкалою Фазекас) виявився предиктором хронізації ПІВ, згідно шкал FAS та FSS.

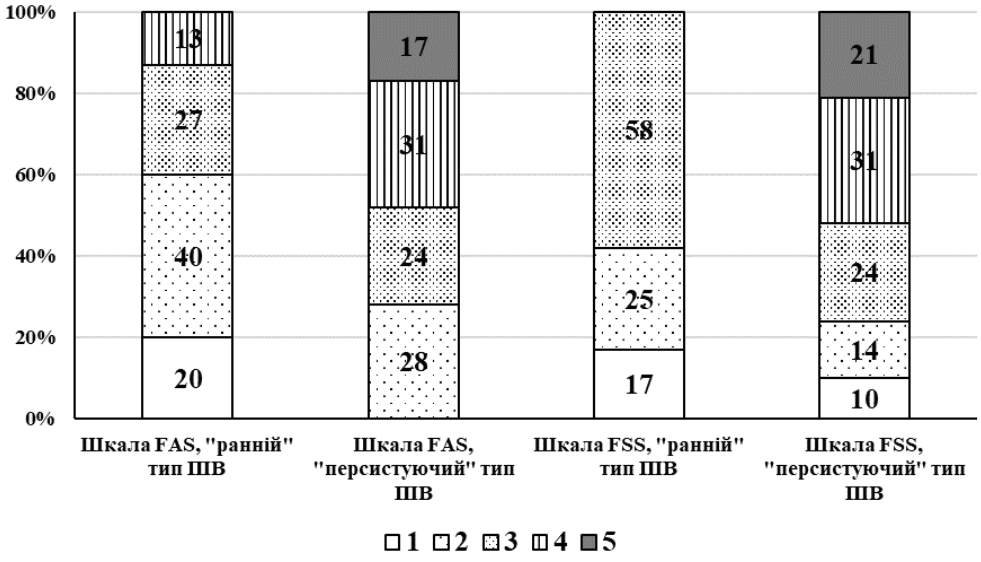


Рис. 6.2. Відсотковий розподіл ступенів лейкоареозу (за шкалою Фазекас) у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів

Рис. 6.2 свідчить про відсоткове переважання високих значень шкали Фазекас (4-5 балів) у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу, порівняно з пацієнтами, що мають ПІВ «раннього» типу, згідно шкал FAS та FSS.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, збільшення поширеності лейкоареозу на кожен наступний бал (за шкалою

Фазекас) у пацієнтів з інсультами є предиктором трансформації «раннього» типу ПІВ у ПІВ «персистуючого» типу: згідно шкали FAS – 2,69 (1,29-5,59), p=0,01 та згідно шкали FSS – 2,09 (1,08-4,04), p=0,03.

Таблиця 6.4

Предиктори трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу у пацієнтів з інсультами, за результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу

Фактор	Шкала втоми	
	FAS	FSS
кількісні параметри стаціонарної фармакотерапії	1,68 (1,10-2,57), p=0,02	1,46 (1,02-2,08), p=0,04
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	2,37 (1,06-5,31), p=0,04	2,00 (0,99-4,04), p>0,05

Як демонструє табл. 6.5, за результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу, в перший тиждень після інсультів кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії є незалежним предиктором трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу, згідно шкал FAS та FSS, а поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – незалежний предиктор трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу, згідно шкали FAS.

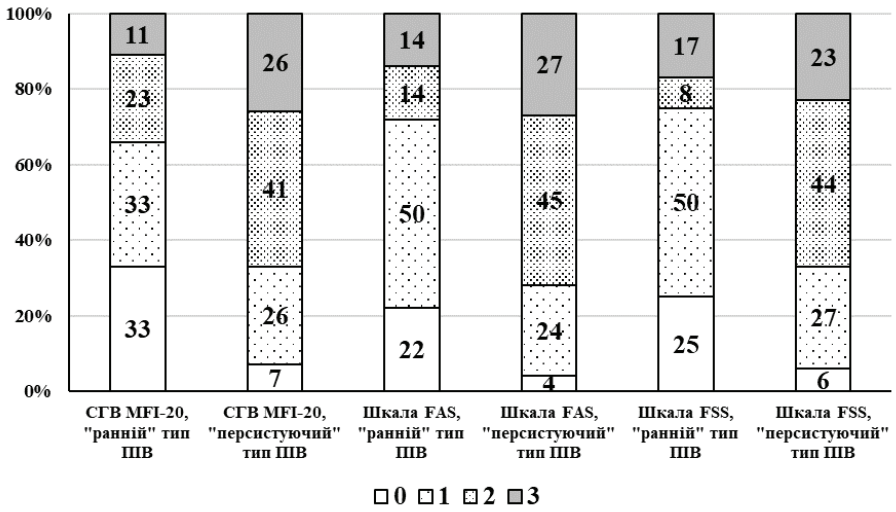


Рис. 6.3. Відсотковий розподіл ступенів функціональної неспроможності (за МШР) у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів

Рис. 6.3 демонструє відсоткове переважання значень МШР у 2 та 3 бали, через 1 місяць після інсультів, у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу, порівняно з пацієнтами, що мають ПІВ «раннього» типу, згідно трьох шкал втоми.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, збільшення ступеня функціональної неспроможності на кожен наступний бал (за МШР) через 1 місяць після інсультів є предиктором трансформації «раннього» типу ПІВ у ПІВ «персистуючого» типу: згідно СГВ MFI-20 – 2,36 (1,05-5,33), p=0,04, згідно шкали FAS – 2,71 (1,27-5,80), p=0,01 та згідно шкали FSS – 2,32 (1,07-5,02), p=0,03.

6.1.3 Предиктори трансформації ПІВ «раннього» типу в ПІВ «персистуючого» типу у пацієнтів з ішемічним інсультом

Серед усіх факторів, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, в перший тиждень після ішемічного інсульту лише кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) виступали в якості предикторів трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу.

Під час одномісячного спостереження, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, лише ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР) виявився предиктором трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу.

Таблиця 6.5

Кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії при ішемічному інсульті у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів, Me (Q1-Q3)

Шкала втоми	Тип ПІВ	Кількість препаратів
СГВ MFI-20	«ранній»	4,0 (4,0-6,0)
	«персистуючий»	7,0 (6,0-9,0)*
FAS	«ранній»	7,0 (4,0-7,0)
	«персистуючий»	7,0 (6,0-9,0)*
FSS	«ранній»	5,0 (3,8-7,0)
	«персистуючий»	7,0 (6,0-8,8)*

Примітка: * достовірна відмінність ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з ПІВ «раннього» типу

Як свідчить табл. 6.6, пацієнти з ПІВ «персистуючого» типу, згідно трьох шкал втоми, отримували достовірну більшу кількість препаратів протягом стаціонарного лікування, ніж пацієнти з ПІВ «раннього» типу, згідно трьох шкал втоми.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, збільшення кількісних характеристик стаціонарної фармакотерапії на кожен наступний препарат у пацієнтів з ішемічним інсультом є предиктором трансформації «раннього» типу ПІВ у ПІВ «персистуючого» типу: згідно СГВ MFI-20 – 1,48 (1,05-2,09), $p=0,02$, згідно шкали FAS – 2,05 (1,33-3,17), $p<0,01$, згідно шкали – FSS 1,31 (1,03-1,67), $p=0,03$.

У пацієнтів з ішемічним інсультом ступінь поширеності лейкоареозу (за шкалою Фазекас) виявився предиктором хронізації ПІВ, згідно шкал FAS та FSS.

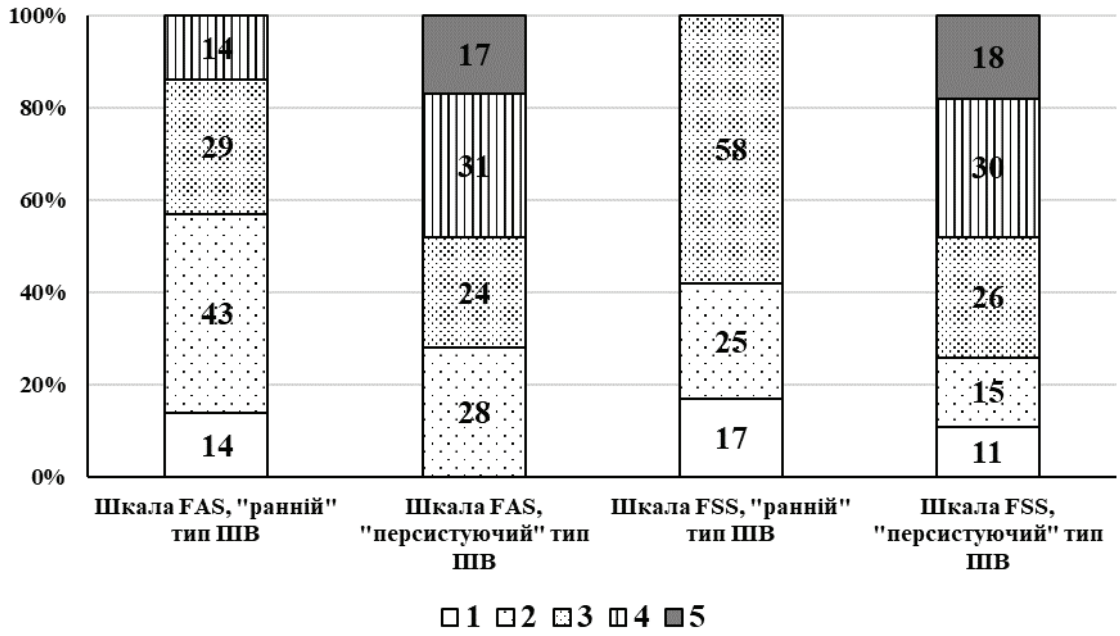


Рис. 6.4. Відсотковий розподіл ступенів лейкоареозу (за шкалою Фазекас) у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів

Рис. 6.4 свідчить про відсоткове переважання високих значень шкали Фазекас (4-5 балів) у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу, порівняно з пацієнтами, що мають ПІВ «раннього» типу.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, збільшення поширеності лейкоареозу на кожен наступний бал (за шкалою Фазекас) у пацієнтів з ішемічним інсультом є предиктором трансформації «раннього» типу ПІВ у ПІВ «персистуючого» типу: згідно шкали FAS – 2,40 (1,13-5,10), p=0,02 та згідно шкали FSS – 1,99 (1,02-3,89), p<0,05.

Таблиця 6.6

Предиктори трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу у пацієнтів з ішемічним інсультом, за результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу

Фактор	Шкала FSS
кількісні параметри стаціонарної фармакотерапії	1,44 (1,01-2,06), p=0,04
поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас)	1,96 (0,97-3,96), p>0,05

Як демонструє табл. 6.7, за результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу, в перший тиждень після ішемічного інсульту лише кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії є незалежним предиктором трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу, згідно шкали FSS.

У пацієнтів з ішемічним інсультом ступінь функціональної неспроможності (за МШР) виявився предиктором хронізації ПІВ, згідно шкал FAS та FSS.

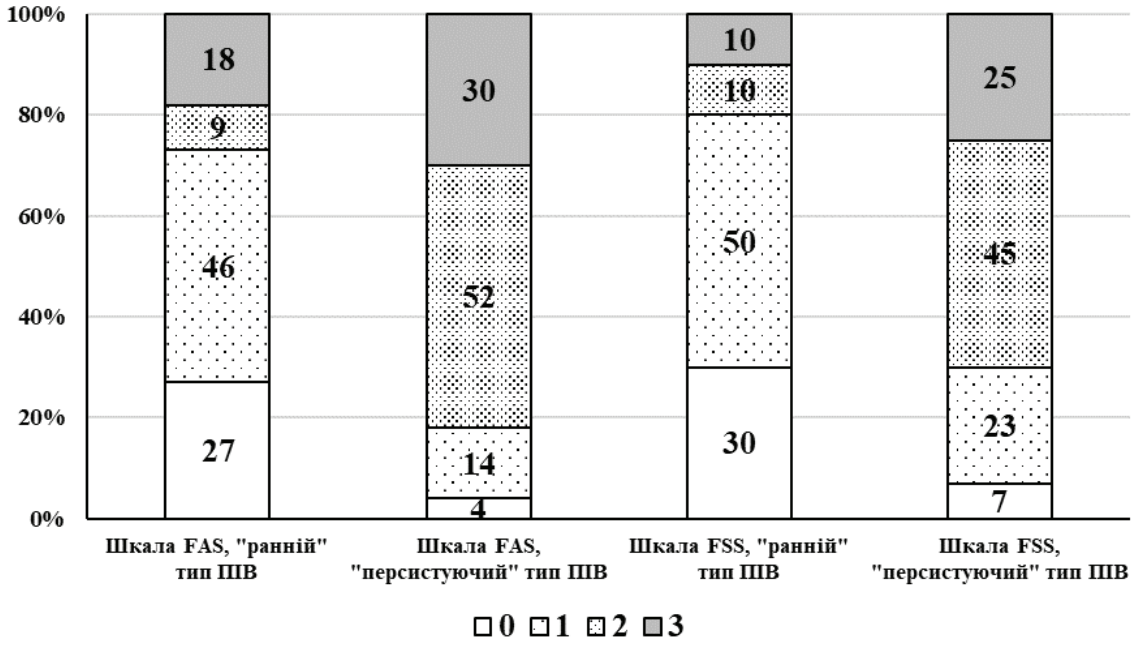


Рис. 6.5. Відсотковий розподіл ступенів функціональної неспроможності (за МШР) у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів

Рис. 6.5 показує відсоткове переважання значень МШР у 2 та 3 бали, через 1 місяць після ішемічного інсульту, у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу, порівняно з пацієнтами, що мають ПІВ «раннього» типу, згідно шкал FAS та FSS.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, збільшення ступеня функціональної неспроможності на кожен наступний бал (за МШР), через 1 місяць після ішемічного інсульту, є предиктором трансформації «раннього» типу ПІВ у ПІВ «персистуючого» типу: згідно шкали FAS – 3,03 (1,33-6,89), p=0,01 та згідно шкали FSS – 2,89 (1,21-6,89), p=0,02.

6.2 Предиктори виникнення ПІВ «пізнього» типу

В перший тиждень після ГПМК, після інсультів та після ішемічного інсульту, жоден з чинників, зігдно однофакторного логістичного регресійного аналізу, не виступав в якості предиктора ПІВ «пізнього» типу.

Під час одномісячного спостереження, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, у пацієнтів з ГПМК та з інсультами, предикторами виникнення ПІВ «пізнього» типу, згідно СГВ MFI-20, виявилися субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS), а у пацієнтів з ГПМК, з інсультами та з ішемічним інсультом предикторами виникнення ПІВ пізнього типу, згідно шкали FAS, виявилися субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS). Те, що субклінічні депресивні та тривожні розлади через 1 місяць після розвитку захворювання є предикторами ПІВ «пізнього» типу, згідно різних шкал втоми, не давало можливості проведення в даному випадку мультифакторного логістичного регресійного аналізу.

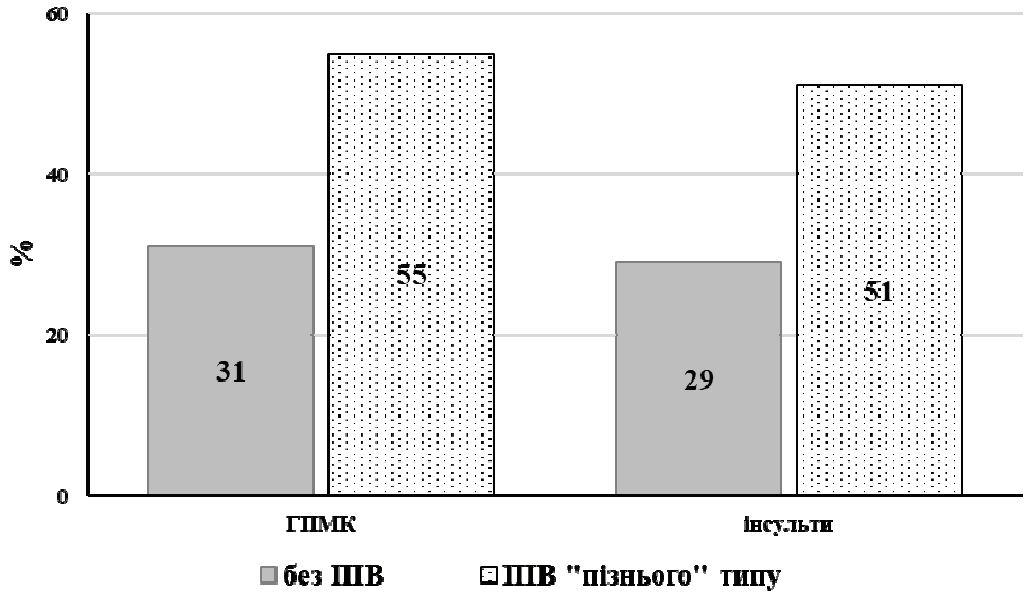


Рис. 6.6. Частота субклінічних депресивних розладів (за шкалою HADS) під час одномісячного спостереження у пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу, згідно СГВ MFI-20

Рис. 6.6 свідчить про більш високі показники частоти субклінічних депресивних розладів (за шкалою HADS) через 1 місяць після ГПМК та після інсультів у пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу, згідно СГВ MFI-20, порівняно з пацієнтами, які не мають ПІВ.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, наявність субклінічних депресивних розладів (за шкалою HADS) через 1 місяць після ГПМК та після інсультів є предиктором виникнення ПІВ «пізнього» типу, згідно СГВ MFI-20: 2,71 (1,33-5,54), $p<0,01$ та 2,62 (1,22-5,61), $p=0,01$, відповідно.

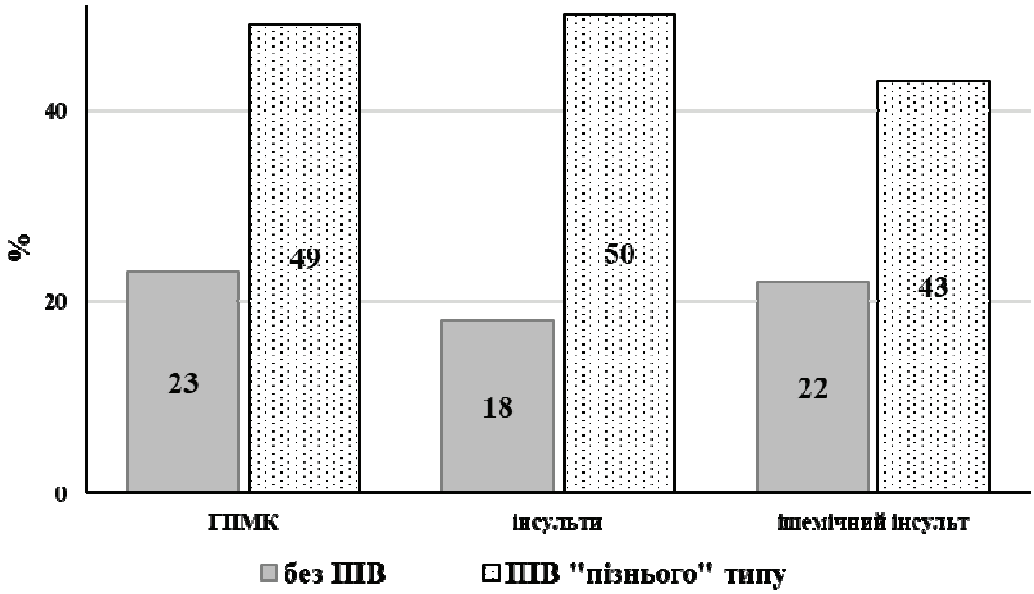


Рис. 6.7. Частота субклінічних тривожних розладів (за шкалою HADS) під час одномісячного спостереження у пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу, згідно шкали FAS

Рис. 6.7 свідчить про більш високу частоту субклінічних тривожних розладів (за шкалою HADS) через 1 місяць після ГПМК, інсультів та ішемічного інсульту у пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу, згідно шкали FAS.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, наявність субклінічних тривожних розладів (за шкалою HADS) є предиктором виникнення в подальшому ПІВ «пізнього» типу, згідно шкали FAS, у пацієнтів з ГПМК – 3,62 (1,79-7,34), $p<0,01$, у пацієнтів з інсультами – 4,40 (1,99-9,88), $p<0,01$ та у пацієнтів з ішемічним інсультом – 2,73 (1,14-6,51), $p=0,02$.

6.3 Висновки розділу 6

В перший тиждень після ГПМК та інсультів предикторами трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу є кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії з приводу ГПМК та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас), а в перший тиждень після ішемічного інсульту – кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії.

Через 1 місяць після інсультів та ішемічного інсульту предикторами трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу є ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР).

Під час одномісячного спостереження предикторами виникнення ПІВ «пізнього» типу у пацієнтів з ГПМК та з інсультами є субклінічні депресивні та тривожні розлади (за шкалою HADS), а у пацієнтів з ішемічним інсультом – субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS).

Виходячи з того факту, що трансформація ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу та виникнення ПІВ «пізнього» типу мають свої специфічні предиктори, стає зрозумілою необхідність подальших досліджень для розробки патогенетично обґрунтованої корекції ПІВ «персистуючого» та «пізнього» типів, виходячи в тому числі і з ефективного впливу на їх предиктори.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у таких публікаціях і виступах:

1. [105] 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.
2. [9] Дельва ІІ. 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.
3. [10] Дельва ІІ. Постінсультна втома та особливості амбулаторної фармакотерапії після гострих порушень мозкового кровообігу. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019;7(1):72-80.
4. [102] 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.

5. [90] 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.
6. [20] Дельва ІІ, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Спосіб прогнозування ризику виникнення окремих компонентів постінсультної втоми за даними нейровізуалізації. Патент України № 122420. 2018 Січ 10.

РОЗДІЛ 7
ОСОБЛИВОСТІ ІМУНО-ЗАПАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ ТА 896 A/G ОНП ГЕНУ TLR4 У ПАЦІЄНТІВ З ПІВ

При дослідженні імуно-запальних реакцій та 896 A/G ОНП гену TLR4 для діагностики ПІВ використовувалась шкала FAS, так як саме ця шкала втоми давала змогу сформувати достатні групи пацієнтів з різними типами ПІВ.

7.1 Особливості системних імуно-запальних реакцій у пацієнтів з ПІВ

Насамперед нами висвітлені особливості системних імуно-запальних реакцій в загальній групі пацієнтів з ПІВ (без відокремлення окремих типів ПІВ).

Таблиця 7.1

Концентрація С-РП в сироватці крові (мг/мл) у пацієнтів з ПІВ в різні терміни після ГПМК, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Групи пацієнтів	
	без ПІВ	з ПІВ
3 доби	28,0 (20,2-29,1)	28,6 (25,6-30,0)
1 місяць	14,6 (5,4-23,0) *	30,8 (28,2-33,2) **
3 місяці	-	21,2 (13,7-29,7)
6 місяців	-	13,3 (7,3-23,0)

Примітка: * достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно Т-критерію Вілкоксона, при порівнянні з пацієнтами без ПІВ через 3 доби після ГПМК

** достовірні відмінності ($p<0,05$), згідно U-критерію Манна-Уітні, при порівнянні з пацієнтами без ПІВ через 1 місяць після ГПМК

Згідно даних табл. 7.1, в перші 3 доби після розвитку ГПМК рівні С-РП сироватки крові у пацієнтів не відрізняються, залежно від наявності (відсутності) ПІВ. При наступному дослідженні (через 1 місяць) рівні С-РП крові у пацієнтів без ПІВ достовірно знижуються, порівняно з попереднім дослідженням і також є достовірно меншими, ніж у пацієнтів з ПІВ через 1 місяць після ГПМК. При

дослідженні, за допомогою критерію Фрідмана, внутрішньогрупових відмінностей в показниках концентрації С-РП при окремих спостереженнях в групі пацієнтів з ПІВ виявлена статистично достовірна неоднорідність.

Для виявлення відмінностей в показниках концентрації С-РП між окремими спостереженнями у пацієнтів з ПІВ був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,64).

Таблиця 7.2

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників концентрації С-РП в сироватці крові під час окремих спостережень у пацієнтів з ПІВ

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК		
	1	3	6
3 доби	-2,41	1,48	3,21*
1 місяць	-	4,02*	5,17*
3 місяця	-	-	2,17

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як демонструє табл. 7.2, у пацієнтів з ПІВ показники С-РП сироватки крові достовірно знижуються через 3 місяці після ГПМК і продовжують перебувати на достовірно нижчому рівні під час шестимісячного спостереження.

Таблиця 7.3

Концентрація ІЛ-1β в сироватці крові (пікограм/ мілілітр (пг/мл)) у пацієнтів з ПІВ в різні терміни після ГПМК, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Групи пацієнтів	
	без ПІВ	з ПІВ
3 доби	17,0 (16,0-22,3)	18,5 (17,0-19,0)
1 місяць	19,0 (18,3-20,8)	22,0 (19,0-25,0)
3 місяці	-	19,0 (16,0-23,0)
6 місяців	-	18,0 (16,5-22,0)

Як видно з табл. 7.3, в обох групах пацієнтів показники ІЛ-1β крові протягом першого місяця після ГПМК достовірно не відрізняються між собою. У пацієнтів без ПІВ рівні ІЛ-1β в сироватці крові є незмінними протягом першого місяця після ГПМК. В групі пацієнтів з ПІВ, за допомогою критерію Фрідмана, виявлена статистично достовірна внутрішньогрупова неоднорідність показників концентрації ІЛ-1β при окремих спостереженнях.

Для виявлення відмінностей в показниках концентрації ІЛ-1β між окремими спостереженнями у пацієнтів з ПІВ був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,64).

Таблиця 7.4

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників концентрації ІЛ-1β в сироватці крові під час окремих спостережень у пацієнтів з ПІВ

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК		
	1	3	6
3 доби	-2,77*	-0,55	-0,32
1 місяць	-	2,40	1,95
3 місяця	-	-	0,10

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як показує табл. 7.4, у пацієнтів з ПІВ спостерігається достовірне підвищення концентрації ІЛ-1β в сироватці крові через 1 місяць після ГПМК, порівняно з першими трьома добами, з наступним поверненням під час трьмісячного спостереження до початкових значень.

Таблиця 7.5

Концентрація ІЛ-6 в сироватці крові (пг/мл) у пацієнтів з ПІВ в різні терміни після ГПМК, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Групи пацієнтів	
	без ПІВ	з ПІВ

Продовження таблиці 7.5

3 доби	10,0 (5,0-15,5)	12,0 (6,0-17,0)
1 місяць	7,0 (6,0-17,5)	13,0 (12,4-14,4)
3 місяці	-	12,6 (11,4-13,5)
6 місяців	-	12,6 (11,2-15,8)

Як показує табл. 7.5, в обох групах пацієнтів рівні ІЛ-6 сироватки крові достовірно не відрізняються між собою та є статистично незмінними протягом усього періоду спостереження.

Наступним етапом було висвітлення особливостей системних імуно-запальних реакцій у пацієнтів з певними типами ПІВ

В табл. 7.6 відображені основні характеристики пацієнтів (на момент включення їх в дослідження).

Таблиця 7.6

Характеристики пацієнтів, що включені в дослідження

Характеристики		Групи пацієнтів			
		без ПІВ	з ПІВ		
			«ранній» тип	«персистуючий» тип	«пізній» тип
середній вік (роки), Me (Q1-Q3)		60,0 (52,0-68,0)	68,0 (57,0-71,0)	58,0 (53,0-68,0)	58,0 (52,5-61,5)
тип ГПМК	ішемічний інсульт, n (%)	10 (100%)	15 (100%)	12 (80%)	4 (44%)
	ТІА, n (%)	-	-	3 (20%)	5 (56%)
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS), n (%)		2 (20%)	3 (20%)	4 (27%)	2 (22%)
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS), n (%)		1 (10%)	7 (47%)	4 (27%)	3 (33%)

Продовження таблиці 7.6

ЛКР (за шкалою МоСА), n (%)	6 (60%)	8 (53%)	7 (47%)	3 (33%)
кількісні показники стаціонарної фармакотерапії, Me (Q1-Q3).	6,0 (4,8-8,0)	5,0 (4,0-6,0)	7,0 (6,0-8,0)	6,0 (5,0-7,5)
постінсультні пневмонії, n (%)	1 (10%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (22%)
інфекції сечовивідних шляхів, n (%)	2 (20%)	2 (13%)	3 (20%)	0
ПТГ, n (%)	2 (20%)	5 (33%)	4 (27%)	3 (33%)

Як видно з табл. 7.6, усі групи пацієнтів були співставні за основними характеристиками.

Таблиця 7.7

Концентрація С-РП в сироватці крові (мг/мл) при окремих типах ПІВ в різні терміни після ГПМК, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ПІВ		
	«ранній»	«персистуючий»	«пізній»
3 доби	29,0 (26,8-30,3)	27,8 (25,3-29,2)	-
1 місяць	29,8 (27,7-32,3)	32,4 (28,2-34,2)	-
3 місяці	15,5 (12,7-22,9)*	28,3 (24,8-32,4)	12,3 (4,8-21,8)
6 місяців	-	13,3 (7,3-23,0)	-

Табл. 7.7 демонструє, що протягом першого місяця після ГПМК (під час перших двох спостережень) у пацієнтів з «раннім» та «персистуючим» типами ПІВ спостерігаються практично однакові рівні С-РП сироватки крові. При дослідженні, за допомогою критерію Фрідмана, внутрішньогрупових відмінностей у показниках концентрації С-РП при окремих спостереженнях виявлені статистично достовірні неоднорідності в групі пацієнтів з «раннім» типом ПІВ та в групі пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ. Крім того, за

допомогою Н-критерію Краскела-Уолліса, зафіксовано міжгрупову статистично достовірну неоднорідність в рівнях С-РП у пацієнтів з «раннім», «персистуючим» та «пізнім» типами ПІВ через 3 місяця після ГПМК.

Для виявлення відмінностей в показниках концентрації С-РП між окремими спостереженнями в групі пацієнтів з «раннім» типом ПІВ був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 7.8

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників концентрації С-РП в сироватці крові під час окремих спостережень у пацієнтів з «ранній» типом ПІВ

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК	
	1	3
3 доби	1,11	2,42*
1 місяць	-	3,43*

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як демонструє табл. 7.8, у пацієнтів з «раннім» типом ПІВ через 3 місяці після ГПМК достовірно знижується рівень С-РП сироватки крові, порівняно з попередніми двома спостереженнями.

Для виявлення відмінностей в показниках концентрації С-РП між окремими спостереженнями в групі пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,64).

Таблиця 7.9

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників концентрації С-РП в сироватці крові під час окремих спостережень у пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК		
	1	3	6

Продовження таблиці 7.9

3 доби	-2,16	-1,00	2,73*
1 місяць	-	1,15	4,59*
3 місяця	-	-	3,43*

Примітка: * – достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Згідно даних табл. 7.9, у пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ під час шестимісячного спостереження рівні С-РП достовірно зменшуються, порівняно з попередніми вимірюваннями.

Для виявлення міжгрупових відмінностей в показниках концентрації С-РП у пацієнтів з «раннім», «персистуючим» та «пізнім» типами ПІВ через 3 місяця після ГПМК був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 7.10

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників концентрації С-РП в сироватці крові у пацієнтів з різними типами ПІВ через 3 місяця після ГПМК

Тип ПІВ	Тип ПІВ	
	«персистуючий»	«пізній»
«ранній»	-2,67*	0,69
«персистуючий»	-	3,00*

Згідно даних табл. 7.10, через 3 місяця після ГПМК рівні С-РП сироватки крові у пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ є достовірно вищими, ніж у пацієнтів з «раннім» та «пізнім» типами ПІВ.

Таблиця 7.11

Концентрація ІЛ-1β в сироватці крові (пг/мл) при окремих типах ПІВ в різні терміни після ГПМК, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ПІВ		
	«ранній»	«персистуючий»	«пізній»
3 доби	19,0 (17,5-19,0)	18,0 (17,0-20,0)	-

Продовження таблиці 7.11

1 місяць	21,5 (17,5-25,5)	24,0 (20,5-25,5)	-
3 місяці	20,0 (17,5-24,0)	18,0 (15,0-22,5)	20,0 (19,0-22,0)
6 місяців	-	18,0 (16,5-22,0)	-

Як демонструє табл. 7.11, протягом перших трьох місяців після ГПМК рівні ІЛ-1β крові у пацієнтів з різними типами ПІВ не відрізняються між собою. За допомогою критерію Фрідмана не виявлено внутрішньогрупових відмінностей в показниках концентрації ІЛ-1β крові у пацієнтів з «раннім» типом ПІВ при окремих спостереженнях. Натомість, при дослідженні, за допомогою критерію Фрідмана, внутрішньогрупових відмінностей в показниках концентрації ІЛ-1β при окремих спостереженнях в групі пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ виявлена статистично достовірна неоднорідність.

Для виявлення відмінностей в показниках концентрації ІЛ-1β між окремими спостереженнями в групі пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,64).

Таблиця 7.12

Значення критерію Данна при попарному порівнянні показників концентрації ІЛ-1β в сироватці крові під час окремих спостережень у пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ

Термін після ГПМК	Місяць після ГПМК		
	1	3	6
3 доби	-2,67*	0,42	-0,23
1 місяць	-	3,00*	2,35
3 місяця	-	-	-0,65

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Згідно даних табл. 7.12, у пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ спостерігається достовірне підвищення рівня ІЛ-1β в крові через 1 місяць після ГПМК, порівняно з першими трьома добами, з наступним зниженням у тримісячний термін до початкових значень.

Таблиця 7.13

Концентрація ІЛ-6 в сироватці крові (пг/мл) при окремих типах ПІВ в різні терміни після ГПМК, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Тип ПІВ		
	«ранній»	«персистуючий»	«пізній»
3 доби	11,0 (7,5-16,6)	12,9 (5,5-18,0)	-
1 місяць	13,0 (12,3-16,9)	13,0 (12,2-14,1)	-
3 місяці	11,7 (10,3-13,7)	13,3 (12,3-13,7)	13,0 (11,8-13,3)
6 місяців	-	12,6 (11,2-15,8)	-

Табл. 7.13 показує, що рівні ІЛ-6 сироватки крові достовірно не відрізняються між собою у пацієнтів з різними типами ПІВ протягом перших трьох місяців після ГПМК. При дослідженні, за допомогою критерію Фрідмана, не виявлено внутрішньогрупових відмінностей в показниках концентрації ІЛ-6 крові у пацієнтів з «раннім» та «персистуючим» типами ПІВ при окремих спостереженнях.

7.2 896 A/G ОНП гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ

Насамперед, нами наведений розподіл алелей та генотипів 896A/G гену TLR4 у пацієнтів без ПІВ та в загальній групі пацієнтів з ПІВ (без відокремлення окремих типів ПІВ).

Таблиця 7.14

Частоти алелей та генотипів 896A/G гену TLR4

Група пацієнтів	Генотип			Частоти алелей
	A/A	A/G	G/G	
без ПІВ	41 (95%)	2 (5%)	0	p_A=0,98 p_G=0,02

Продовження таблиці 7.14

з ПІВ	68 (88%)	9 (12%)	0	p_A=0,94 p_G=0,06

Згідно даних табл. 7.14, питомі частки алелей та генотипів 896A/G гену TLR4 в обох групах пацієнтів достовірно не відрізнялися між собою. Звертає на себе увагу відсутність гомозигот за G алелем, що, ймовірно, є результатом порівняно невеликої кількості включених в дослідження пацієнтів.

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 (χ^2=0,02, p=0,88 та χ^2=0,30, p=0,59, відповідно).

Наступним кроком було визначення розподілу алелей та генотипів 896A/G гену TLR-4 у пацієнтів з певними типами ПІВ.

В табл. 7.15 відображені основні характеристики пацієнтів (на момент включення їх в дослідження).

Таблиця 7.15

Характеристики пацієнтів, що включені в дослідження

Характеристики		Групи пацієнтів			
		без ПІВ	з ПІВ		
			«ранній» тип	«персистуючий» тип	«пізній» тип
середній вік (роки), Me (Q1-Q3)		62,0 (57,0-68,0)	65,0 (56,3-70,3)	58,0 (54,5-68,0)	61,5 (57,0-69,3)
тип ГПМК	ішемічний інсульт, n (%)	35 (81%)	19 (73%)	21 (72%)	14 (63%)
	геморагічний інсульт, n (%)	-	2 (8%)	5 (18%)	3 (14%)
	ТІА, n (%)	8 (19%)	5 (19%)	3 (10%)	5 (23%)

Продовження таблиці 7.15

субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS), n (%)	9 (21%)	5 (19%)	8 (28%)	6 (27%)
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS), n (%)	8 (19%)	7 (25%)	7 (24%)	6 (27%)
ЛКР (за шкалою MoCA), n (%)	14 (33%)	10 (39%)	13 (45%)	9 (41%)
кількісні показники стаціонарної фармакотерапії, Me (Q1-Q3).	6,0 (5,0-8,0)	6,0 (5,0-7,3)	7,0 (5,0-8,0)	6,0 (5,0-7,0)
постінсультні пневмонії, n (%)	4 (9%)	3 (12%)	4 (14%)	3 (14%)
інфекції сечовивідних шляхів, n (%)	4 (9%)	4 (15%)	1 (3%)	2 (9%)
ПТГ, n (%)	16 (37%)	11 (42%)	13 (45%)	7 (32%)

Як видно з табл. 7.15, усі групи пацієнтів були співставні за основними характеристиками.

Таблиця 7.16

Частоти алелей та генотипів 896A/G гену TLR-4 у пацієнтів з окремими типами ПІВ

Тип ПІВ	Генотип		Частоти алелів
	A/A	A/G	
«ранній»	25 (96%)*	1 (4%)	p_A=0,98* p_G=0,02*
«персистуючий»	21 (72%)	8 (28%)	p_A=0,86 p_G=0,14

Продовження таблиці 7.16

«пізній»	22 (100%)*	0	p_A=1,0* p_G=0

Примітка: * – достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію χ^2 з поправкою Йейтса, при порівнянні з пацієнтами з «персистуючим» типом ПІВ

Як видно з табл. 7.16, у пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ достовірно частіше виявлялися G алель і A/G генотип 896A/G гену TLR4, порівняно з пацієнтами, які мали як «ранній», так і «пізній» тип ПІВ. У випадках діагностування ПІВ в гострому періоді ГПМК, наявність у пацієнтів генотипу A/G асоціювалась, за відношенням шансів, з достовірним збільшенням в 9,5 разів (1,1-82,4; p=0,04) ризику подальшого персистування ПІВ, порівняно з носіями генотипу A/A.

Розподіли частот генотипів 896A/G гену TLR4 у пацієнтів з «раннім» та «персистуючим» типами ПІВ відповідали рівновазі Харді-Вайнберга і статистично значимо не відхилялися від неї (χ^2=0,01, p=0,92 та χ^2=0,74, p=0,39, відповідно). У пацієнтів з «пізнім» типом ПІВ розподіл частот генотипів 896A/G гену TLR4 не можливо визначити внаслідок присутності у виборці виключно гомозиготних носіїв з A алелем.

Наступним етапом дослідження було визначення особливостей перебігу «персистуючого» типу ПІВ, залежно від генотипу 896A/G гену TLR-4 (так як саме цей тип ПІВ характеризувався також достатньо різноманітною представленістю A та G алелей).

Таблиця 7.17

Показники інтенсивності «персистуючого» типу ПІВ, залежно від генотипу 896A/G гену TLR-4

Термін після ГПМК	Генотип	
	A/A	A/G
3 доби	44,0 (37,0-45,0)	37,0 (34,0-42,0)

Продовження таблиці 7.17

1 місяць	39,0 (33,5-41,3)	35,0 (31,0-42,0)
3 місяці	33,5 (29,8-38,3)	32,0 (29,0-35,0)
6 місяців	33,0 (21,0-36,5)	31,0 (30,0-34,0)

Табл. 7.17 демонструє відсутність протягом шестимісячного періоду спостереження будь-яких статистично достовірних відмінностей в показниках інтенсивності «персистуючого» типу ПІВ у пацієнтів з A/A та A/G 896A/G генотипами гену TLR-4.

7.3 Висновки розділу 7

У пацієнтів з ПІВ, протягом першого місяця після ГПМК, спостерігаються певні закономірності динаміки маркерів системного запалення в сироватці крові, в порівнянні з пацієнтами без ПІВ: стабільно високий рівень С-РП (у пацієнтів без ПІВ рівень С-РП достовірно знижується протягом першого місяця) та достовірне зростання рівня ІЛ-1β (у пацієнтів без ПІВ рівень ІЛ-1β є стабільним протягом першого місяця).

Закономірності клінічного перебігу ПІВ в гострому періоді ГПМК, асоціюються з особливостями динаміки маркерів системного запалення в сироватці крові: у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу рівень С-РП достовірно знижується через 6 місяців після ГПМК (у пацієнтів з ПІВ «раннього» типу рівень С-РП достовірно знижується через 3 місяця після ГПМК), рівень ІЛ-1β достовірно збільшується через 1 місяць, з поверненням до початкових значень через 3 місяця після ГПМК (у пацієнтів з ПІВ «раннього» типу рівень ІЛ-1β є статистично незмінним).

На рис. 7.1 схематично відображені траєкторії змін концентрації С-РП сироватки крові у пацієнтів без ПІВ, у пацієнтів з «раннім» та «персистуючим» типом ПІВ протягом перших місяців після ГПМК.

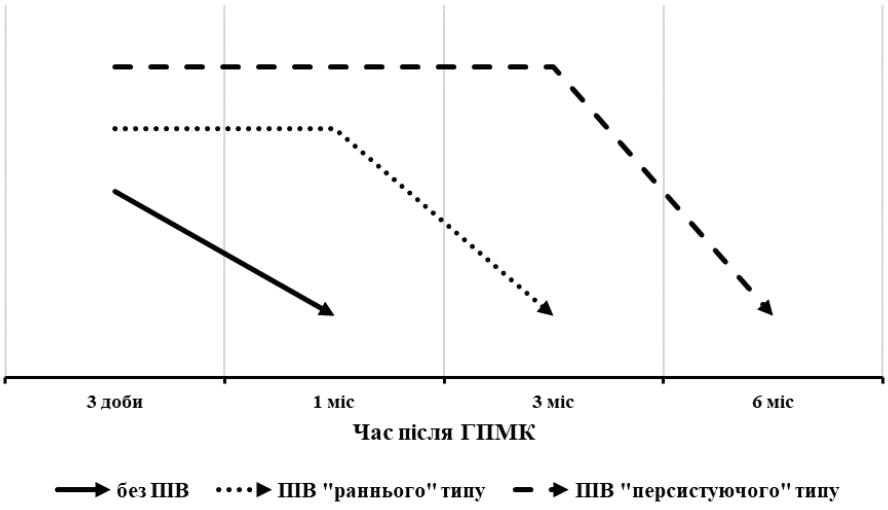


Рис. 7.1. Траєкторії змін показників С-РП крові, залежно від типу ПІВ

На рис. 7.2 схематично показані траєкторії змін концентрації ІЛ-1β сироватки крові у пацієнтів без ПІВ, у пацієнтів з «раннім» та «персистуючим» типом ПІВ протягом перших місяців після ГПМК.

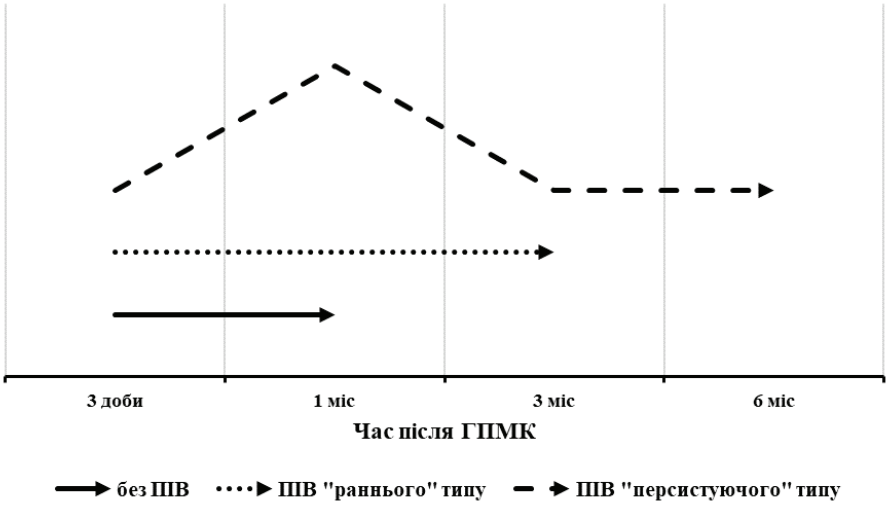


Рис. 7.2. Траєкторії змін показників ІЛ-1β крові, залежно від типу ПІВ

На момент першого діагностування ПІВ «пізнього» типу рівень С-РП крові пацієнтів є достовірно нижчим, ніж рівень С-РП у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу через 3 місяця після розвитку ГПМК.

Наявність G алелю 896A/G гену TLR-4 у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ГПМК асоціюється з достовірно підвищеним ризиком подальшої трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу.

Таким чином, закономірності клінічного перебігу ПІВ протягом перших місяців після ГПМК асоціюються з особливостями змін маркерів системного запалення та з особливостями генотипу 896A/G гену TLR-4.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у таких публікаціях і виступах:

1. [12] Дельва ІІ, 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.
2. [13] Дельва ІІ, 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.

РОЗДІЛ 8
ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ ОКРЕМИХ ТИПІВ ПІВ

8.1 Вплив прийому АСК на клінічний перебіг ПІВ та на показники системного запалення протягом перших трьох місяців після ішемічного інсульту і ТІА некардіоемболічного генезу

При формуванні групи з п’ятнадцяти пацієнтів, які приймали АСК в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців після ГПМК (група АСК 300 мг на добу), було досить складно залучити необхідну кількість пацієнтів, в яких би ПІВ одночасно фіксувалася за трьома шкалами втоми на момент включення пацієнтів в дослідження. Тому за основу бралась наявність у пацієнтів ПІВ за шкалою FAS та за СГВ MFI-20, що давало змогу вивчити інтенсивність компонентів ПІВ за відповідними субшкалами MFI-20.

Згідно наших досліджень, природний перебіг ПІВ протягом перших трьох місяців після ГПМК характеризується суттєвими змінами її інтенсивності. Тому ми проводили аналіз змін інтенсивності ПІВ в групі АСК 300 мг методом порівняння з контрольною групою пацієнтів.

В якості контрольної групи, серед пацієнтів, яким проводилося дослідження маркерів системного запалення в гострому періоді ГПМК, було відібрано 24 пацієнти з ішемічним інсультом та з ТІА некардіоемболічного генезу, які мали ПІВ, за шкалою FAS та СГВ MFI-20, на момент їх включення в дослідження. Пацієнти контрольної групи приймали АСК згідно „Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)” [284] – відразу після виключення геморагічного інсульту за допомогою нейровізуалізації, але не пізніше сорока восьми годин від початку захворювання, була призначена АСК в

дозі 300 мг на добу протягом двох тижнів, після чого пацієнти приймали АСК в дозі 75-100 мг на добу протягом всього наступного періоду спостереження;

В табл. 8.1 відображені основні характеристики пацієнтів, на момент включення їх в дослідження.

Таблиця 8.1

Характеристики пацієнтів

Характеристики		Група пацієнтів	
		контрольна	АСК 300 мг на добу
середній вік (роки), Me (Q1-Q3)		68,5 (49,5-73,5)	64,0 (58,0-72,0)
Стать	чоловіки, n (%)	9 (38%)	6 (40%)
	жінки, n (%)	15 (62%)	9 (60%)
тип ГПМК	ішемічний інсульт, n (%)	22 (92%)	12 (80%)
	ТІА, n (%)	2 (8%)	3 (20%)
Шкала NIHSS (бали), Me (Q1-Q3)		4,0 (2,3-9,5)	6,0 (3,0-8,0)
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS), n (%)		5 (21%)	6 (40%)
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS), n (%)		7 (29%)	5 (33%)
ЛКР (за шкалою МоСА), n (%)		10 (42%)	7 (47%)
кількісні показники стаціонарної фармакотерапії, Me (Q1-Q3)		7,0 (6,0-7,8)	6,5 (4,0-7,8)
постінсультні пневмонії, n (%)		2 (8%)	2 (13%)
інфекції сечовивідних шляхів, n (%)		1 (4%)	2 (13%)
ПТГ, n (%)		7 (29%)	5 (33%)

Як видно з табл. 8.1, групи пацієнтів були співставні за основними характеристиками.

Таблиця 8.2

Інтенсивність ПІВ при прийомі АСК, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Шкала втоми					
	СГВ MFI-20		FAS		FSS	
	контрольна група	АСК 300 мг на добу	контрольна група	АСК 300 мг на добу	контрольна група	АСК 300 мг на добу
3 доби	14,5 (13,0-16,3)	15,0 (13,0-16,0)	34,0 (27,8-44,0)	41,0 (37,0-45,0)	5,9 (4,6-6,9)	5,7 (4,7-6,5)
1 місяць	14,0 (12,0-15,0)	14,0 (12,5-15,0)	39,0 (29,5-41,5)	36,0 (35,0-40,0)	5,6 (4,8-6,2)	5,5 (4,8-5,7)
3 місяці	14,0 (13,0-15,0)	12,0 (12,0-13,0)*	29,0 (26,0-34,8)	32,5 (30,5-35,0)	5,3 (4,3-5,8)	5,0 (4,3-5,5)

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з контрольною групою, в ідентичний термін після ГПМК

Як видно з табл. 8.2, через 3 місяці прийому АСК в дозі 300 мг на добу інтенсивність ПІВ, згідно СГВ MFI-20, є достовірно нижчою, порівняно з контрольною групою пацієнтів.

Таблиця 8.3

Інтенсивність компонентів ПІВ, згідно субшкал MFI-20, при прийомі АСК, Me (Q1-Q3)

Компонент ПІВ	Група пацієнтів	Термін після ГПМК		
		3 доби	1 місяць	3 місяці
фізичний	контрольна	14,5 (11,8-17,0)	14,0 (13,0-15,0)	12,0 (9,0-13,0)

Продовження таблиці 8.3

	АСК 300 мг на добу	15,0 (14,0-16,0)	15,0 (12,5-15,5)	8,0 (7,0-8,0)*
психічний	контрольна	13,0 (11,0-14,0)	11,0 (10,0-12,0)	10,0 (8,0-13,0)
	АСК 300 мг на добу	13,0 (12,5-14,0)	12,0 (10,5-13,5)	6,0 (5,0-8,0)*
мотиваційний	контрольна	11,5 (10,0-14,3)	13,0 (11,0-15,0)	10,0 (8,0-11,0)
	АСК 300 мг на добу	13,0 (10,5-15,0)	13,0 (8,5-15,5)	11,0 (9,0-14,0)
знижена активність	контрольна	14,0 (12,0-16,0)	14,0 (13,0-15,0)	11,0 (9,0-14,0)
	АСК 300 мг на добу	15,0 (14,0-16,5)	13,0 (12,5-15,0)	7,0 (6,0-9,0)*

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з контрольною групою, в ідентичний термін після ГПМК

Як показує табл. 8.3, тримісячний прийом АСК в дозі 300 мг на добу характеризується достовірним зниженням інтенсивності фізичного компоненту втоми (згідно СФВ MFI-20), психічного компоненту втоми (згідно СПВ MFI-20) та зниженої активності (згідно СЗА MFI-20), порівняно з контрольною групою пацієнтів.

Наступним етапом дослідження було визначення впливу АСК в різних добових дозах на стан маркерів системного запалення.

Таблиця 8.4

Концентрація С-РП в сироватці крові (мг/мл) у пацієнтів з ПІВ при прийомі АСК, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Група пацієнтів	
	контрольна	АСК 300 мг на добу

Продовження таблиці 8.4

3 доби	28,8 (27,1-29,9)	28,5 (21,3-30,4)
1 місяць	30,3 (26,0-32,5)	9,9 (6,7-22,2)*
3 місяця	24,0 (15,4-29,8)	13,7 (8,7-23,4)*

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з контрольною групою в ідентичний термін після ГПМК

Як демонструє табл. 8.4, прийом АСК в дозі 300 мг на добу асоціюється з достовірним зниженням рівня С-РП сироватки крові, порівняно з контрольною групою пацієнтів, через 1 місяць та через 3 місяці після ГПМК.

Таблиця 8.5

Концентрація ІЛ-1β в сироватці крові (мг/мл) у пацієнтів з ПІВ при прийомі АСК, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Група пацієнтів	
	контрольна	АСК 300 мг на добу
3 доби	18,5 (17,0-19,3)	17,0 (17,0-21,0)
1 місяць	23,5 (20,8-26,0)	18,0 (17,5-20,5)*
3 місяця	18,5 (15,0-22,3)	17,0 (15,0-21,5)

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з контрольною групою в ідентичний термін після ГПМК

Табл. 8.5 демонструє достовірно більш низький рівень ІЛ-1β в сироватці крові через 1 місяць після ГПМК в групі АСК 300 мг на добу, порівняно з контрольною групою пацієнтів (АСК в добовій дозі 300 мг нівелює характерний для пацієнтів з ПІВ підйом ІЛ-1β в крові через 1 місяць після ГПМК).

Таблиця 8.6

Концентрація ІЛ-6 в сироватці крові (мг/мл) у пацієнтів з ПІВ при прийомі АСК, Me (Q1-Q3)

Термін після ГПМК	Група пацієнтів	
	контрольна	АСК 300 мг на добу
3 доби	13,5 (6,0-17,5)	13,9 (9,5-17,9)

Продовження таблиці 8.6

1 місяць	12,8 (12,0-14,2)	12,0 (10,5-13,3)*
3 місяця	12,1 (11,2-13,6)	13,1 (12,3-13,7)

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно U-критерію Манна-Уітні, порівняно з контрольною групою в ідентичний термін після ГПМК

Табл. 8.6 демонструє достовірне зниження рівнів ІЛ-6 в крові через 1 місяць після ГПМК в групі прийому АСК в дозі 300 мг на добу, порівняно з контрольною групою пацієнтів.

8.2 Вплив прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти на клінічний перебіг ПІВ «персистуючого» та «пізнього» типу

При формуванні груп пацієнтів з «персистуючим» та «пізнім» типами ПІВ, з метою вивчення змін інтенсивності компонентів ПІВ при прийомі гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти, за основу бралась наявність ПІВ за СГВ MFI-20.

Так як «персистуючий» та «пізній» типи ПІВ, згідно наших досліджень, не мають суттєвих змін інтенсивності в часі, при вивченні ефектів гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти проводилося внутрішньогрупове порівняння інтенсивності ПІВ під час окремих спостережень.

8.2.1 Вплив прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти на клінічний перебіг ПІВ «персистуючого» типу

Групу пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу склали 15 пацієнтів, які через 3 місяця після ГПМК розпочали прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти всередину в дозі 250 мг тричі на добу (ранок-обід-вечір) протягом наступних шести тижнів.

В табл. 8.7 відображені основні характеристики пацієнтів з «персистуючим» типом ПІВ (на момент початку прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти).

Таблиця 8.7

Характеристики пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу

Характеристики		Значення
середній вік (роки), Me (Q1-Q3)		55,0 (52,0-59,0)
тип ГПМК	ішемічний інсульт, n (%)	11 (73%)
	геморагічний інсульт, n (%)	3 (20%)
	ТІА, n (%)	1 (7%)
Стать	чоловіки, n (%)	8 (53%)
	жінки, n (%)	7 (47%)
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS), n (%)		5 (33%)
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS), n (%)		6 (40%)
ЛКР (за шкалою МоСА), n (%)		10 (67%)
МШР, бали	0, n (%)	4 (27%)
	1, n (%)	4 (27%)
	2, n (%)	4 (27%)
	3, n (%)	3 (20%)

Як видно з табл. 8.7, група пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу, які приймали гідрохлорид амінофенилмасляної кислоти, була співставна, за основними характеристиками, з усім загалом пацієнтів в нашому дослідженні, які мали ПІВ «персистуючого» типу.

Таблиця 8.8

Інтенсивність ПІВ «персистуючого» типу при прийомі гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти, Me (Q1-Q3)

Шкала Втоми	Термін від початку прийому препарату		
	за 1-3 доби	через 6 тижнів	через 3 місяця
СГВ MFI-20	13,0 (12,5-14,0)	13,0 (13,0-14,0)	13,5 (12,8-14,0)
FAS	32,0 (26,0-35,8)	33,0 (26,5-37,3)	35,0 (29,0-38,0)
FSS	4,7 (4,2-5,0)	4,5 (4,2-4,8)	4,5 (4,2-4,8)

Табл. 8.8 демонструє відсутність будь-яких достовірних внутрішньогрупових відмінностей, згідно критерію Фрідмана, показників інтенсивності «персистуючого» типу ПІВ, за трьома шкалами втоми, як на момент закінчення прийому препарату, так і через наступних 6 тижнів.

Таблиця 8.9

Інтенсивність компонентів ПІВ «персистуючого» типу, за субшкалами MFI-20, при прийомі гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти, Me (Q1-Q3)

Компонент втоми	Термін від початку прийому препарату		
	за 1-3 доби	через 6 тижнів	через 3 місяця
фізичний	12,0 (8,0-12,5)	12,0 (7,0-14,0)	12,5 (8,8-13,0)
психічний	10,0 (7,0-12,0)	12,0 (9,0-14,0)	11,0 (8,0-13,0)
мотиваційний	12,0 (8,5-13,0)	9,0 (8,0-12,0)	9,5 (8,0-13,3)
знижена активність	12,0 (7,0-13,0)	12,0 (8,0-13,0)	12,0 (8,0-13,0)

Табл. 8.9 показує відсутність будь-яких достовірних внутршньогрупових відмінностей, згідно критерію Фрідмана, показників інтенсивності усіх компонентів «персистуючого» типу ПІВ, за відповідними субшкалами СГВ MFI-20, як на момент закінчення прийому препарату, так і через наступних 6 тижнів.

Таблиця 8.10

Частота психо-емоційних та когнітивних розладів у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу при прийомі гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти, n (%)

Параметри	Термін від початку прийому препарату		
	за 1-3 доби	через 6 тижнів	через 3 місяця
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	5 (33%)	4 (29%)	4 (31%)
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	6 (40%)	6 (43%)	6 (46%)

Продовження таблиці 8.10

апатичні розлади (за шкалою Starkstein)	3 (20%)	2 (14%)	3 (23%)
ЛКР (за шкалою МоСА)	10 (67%)	9 (64%)	9 (69%)

Табл. 8.10 свідчить, що шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти не асоціюється з будь-якими достовірними відмінностями, згідно точного критерію Фішера, у показниках частоти психо-емоційних та когнітивних розладів, як на момент закінчення прийому препарату, так і через наступних 6 тижнів.

8.2.2 Вплив прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти на клінічний перебіг ПІВ «пізнього» типу

Пацієнти з ПІВ «пізнього» типу розпочинали прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти з моменту першого діагностування ПІВ (12 пацієнтів – через 3 місяця, 2 пацієнти – через 6 місяців після ГПМК). Пацієнти приймали препарат всередину в дозі 250 мг тричі на добу (ранок-обід-вечір) протягом наступних шести тижнів.

В табл. 8.11 відображені основні характеристики пацієнтів з «пізнім» типом ПІВ (на момент її першого діагностування).

Таблиця 8.11

Характеристики пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу

Характеристики		Значення
середній вік (роки), Me (Q1-Q3)		59,5 (53,0-63,3)
тип ГПМК	ішемічний інсульт, n (%)	14 (100%)
Стать	чоловіки, n (%)	4 (29%)
	жінки, n (%)	10 (71%)
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS), n (%)		11 (79%)
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS), n (%)		12 (86%)
ЛКР (за шкалою МоСА), n (%)		4 (29%)

Продовження таблиці 8.11

МШР, бали	0, n (%)	4 (29%)
	1, n (%)	5 (36%)
	2, n (%)	4 (29%)
	3, n (%)	1 (7%)

Як видно з табл. 8.11 група пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу, які приймали гідрохлорид амінофенилмасляної кислоти, була співставна, за основними характеристиками, з усім загалом пацієнтів в нашому дослідженні, які мали ПІВ «пізнього» типу.

Таблиця 8.12

Інтенсивність ПІВ «пізнього» типу при прийомі гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти, Me (Q1-Q3)

Шкала Втоми	Термін від початку прийому препарату		
	за 1-3 доби	через 6 тижнів	через 3 місяця
СГВ MFI-20	13,5 (13,0-15,0)	12,0 (12,0-12,0)	14,0 (13,0-15,0)
FAS	31,0 (28,0-33,0)	29,0 (26,5-32,8)	30,0 (26,0-32,0)
FSS	5,9 (5,5-6,8)	4,8 (4,7-5,1)	5,1 (4,4-6,0)

При аналізі, за допомогою критерію Фрідмана, внутрішньогрупових відмінностей у показниках інтенсивності ПІВ при окремих спостереженнях (табл. 8.12) виявлено статистично достовірну неоднорідність даних, згідно СГВ MFI-20.

Для виявлення відмінностей в показниках інтенсивності ПІВ, за СГВ MFI-20, між окремими спостереженнями був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 8.13

Значення критерію Данна при попарному порівнянні інтенсивності «пізнього» типу ПІВ, за СГВ MFI-20, при прийомі гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти

Термін від початку прийому препарату	Термін від початку прийому препарату	
	6 тижнів	3 місяця

Продовження таблиці 8.13

за 1-3 доби	2,5*	-0,1
6 тижнів	-	-2,5*

Примітка: * – достовірні відмінності (p<0,05) згідно критерію Данна

Як видно з табл. 8.13, шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти асоціюється з достовірним зниженням інтенсивності ПІВ, згідно СГВ MFI-20, з наступним поверненням до початкових значень через 6 тижнів після закінчення прийому препарату.

Таблиця 8.14

Інтенсивність компонентів ПІВ «пізнього типу», згідно субшкал MFI-20, при прийомі гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти, Me (Q1-Q3)

Компонент втоми	Термін від початку прийому препарату		
	за 1-3 доби	через 6 тижнів	через 3 місяця
фізичний	9,0 (6,0-13,0)	10,0 (6,0-13,0)	8,0 (6,0-11,0)
психічний	8,5 (6,3-13,0)	5,0 (5,0-6,0)	7,0 (7,0-10,0)
мотиваційний	9,0 (8,3-12,8)	7,0 (5,0-7,0)	9,0 (7,0-12,0)
знижена активність	8,5 (7,0-11,8)	9,0 (8,0-12,0)	9,0 (7,0-11,0)

При аналізі, за допомогою критерію Фрідмана, внутрішньогрупових відмінностей в інтенсивності компонентів ПІВ при окремих спостереженнях (табл. 8.14) виявлено статистично достовірні неоднорідності у значеннях психічного і мотиваційного компонентів.

Для виявлення відмінностей в показниках інтенсивності психічного компоненту ПІВ, за СПВ MFI-20, між окремими спостереженнями був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 8.15

Значення критерію Данна при попарному порівнянні інтенсивності психічного компоненту ПІВ «пізнього» типу, за СПВ MFI-20, при прийомі гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти

Термін від початку прийому препарату	Термін від початку прийому препарату	
	6 тижнів	3 місяця
за 1-3 доби	2,6*	0,7
6 тижнів	-	-2,0

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як показує табл. 8.15, шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти асоціюється з достовірним зниженням інтенсивності психічного компоненту ПІВ, згідно СПВ MFI-20. Але, через 6 тижнів після закінчення прийому препарату показники інтенсивності психічного компоненту ПІВ втрачають свою достовірність, порівняно з першим спостереженням та повертаються до початкових значень.

Для виявлення відмінностей в показниках інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ, за СМВ MFI-20, між окремими спостереженнями був застосований критерій Данна (критичне значення – 2,39).

Таблиця 8.16

Значення критерію Данна при попарному порівнянні інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ «пізнього» типу, за СМВ MFI-20, при прийомі гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти

Термін від початку прийому препарату	Термін від початку прийому препарату	
	6 тижнів	3 місяця
за 1-3 доби	2,6*	0,3
6 тижнів	-	-2,3

Примітка: * – достовірні відмінності ($p<0,05$) згідно критерію Данна

Як показує табл. 8.16, шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти асоціюється з достовірним зниженням інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ, згідно СМВ MFI-20. Але, цей феномен також має транзиторний характер та нівелюється через 6 тижнів після закінчення прийому препарату.

Таблиця 8.17

Частота психо-емоційних та когнітивних розладів у пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу при прийомі гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти, n (%)

Параметри	Термін від початку прийому препарату		
	за 1-3 доби	через 6 тижнів	через 3 місяця
субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS)	11 (79%)	9 (64%)	8 (62%)
субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS)	12 (86%)	5 (36%)*	6 (46%)*
апатичні розлади (за шкалою Starkstein)	1 (7%)	2 (14%)	2 (15%)
ЛКР (за шкалою МоСА)	4 (29%)	4 (29%)	4 (31%)

Примітка: * – достовірна відмінність ($p<0,05$) згідно точного критерію Фішера, в порівнянні з першим спостереженням

Табл. 8.17 демонструє, що шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти асоціюється з достовірним зменшенням частоти субклінічних тривожних розладів (згідно шкали HADS) у пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу як на момент закінчення прийому препарату, так і через наступних 6 тижнів.

8.3 Висновки розділу 8

Прийом АСК в добовій дозі 300 мг пацієнтами з ПІВ протягом трьох місяців після ішемічного інсульту та ТІА некардіоемболічного генезу асоціюється з

певними змінами в клінічному перебігу ПІВ (з достовірним зниженням інтенсивності ПІВ, згідно СГВ MFI-20, з достовірним зниженням інтенсивності фізичного, психічного компонентів ПІВ та зниженої активності, згідно відповідних субшкал MFI-20, через 3 місяця після ГПМК) та з певними закономірностями динаміки маркерів системного запалення (з достовірним зниженням рівня С-РП крові через 1 і 3 місяця та з достовірним зниженням рівнів ІЛ-1β і ІЛ-6 крові через 1 місяць після ГПМК).

Шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в дозі 750 мг на добу пацієнтами, які мають ПІВ «персистуючого» типу, не асоціюється з будь-якими достовірними змінами інтенсивності ПІВ та інтенсивності окремих її компонентів, а також характеристик психо-емоційнійного та когнітивного статусів.

Шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в дозі 750 мг на добу пацієнтами, які мають ПІВ «пізнього» типу, асоціюється з достовірним зниженням інтенсивності ПІВ (згідно СГВ MFI-20), з достовірним зниженням інтенсивності психічного та мотиваційного компонентів ПІВ (згідно відповідних субшкал MFI-20), з достовірним зниженням кількості випадків субклінічних тривожних розладів (згідно шкали HADS). Однак, через 6 тижнів після припинення прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти пацієнтами з ПІВ «пізнього» типу усі вищенаведені зміни, за виключенням зниженої частоти субклінічних тривожних розладів, втрачають свою достовірність, порівняно з першим спостереженням та повертаються до початкових значень.

Таким чином доведено, що фармакологічна корекція ПІВ повинна бути диференційованою, залежно від термінів виникнення ПІВ після ГПМК.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у таких публікаціях і виступах:

1. [95] 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.
2. [11] Дельва І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми. Прикарпатський Вісник НТШ Плюс. 2019;5(57):119-27.
3. [18] Дельва І. Спосіб лікування постінсультної втоми в гострому періоді ішемічних інсультів та транзиторних ішемічних атак некардіоемболічного генезу. Патент України № 139208. 2019 Груд 26.
4. [19] Дельва І. Спосіб лікування постінсультної втоми, що вперше виникла у відновному періоді ішемічних інсультів. Патент України № 139210. 2019 Груд 26.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Передусім, необхідно наголосити, що нами вперше визначена частота ПІВ в популяції жителів України. Частоти ПІВ, згідно СГВ MFI-20, становить від 24,2% (1 тиждень після ГПМК) до 30,7% (3 місяця після ГПМК), згідно шкали FAS – від 24,6% (1 тиждень після ГПМК) до 33,9% (3 місяця після ГПМК), згідно шкали FSS – від 26,1% (1 місяць після ГПМК) до 36,3% (12 місяців після ГПМК). Частота ПІВ у здорових осіб, згідно різних шкал втоми, складає від 11,4% до 12,5%. Таким чином, згідно отриманих нами даних, частота ПІВ, за трьома шкалами втоми, під час любого спостереження протягом дворічного періоду в 2-3 рази перевищує відповідні показники у здорових осіб.

Отримані нами показники частоти ПІВ протягом перших двох років після ГПМК, порівняно з результатами інших подібних досліджень (розділ 1), знаходяться або на нижній межі значень, або взагалі є нижчими під час окремих спостережень (через 1, 15 та 24 місяця після ГПМК). Порівняно низькі показники частоти ПІВ в нашій роботі можуть бути наслідком досить суворих критеріїв включення пацієнтів в дослідження (з метою максимально можливого усунення випадків «вторинної» втоми іншої етіології), наслідком включення в дослідження пацієнтів з ТІА та можливо, в деякій мірі – культурологічними і соціально-економічними відмінностями популяцій, що досліджувалися (за даними Skapinakis S. зі співавторами, розповсюдженість втоми різних популяцій суттєво відрізняється) [280].

Для отримання справжніх показників частоти ПІВ необхідно проводити дослідження усієї популяції пацієнтів з ГПМК, без будь-яких виключень, за певний період часу. Але стовідсоткове обстеження усіх пацієнтів з ГПМК є неможливим, як з об’єктивних причин – не можливо провести анкетування пацієнтів з афазіями, з вогнищевими порушеннями вищих кіркових функцій, з когнітивними розладами, з вираженим функціональним дефектом (що, у

підсумку, веде до ефекту «здорових добровольців»), так і з суб'єктивних причин – досить велика частка пацієнтів та їх родичів з різних міркувань відмовляється від проведення анкетування.

Нами виявлена достовірна позитивна динаміка показників частоти ПІВ (згідно трьох шкал втоми) протягом першого року після ГПМК, в основі якої лежить достовірне збільшення кількості випадків ПІВ у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультами, у пацієнтів з ТІА показники частоти ПІВ є статистично незмінними. Протягом другого року після ГПМК жодних достовірних змін у показниках частоти ПІВ не зафіксовано.

Аналіз динаміки структури розподілу випадків появи та зникнення ПІВ виявив, що в часовому проміжку між першим та третім місяцями після ГПМК відбувається достовірне переважання (в 2-3 рази) кількості появи нових випадків ПІВ над кількістю випадків її розрішення, а в проміжку між третім та шостим місяцями після ГПМК спостерігаються різнонаправлені зміни, залежно від шкали втоми: достовірне переважання кількості випадків зникнення ПІВ над кількістю випадків її появи (за шкалою FAS) та достовірне переважання кількості випадків появи ПІВ над кількістю випадків її розрішення (за шкалою FSS). Достовірне збільшення показників частоти ПІВ, згідно шкали FSS, між третім та шостим місяцями після ГПМК, скоріш за все, пояснюється тим, що шкала FSS переважно відображає вплив ПІВ на якість життя пацієнтів та на їх щоденну активність. Ймовірно, при намаганні пацієнтів повернутися в повному обсязі до повноцінного професійного та соціального життя (що відбувається, в більшості випадків, саме в проміжку між третім та шостим місяцями після ГПМК) найбільш істотно проявляється негативний вплив ПІВ на різноманітні аспекти якості життя пацієнтів.

Дані літератури вказують на досить суперечливі траєкторії показників частоти ПІВ в часі. В частині досліджень виявлено зниження частоти ПІВ з часом [75, 109, 267, 278, 279], в інших дослідженнях – частота ПІВ була стабільною [234, 284], а ще в деяких дослідженнях – частота ПІВ, навпаки, – зростала [253,

268, 312]. Однак, результати вище наведених робіт порівнювати з нашими даними досить важко з методологічної точки зору. В усіх вказаних дослідженнях, за виключенням роботи Christensen D. зі співавторами [75], проміжок часу між спостереженнями був довшим за 3 місяця, що не давало дослідникам змоги виявити, в який саме період відбуваються найсуттєвіші зміни частоти ПІВ. З іншого боку, тільки в одному дослідженні вивчалися зміни частоти ПІВ протягом перших трьох місяців [75] та в трьох дослідженнях – зміни частоти ПІВ протягом перших шести місяців після ГПМК [109, 268, 278] – саме в ті періоди часу, коли, за нашими даними, відбуваються найістотніші зміни частоти ПІВ. Таким чином, завдяки особливостям дизайну нашого дослідження (період між спостереженнями – 3 місяця) був точно встановлений проміжок часу, коли саме відбувається достовірна динаміка показників частоти ПІВ в часі.

Згідно отриманих нами даних, частота ПІВ у пацієнтів з ТІА наближається до показників частоти втоми у здорових осіб, в той час як за даними літератури у пацієнтів з ТІА частоти ПІВ є значно вищою, порівняно із частотою втоми в загальній популяції [142]. Можливо, отриманий нами результат є наслідком використання досить жорстких критеріїв включення в дослідження (з метою зменшення питомої частки випадків втоми іншого походження), а можливо, і з особливостями розповсюдженості втоми в української популяції.

У пацієнтів з ТІА частота ПІВ, згідно трьох шкал втоми, є достовірно нижчою, ніж у пацієнтів з ішемічним інсультом, починаючи з тримісячного спостереження (саме відтоді, коли у пацієнтів з ішемічним інсультом збільшується частота ПІВ) і далі в більшості з наступних спостережень. У пацієнтів з ТІА частота ПІВ, згідно трьох шкал втоми, є достовірно нижчою, ніж у пацієнтів з геморагічним інсультом через 1 місяць після ГПМК та під час наступних спостережень протягом першого року. За даними Winward C. зі співавторами, розповсюдженість ПІВ у пацієнтів з ТІА є нижчою, порівняно з пацієнтами з ішемічним інсультом, навіть при відсутності постінсультного функціонального дефекту, і ця відмінність залишалася на достовірному рівні

після врахування депресивних і тривожних розладів, лабораторних показників та особливостей фармакотерапії [334]. Можливо, вищі показники ПІВ при інсультах, порівняно з ТІА, опосередковуються саме центральними механізмами (як правило, більшим об'ємом ураження мозкової речовини), а можливо і іншими чинниками – постінсультними ускладненнями, постінсультним функціональним дефектом, когнітивними порушеннями (ризик виникнення та ступінь вираженості останніх є значно вищими у пацієнтів з інсультами, ніж у пацієнтів з ТІА [21]) тощо.

На відміну від перебігу ПІВ після інсультів, динаміка показників частоти ПІВ після ТІА протягом першого року немає достовірних відмінностей між окремими спостереженнями. До теперішнього часу немає робіт, в яких би проводився проспективний аналіз розповсюдженості ПІВ після ТІА. Можливо, траєкторія клінічного перебігу ПІВ дещо залежить від ступеня пошкодження тканини мозку або, можливо, вона також обумовлюється наявністю та ступенем вираженості супутніх патологічних станів і ускладнень ГПМК.

Інтенсивність ПІВ, згідно СГВ MFI-20, була достовірно вища через 1 тиждень, через 1, 12, 15 та 18 місяців після ГПМК, порівняно зі здоровими особами, і в основі цього феномену лежали достовірні відмінності саме у пацієнтів з інсультами. Інтенсивність ПІВ, згідно шкали FAS, була достовірно вищою через 1 тиждень та через 1 місяць після ГПМК, порівняно з інтенсивністю показників втоми у здорових осіб (за рахунок підвищення інтенсивності ПІВ у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультами). Натомість, інтенсивність ПІВ, згідно шкали FSS, достовірно не відрізнялася від інтенсивності втоми у здорових осіб протягом усього дворічного періоду.

При наявності ПІВ за СГВ MFI-20, інтенсивність її компонентів, згідно відповідних субшкал MFI-20, як у пацієнтів з ГПМК, так і у пацієнтів з інсультами, достовірно відрізнялася від інтенсивності відповідних компонентів втоми у здорових осіб: психічного та мотиваційного компонентів – під час першого спостереження (1 тиждень), зниженої активності – протягом першого

місяця (1 тиждень, 1 місяць), а фізичного компоненту ПІВ – протягом перших трьох місяців (1 тиждень, 1 та 3 місяці) після ГПМК.

Загалом зміни інтенсивності ПІВ протягом дворічного періоду спостереження мають хвилеподібний характер, досить подібний для різних шкал втоми. Порівняно з початковими значеннями, інтенсивність ПІВ достовірно знижувалася через 3 місяця після ГПМК і, в залежності від шкали втоми, продовжувала бути на достовірно низькому рівні декілька наступних спостережень в межах першого року. Повторний епізод достовірно зниженої інтенсивності ПІВ припадав на четверте півріччя. Основою даних закономірностей були саме зміни інтенсивності ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом, що мали більш-менш подібну траєкторію в часі, незалежно від шкали втоми.

В літературі існують досить обмежені та суперечливі дані щодо динаміки показників інтенсивності ПІВ в часі: в деяких дослідженнях вказується на її збільшення [109, 145, 268], в деяких – на її зменшення [75, 279], в деяких – на незмінність показників інтенсивності ПІВ [230]. В дослідженнях, де інтенсивність ПІВ визначалась більше двох разів, вона або неухильно зменшувалась (часові точки: 10 діб, 1 та 2 роки після інсульту) [75] або мала складну траєкторію (через 6 місяців після інсульту інтенсивність ПІВ достовірно зменшувалась, в порівнянні з першим постінсультним місяцем і залишалася незмінною під час дванадцятимісячного спостереження) [109].

Знайдені нами хвилеподібні зміни інтенсивності ПІВ, скоріш за все, є результатом використання порівняно дрібного (тримісячного) часового кроку між спостереженнями, що дозволило детально розкрити особливості змін інтенсивності ПІВ в часі.

При умові відсутності ПІВ (значення СГВ MFI-20, шкал FAS та FSS менше порогових для діагностики втоми), нами не зафіксовано будь-яких достовірних змін інтенсивності показників трьох шкал втоми як у пацієнтів з ГПМК, так і у пацієнтів з ішемічним, геморагічним інсультами та ТІА протягом усього періоду

спостереження. Тобто, закономірності змін інтенсивності ПІВ в часі є характерними саме для ПІВ, як для самостійного патологічного феномену, а не для значень шкал втоми.

Нами виявлені закономірності змін інтенсивності в часі окремих компонентів ПІВ за субшкалами шкали MFI-20, при наявності ПІВ згідно СГВ MFI-20.

У пацієнтів з ГПМК відбувається двоетапне достовірне зниження інтенсивності фізичного компоненту ПІВ, згідно СФВ MFI-20: через 1 місяць після ГПМК (порівняно з початковими значеннями) та через 3 місяця після ГПМК (порівняно зі значеннями під час одномісячного спостереження). В основі двоетапного зниження інтенсивності фізичного компоненту ПІВ лежать його зміни у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультом (у пацієнтів з ТІА інтенсивність фізичного компоненту ПІВ є статистично незмінною в часі). Фізичний компонент ПІВ, згідно СФВ MFI-20 - це відчуття фізичної втомлюваності, яке в основному визначається обмеженням фізичних можливостей пацієнта. Ймовірно, з часом, завдяки відновним та компенсаторним процесам, пацієнт певним чином пристосовується до умов обмеженого постінсультного функціонального стану, що, відповідно, супроводжується деяким зменшенням фізичного компоненту втоми.

Зміни інтенсивності психічного компоненту ПІВ у пацієнтів з ГПМК мали хвилеподібний характер, порівняно з початковим значенням: інтенсивність психічного компоненту ПІВ достовірно знижувалася під час тримісячного спостереження, залишалася стабільно низькою до кінця першого року, а потім знову достовірно зменшувалася протягом четвертого півріччя. Основою вище наведених змін інтенсивності психічного компоненту ПІВ у пацієнтів з ГПМК були саме його достовірні зміни у пацієнтів з ішемічним інсультом. Необхідно відмітити, що саме траєкторія змін інтенсивності психічного компоненту ПІВ найбільш тісно кореспондує з траєкторією змін глобальної ПІВ, згідно СГВ MFI-

20, що може опосередковано свідчити про високу питому вагу саме психічного компоненту втоми у структурі ПІВ.

Інтенсивність мотиваційного компоненту ПІВ, порівняно з початковим спостереженням, у пацієнтів з ГПМК достовірно знижувалася тільки протягом четвертого півріччя за рахунок достовірних змін інтенсивності мотиваційного компоненту ПІВ в часі у пацієнтів з ішемічним інсультом.

Інтенсивність зниженої активності у пацієнтів з ГПМК достовірно зменшувалася вже через 1 місяць, порівняно з початковими значеннями, і далі продовжувала бути на достовірно нижчих рівнях протягом усього наступного періоду спостереження. Крім того, починаючи з дев'ятимісячного спостереження, відбувалося додаткове епізодичне зменшення інтенсивності зниженої активності у вигляді достовірних відмінностей, порівняно з показниками одномісячного спостереження. Основою вище наведених змін інтенсивності зниженої активності після ГПМК також були достовірні зміни інтенсивності цього компоненту ПІВ саме у пацієнтів з ішемічним інсультом.

По аналогії з підпороговими для втоми значеннями шкал, у випадках відсутності ПІВ за СГВ MFI-20, не виявлено будь-яких достовірних закономірностей змін показників усіх субшкал шкали MFI-20 в часі протягом дворічного періоду.

ПІВ є неоднорідним явищем, залежно від часу виникнення після ГПМК та тривалості подальшого перебігу.

Таким чином, ПІВ як самостійний феномен, за характеристиками частоти та інтенсивності, відрізняється від втоми у здорових осіб. Більше того, ПІВ – не статичне явище, а динамічний процес, який має специфічні закономірності еволюції якісних і кількісних показників в часі.

Існують певні закономірності інтенсивності ПІВ та її компонентів на момент першого діагностування ПІВ, залежно від часу виникнення ПІВ після ГПМК. У випадках діагностування ПІВ (згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS) в перший тиждень після ГПМК, її інтенсивність була достовірно вищою, ніж

інтенсивність ПІВ, що вперше діагностувалася під час тримісячного спостереження. При діагностуванні ПІВ (згідно шкали FSS) в перший тиждень після ГПМК, її інтенсивність була достовірно вищою, ніж інтенсивність ПІВ, що вперше діагностувалася через 1, 3 та 6 місяців після ГПМК. У ПІВ, що діагностувалася протягом тижня після ГПМК (згідно СГВ MFI-20), інтенсивність її фізичного компоненту (за СФВ MFI-20), психічного компоненту (за СПВ MFI-20), мотиваційного компоненту (за СМВ MFI-20) та зниженої активності (за СЗА MFI-20) були достовірно вищими, ніж інтенсивність цих же компонентів у випадках першого діагностування ПІВ через 1 та через 3 місяця після ГПМК.

Також нами виявлені певні закономірності змін інтенсивності ПІВ та її компонентів в часі, залежно від термінів виникнення ПІВ після ГПМК. ПІВ, що вперше діагностується в перший тиждень після ГПМК (згідно трьох шкал втоми), в подальшому характеризується достовірним зниженням своєї інтенсивності – або під час тримісячного спостереження (згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS), або під час шестимісячного спостереження (згідно шкали FSS). ПІВ, що вперше діагностується під час одномісячного спостереження (за шкалою FAS), має достовірне зниження своєї інтенсивності через 3 місяця після ГПМК. У випадках діагностування ПІВ (згідно СГВ MFI-20) протягом тижня після ГПМК, інтенсивність її фізичного компоненту (за СФВ MFI-20), психічного компоненту (за СПВ MFI-20) та зниженої активності (за СЗА MFI-20) достовірно знижується під час тримісячного спостереження, а інтенсивність мотиваційного компоненту ПІВ (згідно СМВ MFI-20) є сталою величиною протягом дворічного періоду. ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК (згідно трьох шкал втоми) або через 6 місяців після ГПМК (згідно шкали FSS), при подальшому перебігу має статистично незмінні показники своєї інтенсивності. У ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК (згідно СГВ MFI-20), показники інтенсивності усіх компонентів (за субшкалами MFI-20) є статистично незмінними в часі.

При аналізі особливостей інтенсивності ПІВ, залежно від часу її діагностування, можна зробити певні узагальнення. ПІВ, що діагностується в перший тиждень після ГПМК, характеризується достовірно вищою інтенсивністю, ніж ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяця після ГПМК або пізніше. ПІВ, що виникає протягом першого тижня після ГПМК, під час тримісячного спостереження достовірно зменшує свою інтенсивність і продовжує мати достовірно нижчі показники інтенсивності увесь наступний період спостереження. ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК або пізніше, в подальшому має стабільні показники своєї інтенсивності.

Характерні особливості показників інтенсивності ПІВ, залежно від часу її виникнення, дають змогу розглядати ПІВ як неоднорідне явище. У підсумку, виходячи з вищенаведених закономірностей змін показників інтенсивності ПІВ, а також із закономірностей змін показників частоти ПІВ (більшість випадків ПІВ з відомим строком існування розрішуються саме в перші 3 місяця після ГПМК), умовно можна виділити певні «часові» типи ПІВ, що мають свої відмінні клінічні характеристики, залежно від термінів виникнення після ГПМК 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 зникає, то під час тримісячного спостереження вона втрачає свою інтенсивність та інтенсивність більшості зі своїх компонентів і трансформується в ПІВ «персистуючого» типу). Факт достовірного зменшення інтенсивності ПІВ та її компонентів через 3 місяця після ГПМК може бути непрямим підтвердженням того, що саме в проміжку між першим та третім місяцями відбуваються певні зміни в характері ПІВ, і ПІВ набуває іншої якості.

ПІВ «пізнього» типу – вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК або пізніше. Інтенсивність «пізньої» ПІВ та її компонентів є достовірно нижчими,

ніж інтенсивність «ранньої» ПІВ та її відповідних компонентів. Інтенсивність як самої «пізньої» ПІВ, так і всіх її компонентів є статистично незмінними в часі.

Незалежно від шкали втоми, спостерігається більш-менш подібне співвідношення окремих типів ПІВ: ПІВ «раннього» типу – 15-20%, ПІВ «персистуючого» типу – 50-60%, ПІВ «пізнього» типу – 25-30%. Тобто, в більшості випадків (біля 75%), ПІВ «раннього» типу з часом трансформується в ПІВ «персистуючого» типу.

Клінічна гетерогенність ПІВ залежно від термінів її виникнення після ГПМК, вимагає вивчення етіопатогенетичних основ окремих типів ПІВ для розробки ефективних методів їх корекції. Відносно велика питома частка ПІВ «пізнього» типу обумовлює необхідність того, що пацієнти без ПІВ, на момент виписки зі стаціонару, та їх родичі повинні бути ознайомленні з відносно високим ризиком (біля 10%) появи ПІВ протягом наступних декількох місяців.

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, піреκсія в постінсультному періоді, важкість ГПМК, повторні ГПМК, ураження правої /лівої гемісфери мозку, підтип ішемічного інсульту, уражений церебральний артеріальний басейн, біфронтальний індекс, бікаудатний індекс, максимальний діаметр III шлуночка, 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.

За результатами однофакторного і мультифакторного логістичного регресійного аналізу нами виявлені предиктори ПІВ і різні терміни після ГПМК, інсультів та ішемічного інсульту.

За нашими даними, більш молодий вік пацієнтів виявився незалежним предиктором ПІВ (згідно СГВ MFI-20) через 3 місяця після ГПМК, інсультів та ішемічного інсульту, а також – предиктором ПІВ (згідно шкали FAS) через 15 місяців після ГПМК. Дані літератури містять абсолютно відмінні висновки відносно віку як фактору ризику ПІВ [248]. Отримані нами результати скоріш за все можна пояснити тим, що пацієнти молодшого віку (особливо працюючі), як правило, є більш активними в різних сферах життя. Ймовірно, саме в період біля трьох місяців після ГПМК пацієнти більш молодого віку намагаються відновити різні види своєї повсякденної активності (професійну, соціальну, побутову тощо), і таким чином створюються сприятливі умови для виникнення ПІВ.

Працевлаштованість пацієнтів є незалежним предиктором ПІВ (за шкалою FAS) через 1 місяць і через 6 місяців після ГПМК та після інсультів. Важко проводити інтерпретацію цього явища, так як дотепер в літературі відсутні будь-які роботи з цієї проблематики. Можливо, певна частина працюючих пацієнтів намагається повернутися до свого професійного життя або через 1 місяць після ГПМК (при незначних або відсутніх функціональних і когнітивних обмеженнях) або через 6 місяців після ГПМК (у випадках вираженого постінсультного дефекту, коли пацієнтам потрібно більше часу на відновлення працездатності).

Вища освіта виявлена незалежним предиктором ПІВ (за шкалою FSS) через 1 місяць після ГПМК та інсультів. Дотепер в жодному з досліджень не знайдено будь-яких взаємозв'язків між рівнем освіти та ризиком ПІВ (дивись розділ 1). Можливо, в умовах українського соціуму пацієнти з вищою освітою є більш соціально активними і при намаганні відновити свою доінсультну активність отримують більш істотні негативні впливи втоми на якість життя (шкала FSS як раз переважно оцінює втому під кутом змін якості життя пацієнтів).

Доінсультна втома виступала в якості незалежного предиктору ПІВ (згідно шкали FAS) в перший тиждень після ГПМК, предиктору ПІВ (згідно СГВ MFI-20) в перший тиждень після ішемічного інсульту, предиктору ПІВ (згідно шкали FAS) через 1 місяць після інсультів та ішемічного інсульту. Інтерпретація

вищенаведених асоціацій є досить складною із-за великої долі суб'єктивізму – діагностика доінсультної втоми базується виключно на спогадах пацієнта і сильно залежить від миттєвого емоційного стану пацієнта на момент обстеження [108].

Больовий синдром виявився незалежним предиктором ПІВ (згідно СГВ MFI-20) через 1 місяць після інсультів та ішемічного інсульту, а також предиктором ПІВ (згідно СГВ MFI-20) через 3 місяця після ГПМК. Біль – джерело хронічного стресу, що виснажує нервову діяльність і таким чином може провокувати виникнення втоми [1]. Крім того, біль (особливо м'язово-скелетного походження) веде до свідомого чи підсвідомого уникнення пацієнтом фізичної активності, а знижена фізична активність – фактор ризику ПІВ [200].

Субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) – незалежний предиктор ПІВ (згідно трьох шкал втоми) у пацієнтів з ГПМК, з інсультами та з ішемічним інсультом, починаючи з тримісячного спостереження і далі протягом усього подальшого періоду. Депресивні розлади є як одним з етіологічних факторів ПІВ, так і чинником, що сприяє її посиленню [248]. З іншого боку, у пацієнтів з ПІВ вибір неправильної стратегії пристосування до нових умов існування з часом може ускладнюватися розвитком депресивних розладів [113].

Субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) виявилися незалежним предиктором ПІВ (згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS) протягом першого тижня після ГПМК, інсультів та ішемічного інсульту, предиктором ПІВ (згідно СГВ MFI-20) через 3 та через 6 місяців після ГПМК, інсультів та ішемічного інсульту. Можливо, з часом в структурі психо-емоційних порушень значимість тривожних розладів в генезі ПІВ поступово знижується і акцент в цій області переміщується саме на депресивні розлади.

В нашому дослідженні виявлені достовірні зв'язки між ризиком ПІВ та наявністю саме субклінічних депресивних і тривожних розладів. Тобто, за своєю значимістю відносно ПІВ, субклінічні депресивні та тривожні розлади, ймовірно, знаходяться на одному рівні з клінічно значимими депресивними та тривожними розладами, що вимагає їх активної діагностики у пацієнтів з ГПМК.

Постінсультні інфекційні ускладнення виявилися незалежним предиктором ПІВ в гострому періоді ГПМК. Постінсультна пневмонія – незалежний предиктор ПІВ (згідно СГВ MFI-20 та шкали FAS) в перший тиждень після ГПМК, інсультів та ішемічного інсульту, предиктор ПІВ (згідно шкали FAS та FSS) через 1 місяць після ГПМК та предиктор ПІВ (згідно шкали FSS) через 1 місяць після інсультів та ішемічного інсульту. Інфекції сечовивідних шляхів – незалежний предиктор ПІВ (згідно шкали FAS) через 1 місяць після ГПМК та інсультів. Можливо, постінсультні інфекційні ускладнення є причиною вторинної (соматогенно обумовленої) втоми, яка опосередковується системними інфекційно-запальними реакціями, гіпертермією, змінами електролітного складу, інтоксикацією тощо. Для остаточного з'ясування цього питання необхідно провести окреме дослідження з метою порівняння характеристик ПІВ у пацієнтів з постінсультною пневмонією та характеристик втоми у пацієнтів з іншими видами пневмонії.

ЛКР (за шкалою МоСА) є незалежним предиктором ПІВ (як правило, за шкалою FSS) в різні терміни після ГПМК, інсультів та ішемічного інсульту. ЛКР – предиктор ПІВ: у пацієнтів з ГПМК – протягом усього дворічного періоду (за виключенням першого тижня), у пацієнтів з інсультами – протягом дворічного періоду (за виключенням першого тижня та через 12, 15 та 24 місяці), у пацієнтів з ішемічним інсультом – через 1, 12, 18 та 21 місяць. До теперішнього часу, щодо асоціацій між когнітивними розладами та ПІВ існують досить суперечливі дані [183]. Можливо, виявлені нами закономірності є характерні саме для ЛКР (згідно дизайну, пацієнти з деменцією, згідно шкали MMSE, не включалися в дослідження), а можливо – це результат використання нами шкали МоСА для діагностики ЛКР (у пацієнтів з інсультами та ТІА шкала МоСА є більш чутливою, ніж шкала MMSE в діагностиці когнітивних порушень [244]). Зв'язки ЛКР з розвитком ПІВ можуть бути частково пояснені намаганням пацієнтів компенсувати когнітивний дефіцит через більш інтенсивні психічні зусилля, з

більшими енергозатратами, що сприяє більш швидкому та більш вираженому відчуттю втоми [49, 161, 350, 351].

Ступінь поширеності лейкоареозу (за шкалою Фазекас) виявився незалежним предиктором ПІВ (згідно шкали FSS) через 1 місяць після ГПМК та ішемічного інсульту, предиктором ПІВ (згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS) через 1 місяць після інсультів, предиктором ПІВ (згідно СГВ MFI-20 та шкали FSS) через 3 і через 6 місяців після ГПМК та інсультів, предиктором ПІВ (згідно шкали FSS) через 9 та через 21 місяць після інсультів, предиктором ПІВ (згідно шкали FSS) через 1, через 3, через 18 та через 21 місяць після ішемічного інсульту. Незалежні асоціації між поширеністю лейкоареозу та ПІВ можливо обумовлюється центральними (мозковими) механізмами – дисфункцією допамінергічних систем, дисфункцією нейрональних ланцюгів з порушенням зв'язків між різними відділами головного мозку. Крім того, зв'язки між ступенем лейкоареозу та ПІВ, ймовірно, в певній мірі також опосередковуються когнітивними та (або) психо-емоційними порушеннями: вираженість лейкоареозу прямо асоціюється зі ступенем когнітивного зниження [269] та ризиком депресивних розладів [297, 322].

Ступінь функціональної неспроможності (за МШР) – незалежний предиктор ПІВ (згідно трьох шкал втоми) через 1 та через 3 місяця після інсультів та ішемічного інсульту, предиктор ПІВ (згідно СГВ MFI-20) з шостого по двадцять перший місяці після інсультів та ішемічного інсульту, предиктор ПІВ (згідно шкали FSS) через 6 місяців після інсультів. До теперішнього часу літературні дані щодо зв'язків між постінсультним функціональним дефектом та ПІВ мають досить суперечливий характер [248]. Згідно дизайну нашого дослідження, одним з критеріїв включення пацієнтів була наявність у них «невираженого» функціонального дефекту (не більше трьох балів за МШР) – можливо, знайдені закономірності є характерними саме для пацієнтів з невираженою постінсультною функціональною неспроможністю. Загалом, асоціації між значеннями МШР та ПІВ пояснюються ефектом компенсації постінсультного функціонального

дефекту при звичайній діяльності, коли пацієнт прикладає більше зусиль для виконання звичайних дій [313]. Крім того, при знижених функціональних можливостях пацієнти свідомо чи підсвідомо уникають різноманітних видів активності, що з часом створює порочне коло «уникнення фізичної активності-погіршення фізичного стану-втома» [72]. Також зв'язки між постінсультним функціональним дефектом та ПІВ частково можуть реалізовуватися за рахунок психо-емоційного компоненту – ступінь зниження життєдіяльності у постінсультних пацієнтів прямо асоціюється з ризиком депресивних розладів [274].

Наявність інфарктів субкортикальної локалізації за даними нейровізуалізації – незалежний предиктор ПІВ (за СГВ MFI-20 і шкалою FAS) через 1 тиждень та предиктор ПІВ (за шкалою FAS) через 3 місяця після ішемічного інсульту. Є припущення, що зв'язки субкортикальних інфарктів та ПІВ реалізуються через ушкодження стріарно-таламо-фронтальних нейронних ланцюгових систем на рівні базальних гангліїв [183] та через ураження рухових шляхів (виникає невідповідність між збільшеним зусиллям, що продукується пацієнтом, та фактичною моторною продукцією паретичних м'язів [181]. Зокрема у пацієнтів з підкорковими інсультами спостерігалася тенденція до більшої вираженості саме фізичного аспекту втоми [152]).

Наявність інфратенторіальних інфарктів – незалежний предиктор ПІВ (згідно СГВ MFI-20) через 3, 6, 9, 12, 15 та 21 місяць після ішемічного інсульту. Існують теоретичні припущення, що при ураженні стовбура мозку ПІВ може виникати внаслідок порушення з боку висхідної активуючої ретикулярної формації стовбура мозку [73].

ПТГ виявилася незалежним предиктором ПІВ (за СГВ MFI-20 та шкалою FAS) через 1 тиждень після ГПМК та інсультів, предиктором ПІВ (за шкалою FAS) через 1 місяць після ГПМК та інсультів, предиктором ПІВ (за шкалою FSS) через 1 місяць після ішемічного інсульту. Дотепер немає будь-яких пояснень цьому феномену. Можливо, зв'язки між ПТГ та ПІВ мають центральні механізми

та реалізуються (прямо чи опосередковано) через різноманітні негативні ефекти гіперглікемії на тканину мозку (лактатацидоз, мітохондріальна дисфункція, гіперпродукція вільних радикалів, глютаматергічна нейротоксичність, підвищення проникливості гемато-енцефалічного бар'єру тощо [36, 197]).

Аналіз предикторів ПІВ в часі дає можливості прослідкувати певну їх стадійність у пацієнтів з ГПМК, з інсультами та з ішемічним інсультом протягом дворічного періоду спостереження.

Рис. 9.1 демонструє етапність предикторів ПІВ у пацієнтів з ГПМК протягом дворічного періоду.

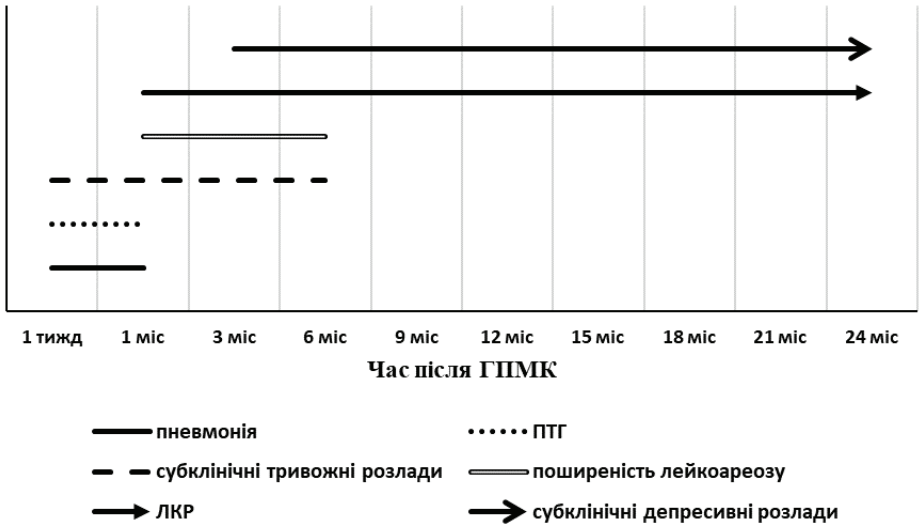


Рис. 9.1. Етапність предикторів ПІВ у пацієнтів з ГПМК протягом дворічного періоду

На рис. 9.2 показана етапність предикторів ПІВ у пацієнтів з інсультами протягом дворічного періоду.

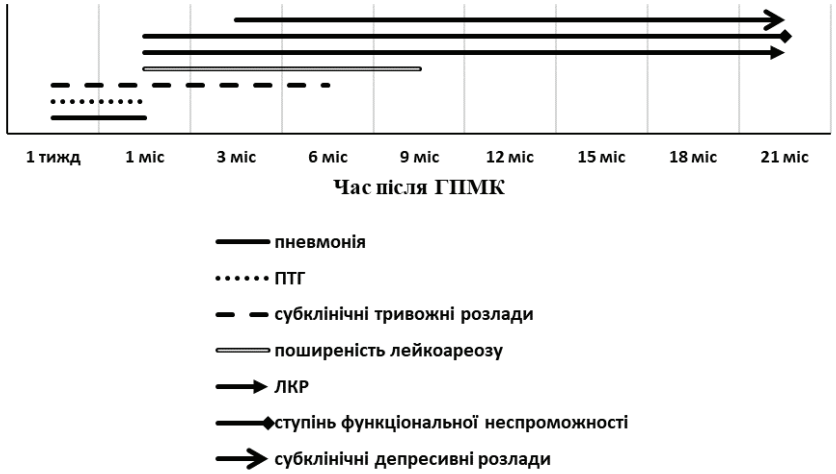


Рис. 9.2. Етапність предикторів ПІВ у пацієнтів з інсультами протягом дворічного періоду

На рис. 9.3 наведена етапність предикторів ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом протягом дворічного періоду.

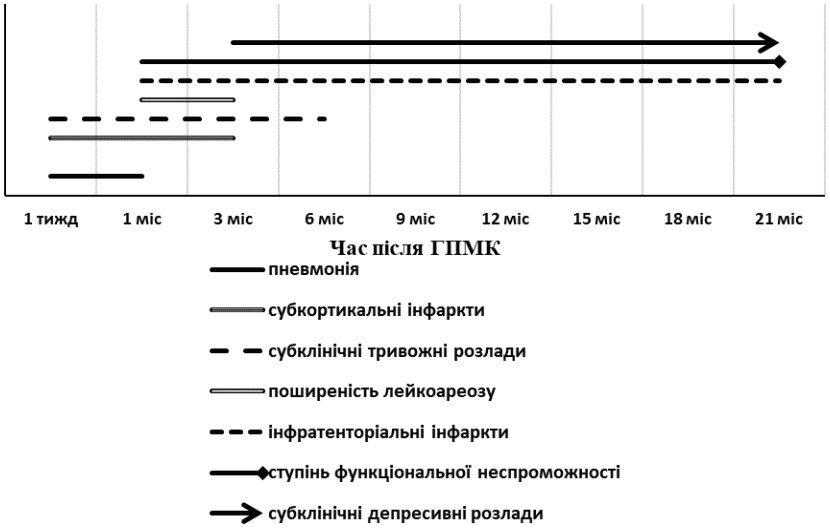


Рис. 9.3. Етапність предикторів ПІВ у пацієнтів з ішемічним інсультом протягом дворічного періоду

Етапність предикторів ПІВ в часі ще раз підтверджує факт того, що ПІВ є динамічним, еволюційним процесом, і в різні терміни після ГПМК для неї характерні певні етіопатогенетичні особливості.

При аналізі предикторів ПІВ з позиції її клінічної гетерогенності, в часових межах існування ПІВ «раннього» типу (3 місяця після ГПМК) предикторами ПІВ виявлені постінсультна пневмонія, ПТГ, а у пацієнтів з ішемічним інсультом – ще

і субкортикальна локалізація церебральних інфарктів. Тому можна зробити висновок, що саме впливи постінсультна пневмонія, ПТГ та субкортикальні інфаркти є предикторами ПІВ «раннього» типу. Ймовірно, впливи цих факторів є максимальними в перші дні після ГПМК, а по мірі їх ослаблення ПІВ «раннього» типу поступово зникає.

Аналіз предикторів ПІВ «персистуючого» типу показав, що в різні терміни після ГПМК, інсультів та ішемічного інсульту різні фактори виступають в ролі предикторів трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу.

Кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії з приводу ГПМК у пацієнтів з ГПМК та інсультами – незалежний предиктор трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу (згідно шкал FSS та FAS), а у пацієнтів з ішемічним інсультом – предиктор трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу (згідно шкали FSS). Загалом, кожний наступний препарат, що додається до лікування, експоненціально збільшує ймовірність розвитку побічних ефектів через різноманітні, як правило, непередбачувані фармакокінетичні та фармакодинамічні взаємодії [253]. Можливо, серед побічних ефектів поліфармакотерапії в гострому періоді ГПМК є і впливи на механізми трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу. З іншого боку, зв’язки між стаціонарною поліфармакотерапією та персистуванням ПІВ можуть також, в певній мірі, опосередковуватися або потенціюватися постінсультними ускладненнями та загостренням коморбідної патології, з приводу чого були призначені препарати. Можна припускати, що у випадках можливості зменшення кількості призначених медикаментів під час стаціонарного лікування з приводу ГПМК у пацієнтів з ПІВ, в перспективі буде знижуватися ризик трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу. Тому в рутинній клінічній практиці у пацієнтів з ПІВ, з метою попередження можливого персистування, необхідно зважено підходити до питань фармакотерапії і, по можливості, уникати поліфармакотерапії (проводити додатковий перегляд лікарських призначень і

використовувати препарати тільки з доведеною ефективністю, з одночасним розумінням очікуваних клінічних ефектів).

Поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) – незалежний предиктор трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу в перший тиждень після ГПМК, згідно шкал FSS та FAS, а в перший тиждень після інсультів – незалежний предиктор хронізації ПІВ, згідно шкали FAS. Можливо, роль лейкоареозу в якості предиктору виникнення ПІВ «персистуючого» типу опосередковується центральними механізмами (дисфункцією допамінергічних систем, порушенням функціонування нейрональних ланцюгів), а можливо, також потенціюється і іншими станами, що супроводжують лейкоареоз (когнітивними, психо-емоційними, неврологічними порушеннями тощо). З практичної точки зору, у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ГПМК поширеність лейкоареозу можна використовувати в якості прогностичного фактору щодо підвищеного ризику подальшої пролонгації ПІВ.

Ступінь функціональної неспроможності (за МШР) під час одномісячного спостереження – незалежний предиктор трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу (згідно трьох шкал втоми) у пацієнтів з інсультами та предиктор трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу (згідно шкал FAS та FSS) у пацієнтів з ішемічним інсультом. Можливо, цей феномен обумовлюється гіподинамією, збільшеними зусиллями при виконанні звичайних дій у пацієнтів з постінсультним функціональним дефектом, а можливо – також і центральними нейрональними механізмами при ураженні рухового шляху і інших структур головного мозку. З практичної точки зору, 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.

Згідно отриманих даних, предикторами виникнення ПІВ «пізнього» типу виступають порушення з боку психо-емоційної сфери. Під час одномісячного

спостереження субклінічні депресивні розлади (за шкалою HADS) – незалежний предиктор виникнення ПІВ «пізнього» типу (згідно СГВ MFI-20) у пацієнтів з ГПМК та інсультами, а субклінічні тривожні розлади (за шкалою HADS) – незалежний предиктор виникнення ПІВ «пізнього» типу (згідно шкали FAS) у пацієнтів з ГПМК, інсультами та ішемічним інсультом. З клінічної точки зору, для 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, ефективно на них впливати.

Окремого аналізу потребує динаміка показників С-РП та ІЛ-1β в часі, на фоні стабільних показників ІЛ-6 у пацієнтів з ПІВ «раннього» і «персистуючого» типів.

Порівняно з початковими значеннями в перші 3 доби після ГПМК, у пацієнтів без ПІВ концентрація С-РП крові достовірно знижується через 1 місяць, у пацієнтів з ПІВ «раннього» типу – через 3 місяця, а у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу – через 6 місяців після ГПМК. Відповідно, через 1 місяць після ГПМК у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів рівні С-РП є достовірно вищими, ніж у пацієнтів без ПІВ, а через 3 місяця після ГПМК у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу рівень С-РП крові є достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ПІВ «раннього» типу. Таким чином, хронологія змін рівня С-РП сироватки крові в гострому періоді ГПМК досить чітко синхронізується з особливостями клінічного перебігу ПІВ.

У пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу спостерігається достовірне підвищення рівня ІЛ-1β крові через 1 місяць, порівняно з першими трьома добами, з наступним поверненням під час тримісячного спостереження до першопочаткових значень, тоді як у пацієнтів з ПІВ «раннього» типу та у пацієнтів без ПІВ рівні ІЛ-1β є незмінними в часі. Підвищення рівня ІЛ-1β сироватки крові через 1 місяць після ГПМК є специфічним щодо подальшої пролонгації ПІВ та може використовуватися в клінічній практиці в якості

прогностичного маркеру підвищеного ризику подальшої трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу. В сукупності, вище наведені особливості динаміки рівнів С-РП та ІЛ-1β сироватки крові в гострому періоді ГПМК можна розглядати як доказ певної ролі системного запалення у клінічному перебігу ПІВ «раннього» та «персистуючого» типів.

У пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу рівень С-РП крові є достовірно нижчим за відповідні показники у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу через 3 місяця після ГПМК, що може непрямо свідчити про патогенетичні відмінності імуно-запальних реакцій при цих типах ПІВ.

Як відомо, взаємодія між різноманітними прозапальними субстанціями є надзвичайно складною, з багаторівневими та взаємозалежними процесами регуляції. Тому важко пояснити особливості динаміки рівнів С-РП та ІЛ-1β на фоні стабільних рівнів ІЛ-6 в крові у пацієнтів без ПІВ та у пацієнтів з ПІВ «раннього» і «персистуючого» типів в гострому періоді ГПМК. Можливо, саме ці особливості імуно-запальних процесів, через різноманітні механізми (модифікація моноамінергічної і глутаматергічної нейротрансміттерних систем, розвиток оксидантного стресу, продукція нейротоксичних субстанцій тощо) сприяють виникненню ПІВ в гострому періоді ГПМК та, в певній мірі, визначають особливості її подальшого перебігу.

Питомі частки алелей та генотипів 896A/G гену TLR4 достовірно не відрізнялися у пацієнтів без ПІВ, у пацієнтів з ПІВ «раннього» та «пізнього» типів. У пацієнтів же з ПІВ «персистуючого» типу достовірно частіше виявлявся G алель і A/G генотип 896A/G гену TLR4, порівняно з пацієнтами без ПІВ та з пацієнтами, що мали ПІВ «раннього» і «пізнього» типів. Тобто, G алель гену TLR4 може приймати певну участь в процесах трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу (ймовірно, через особливості запальних реакцій, що асоціюються з G алелем гену). З практичної точки зору, наявність G алелю 896A/G гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ГПМК може

використовуватися як прогностичний маркер підвищеного ризику подальшого персистування ПІВ у відновному періоді захворювання.

Нами не виявлено достовірних відмінностей в інтенсивності ПІВ «персистуючого» типу, залежно від ОНП 896A/G гену TLR4, протягом першого півріччя після ГПМК. Згідно ж даних Becker K. зі співавторами, наявність G алелю супроводжувалася меншою інтенсивністю ПІВ (за шкалою FAS) протягом першого року після ішемічного інсульту [341]. Дана відмінність може бути пов’язана з неоднорідністю пацієнтів за соціально-демографічними, клінічними, етнічними та багатьма іншими факторами, що потребує окремого дослідження.

Виходячи з концептуальної моделі часової гетерогенності ПІВ, чинниками, що відповідальні за виникнення ПІВ в гострому періоді ГПМК, є постінсультна пневмонія, ПТГ, особливості системних імуно-запальних реакцій (стабільно високі рівні С-РП в крові протягом першого місяця після ГПМК) та субкортикальна локалізація церебральних інфарктів. Чинниками, що пов’язані з подальшою хронізацією ПІВ, є кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії, поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас), ступінь постінсультної функціональної неспроможності (за МШР), особливості системних імуно-запальних реакцій (стабільно високі рівні С-РП в крові через 3 місяця після ГПМК і транзиторний підйом рівня ІЛ-1β крові через 1 місяць після ГПМК) та наявність G алелю 896A/G гену TLR4. Чинниками, що відповідальні за виникнення ПІВ у відновному періоді ГПМК, є субклінічні депресивні та тривожні розлади (за шкалою HADS).

Знайдені нами предиктори ПІВ «раннього», «персистуючого» та «пізнього» типів значно відрізняються від даних концепції Wu S. зі співавторами щодо гетерогенності факторів ризику ПІВ в різні постінсультні періоди [343]. Згідно узагальнених даних Wu S. зі співавторами, ПІВ в гострому періоді інсультів асоціюється з ураження мозкової паренхіми, з біологічними, психосоціальними та поведінковими чинниками (за нашими даними, предиктором ПІВ «раннього» типу є тільки ураження мозкової паренхіми та біологічні чинники), хронізація ПІВ

асоціюється з психосоціальними та поведінковими чинниками (за нашими даними, предикторами ПІВ «персистуючого» типу є фармакотерапевтичні та біологічні чинники), виникнення ПІВ в пізні терміни після ГПМК асоціюється з психосоціальними та поведінковими чинниками (за нашими даними, предикторами ПІВ «пізнього» типу теж є саме ці чинники).

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

Для корекції ПІВ в гострому періоді ГПМК за ішемічним типом некардіоемболічного генезу застосовувалась АСК в добовій дозі 300 мг з метою досягнення стійкого протизапального ефекту. Прийом АСК в дозі 300 мг на добу протягом трьох місяців, асоціювався з достовірним зниженням інтенсивності ПІВ (згідно СГВ MFI-20), з достовірним зниженням інтенсивності фізичного, психічного компонентів та зниженої активності (згідно субшкал MFI-20), порівняно з відповідними показниками у пацієнтів контрольної групи (які в перші 48 годин від початку захворювання розпочинали прийом АСК в дозі 300 мг на добу протягом трьох місяців, після чого приймали АСК в дозі 75-100 мг на добу протягом всього наступного періоду спостереження).

Зменшення інтенсивності ПІВ тільки через 3 місяця прийому АСК в добовій дозі 300 мг має два альтернативних пояснення: або це результат відтермінованого клінічного ефекту АСК на ПІВ, або це результат селективного впливу АСК тільки на ПІВ «персистуючого» типу (тобто, ефекти АСК реалізуються тільки після трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу).

Поряд з клінічними ефектами, прийом АСК в добовій дозі 300 мг супроводжується також і достовірними змінами маркерів системного запалення в сироватці крові (що передують вищенаведеним клінічним ефектам препарату), порівняно з контрольною групою пацієнтів: зі зниженням рівнів С-РП, ІЛ-6 та нівелюванням транзиторного підйому рівня ІЛ-1β через 1 місяць після ГПМК, а також зі зниженням рівня ІЛ-6 через 3 місяця після ГПМК.

Поєднання з інгібуючих впливів на маркери системного запалення з клінічними ефектами (особливо з врахуванням їх хронологічної послідовності) дає підстави припустити, що зниження інтенсивності ПІВ при прийомі АСК в добовій дозі 300 мг, хоча б частково, може бути наслідком модифікації системних запальних реакцій і, таким чином, може бути непрямим доказом ролі процесів імунного запалення в етіопатогенезі ПІВ, що діагностується в гострому періоді ГПМК.

З практичної точки зору, при виявленні ПІВ у пацієнтів в перші дні після ішемічного інсульту або ТІА некардіоемболічного генезу, є доцільним прийом АСК в дозі 300 мг на добу протягом перших трьох місяців для зменшення інтенсивності ПІВ та, відповідно, для оптимізації реабілітаційних заходів і покращення якості життя пацієнтів.

Виходячи з того факту, що субклінічні депресивні та тривожні розлади (за шкалою HADS) є предикторами виникнення ПІВ «пізнього» типу, нами вивчені клінічні ефекти прийому гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти (денного транквілізатору з ноотропними властивостями, що має ГАМК-ергічні та помірні дофамінергічні ефекти) саме у пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу та проведене їх порівняння з відповідними клінічними ефектами у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу.

У пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в дозі 750 мг на добу не супроводжувався будь-якими достовірними змінами інтенсивності ПІВ (за трьома шкалами втоми), інтенсивності усіх її компонентів (згідно відповідних субшкал MFI-20) та характеристиками когнітивної і психо-емоційної сфер. Виходячи з вище наведеного, можна зробити заключення про відсутність впливів гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти на ПІВ «персистуючого» типу.

У пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг асоціювався з достовірним зниженням інтенсивності ПІВ (згідно СГВ MFI-20) та з достовірним зниженням

інтенсивності психічного і мотиваційного компонентів ПІВ (згідно СПВ та СМВ MFI-20). Однак вище наведені зміни мали транзиторний характер і через 6 тижнів після закінчення прийому препарату інтенсивність ПІВ «пізнього» типу, а також інтенсивність її психічного і мотиваційного компонентів, поверталися до початкових значень на момент діагностування ПІВ. Разом з тим, шестититижневий прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти достовірно зменшував кількість субклінічних тривожних розладів (згідно шкали HADS) у пацієнтів з ПІВ «пізнього» типу, і ця закономірність залишалася статистично незмінною через 6 тижнів після припинення прийому препарату.

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 в розвитку ПІВ «пізнього» типу.

Незважаючи навіть на минущі ефекти гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти щодо інтенсивності ПІВ «пізнього» типу, з клінічної точки зору, є доцільним призначення препарату, що на фоні адекватних реабілітаційних заходів дасть змогу більш істотно стимулювати компенсаторні і відновні процеси у даної категорії пацієнтів. Тим більше, що ефективний вплив гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти саме на психічний та мотиваційний компоненти ПІВ є дуже важливим в спонуканні пацієнтів до активної позиції при проведенні постінсультної реабілітації.

Таким чином, підсумовуючи усе вище сказане, 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 здорових осіб (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 місяця після ГПМК і пізніше, у пацієнтів з інсультами ризик наявності ПІВ є достовірно ($p<0,05$) вищим, ніж у пацієнтів з ТІА.

2. Зміни інтенсивності ПІВ в часі мають хвилеподібний характер: інтенсивність ПІВ достовірно ($p<0,05$) знижується через 3 місяця після ГПМК і, в залежності від шкали втоми, продовжує бути на достовірно низькому рівні декілька наступних спостережень в межах першого року, повторний епізод достовірно 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 місяця, 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 трьохмісячний 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, 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 спостереження – ЛКР (за шкалою МоСА), 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-1β (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 місяця, а у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу – через 6 місяців після ГПМК. У пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу рівень ІЛ-1β достовірно ($p<0,05$) збільшується через 1 місяць, з поверненням до початкових значень через 3 місяця після ГПМК; у пацієнтів з ПІВ «раннього» типу та без ПІВ рівні ІЛ-1β є статистично незмінними.

Виникнення ПІВ «пізнього» типу не супроводжується достовірними змінами рівнів С-РП, ІЛ-1β та ІЛ-6 в сироватці крові.

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 некардіоемболічного 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-1β 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 віизначення рівнів ІЛ-1β сироватки крові протягом перших трьох діб 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 некардіоемболічного 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ахмадеева ЛР, Ахмадеева ЭН, Кутлубаев МА и др. Боль в клинической практике. Уфа;2011. 185 с.
2. Беличенко ОИ, Дадвани СА, Абрамова НН. Магнитно-резонансная томография в диагностике цереброваскулярных заболеваний. Москва: Видар; 1998. 112 с.
3. Бойко НА, Лебедева АВ, Щукин ИА, Солдатов МА, Петров СВ, Хозова АА, и др. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией. Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;11:27-33.
4. Воробьева ОВ, Русая ВВ. Эффективность и безопасность препарата ноофен в терапии синдрома хронической усталости у больных с цереброваскулярной недостаточностью. Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(11):31-6.
5. Гурак СВ, Парфенов ВА. Астения после инсульта и инфаркта миокарда и ее лечение энерионом. Клиническая геронтология. 2005;8:1-4.
6. Дельва ІІ. Феномен патологічної втоми протягом першого року після інсультів: розповсюдженість, асоційовані фактори. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4 Том 1(139):133-6.
7. 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.
8. 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.

9. Дельва ІІ. 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.
10. Дельва ІІ. Постінсультна втома та особливості амбулаторної фармакотерапії після гострих порушень мозкового кровообігу. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019;7(1):72-80.
11. Дельва ІІ. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми. Прикарпатський Вісник НТШ Плюс. 2019;5(57):119-27.
12. Дельва ІІ, 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.
13. Дельва ІІ, 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.
14. 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.
15. Дельва ІІ, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Патологічна втома у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;3:143-4.
16. Дельва ІІ, 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.

17. Дельва ІІ, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Фактори, асоційовані з постінсультною втомою в гострому періоді інсультів. Український вісник психоневрології. 2017;25 Вип 1(90):78.
18. Дельва ІІ. Спосіб лікування постінсультної втоми в гострому періоді ішемічних інсультів та транзиторних ішемічних атак некардіоемболічного генезу. Патент України № 139208. 2019 Груд 26.
19. Дельва ІІ. Спосіб лікування постінсультної втоми, що вперше виникла у відновному періоді ішемічних інсультів. Патент України № 139210. 2019 Груд 26.
20. Дельва ІІ, Литвиненко НВ, Дельва МЮ. Спосіб прогнозування ризику виникнення окремих компонентів постінсультної втоми за даними нейровізуалізації. Патент України № 122420. 2018 Січ 10.
21. Дельва МЮ. Особливості когнітивного статусу у пацієнтів з транзиторними ішемічними атаками та малими інсультами. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2(136):108-10.
22. Дробижев МЮ, Федотова АВ, Кикта СВ, Антохин ЕЮ. Феномен аминофенилмасляной кислоты. РМЖ. 2016;22(4):1657-63.
23. Калинский ПП, Назаров ВВ, Самарец НН, Улитин МН. Особенности лечения астенического синдрома в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108:72-4.
24. Крохалева ЮА, Страмбовская НН. Носительство генетического полиморфизма толл-рецепторов и концентрация IL-1β, IL-6 в плазме крови у больных мозговым инсультом. Успехи современного естествознания. 2015;(7):7-11.
25. Кутлубаев МА. Постинсультные психоневрологические расстройства: клинические и клинико-патогенетические корреляции, методы ранней диагностики и реабилитации [диссертация]. Москва: ФГБНУ «Научный центр неврологи»; 2016. 319 с.

26. Міністерство охорони здоров’я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті. Розділ 1.1. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога та медична реабілітація) [Інтернет]. [Наказ № 602 від 03.08.2012; редакція від 08.05.2014]. Доступно: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ21887.html
27. Міністерство охорони здоров’я України; Хобзей МК, Міщенко ТС, Степаненко АВ, Морозов АМ, Глумчер ФС, Матюха ЛФ, робники. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: Геморагічний інсульт (Внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив). Наказ № 275 (17 Квітня 2014).
28. Abbas G, Jorgensen RA, Lindor KD. Fatigue in primary biliary cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Jun;7(6):313-9.
29. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41.
30. Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post-stroke fatigue: epidemiology, clinical characteristics and treatment. Eur Neurol. 2014;72(5-6):255-61.
31. Adamson J, Beswick A, Ebrahim S. Is stroke the most common cause of disability? J Stroke Cerebrovasc Dis. 2004 Jul-Aug;13(4):171-7.
32. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. Clin Exp Immunol. 2007 Apr;148(1):32-46.
33. Alcohol's Effects on Health Research: based information on drinking and its impact [Internet]. In: National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism

(NIAAA) [cited 2020 Feb 11]. Available from: https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health.

34. Almborg AH, Ulander K, Thulin A, Berg S. Discharged after stroke – important factors for health-related quality of life. J Clin Nurs. 2010 Aug;19(15-16):2196-206.
35. Andersen G, Christensen D, Kirkevold M, Johnsen SP. Post□stroke fatigue and return to work: a 2□year follow□up. Acta Neurol Scand. 2012 Apr;125(4):248-53.
36. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO2 modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. Stroke. 1999 Jan;30(1):160-70.
37. Annoni JM, Staub F, Bogousslavsky J, Brioschi A. Frequency, characterisation and therapies of fatigue after stroke. Neurol Sci. 2008 Sep;29 Suppl 2:S244-6.
38. Anthony DC, Couch Y. The systemic response to CNS injury. Exp Neurol. 2014 Aug;258:105-11.
39. Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study. Int J Rehabil Res. 2006 Dec;29(4):329-33.
40. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, at al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. Nat Genet. 2000 Jun;25(2):187-91.
41. Audebert HJ, Rott MM, Eck T, Haberl RL. Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis Stroke. 2004 Sep;35(9):2128-33.
42. Badaru UM, Ogwumike OO, Adeniyi AF, Olowe OO. Variation in functional independence among stroke survivors having fatigue and depression. Neurol Res Int. 2013;2013:842980.
43. Baranauskaite A, Raffayová H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al.; RESPOND Investigators. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. Ann Rheum Dis. 2012 Apr;71(4):541-8.

44. Barbour VL, Mead GE. Fatigue after stroke: the patient's perspective. Stroke Res Treat. 2012;2012:863031.
45. Barritt AW, Smithard DG. Targeting fatigue in stroke patients. ISRN Neurol. 2011;2011:805646.
46. Başkurt F, Baskurt Z, Günal A. The efect of fatigue on the level of participation in a physiotherapy program of elderly acute stroke patients. Biomed. Res. 2017;28 Issue 20:9121-6.
47. Becker KJ. Inflammation and the silent sequelae of stroke. Neurotherapeutics. 2016;13(4):801-10.
48. Becker K, Kohen R, Lee R, Tanzi P, Zierath D, Cain K, et al. Poststroke fatigue: hints to a biological mechanism. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Mar;24(3):618-21.
49. Belmont A, Agar N, Hugeron C, Gallais B, Azouvi P. Fatigue and traumatic brain injury. Ann Readapt Med Phys. 2006 Jul;49(6):283-8, 370-4.
50. Besson G, Hommel M. Lacunar syndromes. Advances in Neurology. 1993 Jan;62:141-60. Venkataraman P, Prasanna T, Forshing L. Lacunar syndromes. [last update: 2019 March 22]. StatPearls Publishing LLC. 2020.
51. Béthoux F. Fatigue and multiple sclerosis. Ann Readapt Med Phys. 2006 Jul;49(6):265-71, 355-60.
52. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014 Aug;45(8):2532-53.
53. Bivard A, Lillicrap T, Krishnamurthy V, Holliday E, Attia J, Pagram H, et al. MIDAS (Modafinil in Debilitating Fatigue After Stroke) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial Stroke. 2017 May;48(5):1293-8.
54. Blomgren C, Samuelsson H, Blomstrand C, Jern C, Jood K, Claesson L. 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 May 16;14(5):e0216822.

55. Boksem MA, Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. Brain Res Rev. 2008 Nov;59(1):125-39.
56. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. Stroke. 1988 Dec;19(12):1497-1500.
57. Brambilla R, Couch Y, Lambertsen KL The effect of stroke on immune function. Mol Cell Neurosci. 2013 Mar;53:26-33.
58. Brioschi A, Gramigna S, Werth E, Staub F, Ruffieux C, Bassetti C, et al. Effect of modafinil on subjective fatigue in multiple sclerosis and stroke patients Eur Neurol. 2009;62(4):243-9.
59. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. Stroke. 1993 Jul;24(7):987-93.
60. Browne T, Chalder T. Chronic fatigue syndrome. Psychiatry. 2009;8(5):153-7.
61. Burmester GR, Feist E, Kellner H, Braun J, Iking-Konert C, Rubbert-Roth A. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). Ann Rheum Dis. 2011 May;70(5):755-9.
62. Butt Z, Lai JS, Rao D, Heinemann AW, Bill A, Cella D. Measurement of fatigue in cancer, stroke, and HIV using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) scale. J Psychosom Res. 2013 Jan;74(1):64-8.
63. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke. 2001 Oct;32(10):2426-32.
64. Capuron L, Schroecksnadel S, Feart C, Aubert A, Higueret D, Barberger-Gateau P, et al. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neu-ropsychiatric symptoms. Biol Psychiatry. 2011;70(2):175-82.

65. Caso JR, Pradillo J, Hurtado O, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke. Circulation. 2007;115:1599-1608.
66. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. J Neurol Sci. 2000;179(S 1-2):34-42.
67. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. Lancet. 2004 Mar 20;363(9413):978-88.
68. Chen K, Marsh EB. Chronic post-stroke fatigue: It may no longer be about the stroke itself. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Nov;174:192-7.
69. Chen R, Gu N, Gao Y, Cen W. TLR4 Asp299Gly (rs4986790) polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. Peer J. 2015;3:e1412.
70. Chen YK, Qu JF, Xiao WM, Li WY, Weng HY, Li t al. Poststroke fatigue: risk factors and its effect on functional status and health□related quality of life. Int J Stroke. 2015 Jun;10(4):506-12.
71. Chestnut TJ. Fatigue in stroke rehabilitation patients: a pilot study. Physiother Res Int. 2011 Sep;16(3):151-8.
72. Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, Kang DW, Kim JS. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. Cerebrovasc Dis. 2007;23(2-3):103-8.
73. Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, Kim JS. Poststroke fatigue: characteristics and related factors. Cerebrovasc Dis. 2005;19(2):84-90.
74. Choi-Kwon S, Kim JS. Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine. Int J Stroke. 2011;6(4):328-36.
75. Christensen D, Johnsen SP, Watt T, Harder I, Kirkevold M, Andersen G. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. Cerebrovasc Dis. 2008;26(2):134-41.
76. Clarke A, Barker-Collo SL, Feigin VL. Poststroke fatigue: does group education make a difference? A randomized pilot trial. Top Stroke Rehabil. 2012;19:32-9.

77. Costantini A, Pala MI, Catalano ML, Notarangelo C, Careddu P. High-dose thiamine improves fatigue after stroke: a report of three cases. J Altern Complement Med. 2014;20:683-5.
78. Crosby GA, Munshi S, Karat AS, Worthington E, Lincoln NB. Fatigue after stroke: frequency and effect on daily life. Disabil Rehabil. 2012;34(8):633-7.
79. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: Still an incomplete picture. Int J Stroke. 2013 Jan;8(1):38-45.
80. Cumming TB, Packer M, Kramer SF, English C. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2016 Dec;11(9):968-77.
81. Dantzer R, Capuron L, editors. Inflammation-Associated Depression: Evidence, Mechanisms and Implications (Current Topics in Behavioral Neurosciences Book 31). 1st ed. Springer, Heidelberg; 2017. 356 p.
82. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. Trends Neurosci. 2014 Jan;37(1):39-46.
83. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. Brain Behav Immun. 2007 Feb;21(2):153-60.
84. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008 Jan;9(1):46-56.
85. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. Stroke. 1996 Mar;27(3):415-20.
86. De Doncker W, Dantzer R, Ormstad H, Kuppuswamy A. Mechanisms of poststroke fatigue. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Mar;89(3):287-93.
87. De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil. 2003 Nov;84(11):1714-20.

88. Deleidi M, Hallett PJ, Koprich JB, Chung CY, Isacson O. The Toll-like receptor-3 agonist polyinosinic:polycytidylic acid triggers nigrostriatal dopaminergic degeneration. J Neurosci. 2010 Dec 1;30(48):16091-101.
89. DeLuca J, editor. Fatigue as a Window to the Brain. London: The MIT Press; 2005. 360 p.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.

98. Delva II. Transient hyperglycemia in acute cerebrovascular patients and post-stroke fatigue. Прикарпатський Вісник НТШ Пульс. 2018;7-8(51-52):14-22.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Delva MY, Delva II, Lytvynenko NV. Post-stroke fatigue and its dimensions over the second half year after stroke. https://europepmc.org/abstract/med/29786577 Wiad Lek. 2018;71(2 Pt 2):314-7.
104. Delva M, Lytvynenko N, Delva I. Factors associated with post-stroke fatigue duringthe second half year after stroke. Georgian Med News. 2017 Nov;(272):59-64.
105. 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.
106. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. J Psychosom Res. 2004 Feb;56(2):157-70.
107. Douven E, Köhler S, Schievink SHJ, van Oostenbrugge RJ, Staals J, Verhey FRJ, 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):330-7.
108. Drummond A, Hawkins L, Sprigg N, Ward NS, Mistri A, Tyrrell P, et al. The Nottingham Fatigue after Stroke (NotFAST) study: factors associated with severity

of fatigue in stroke patients without depression Clin Rehabil. 2017 Oct;31(10):1406-15.

109. Duncan FH. Fatigue after stroke: its frequency, natural history and associations with mood, physical activity and physical fitness. The University of Edinburg; 2016. 400 p.
110. Duncan F, Lewis SJ, Greig CA, Dennis MS, Sharpe M, MacLullich AM, et al. Exploratory longitudinal cohort study of associations of fatigue after stroke. Stroke. 2015 Apr;46(4):1052-8.
111. Duncan F, Wu S, Mead GE. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies. J Psychosom Res. 2012 Jul;73(1):18-27.
112. Egerton T, Hokstad A, Askim T, Bernhardt J, Indredavik B. Prevalence of fatigue in patients 3 months after stroke and association with early motor activity: a prospective study comparing stroke patients with a matched general population cohort. BMC Neurol. 2015 Oct 6;15:181.
113. Eilertsen G, Ormstad H, Kirkevold M. Experiences of poststroke fatigue: qualitative meta□synthesis. J Adv Nurs. 2013 Mar;69(3):514-25.
114. Elf M, Eriksson G, Johansson S, von Koch L, Ytterberg C. Self-reported fatigue and associated factors six years after stroke. PloS one. 2016 Aug 30;11(8):e0161942.
115. Fadakar K, Dadkhahfar S, Esmaeili A, Rezaei N. The role of Toll-like receptors (TLRs) in stroke. Rev Neurosci. 2014;25(5):699-712.
116. Falconer M, Walsh S, Harbison JA. Estimated prevalence of fatigue following stroke and transient ischemic attack is dependent on terminology used and patient gender. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2010;19(6):431–4.
117. *Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging.* AJR Am J Roentgenol. 1987 Aug;149(2):351-6.
118. Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, Hackett ML, Kerse N, Barber PA, et al. Prevalence and predictors of 6-month fatigue in patients with ischemic stroke: a

population-based stroke incidence study in Auckland, New Zealand, 2002-2003. Stroke. 2012 Oct;43(10):2604-9.

119. Ferwerda B, McCall MB, Alonso S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M, Izagirre N, et al. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Oct 16;104(42):16645-50.
120. Ferwerda B, McCall MB, Verheijen K, Kullberg BJ, van der Ven AJ, Van der Meer JW, et al. Functional consequences of toll-like receptor 4 polymorphisms. Mol Med. 2008;14(5-6):346-52.
121. Flinn NA, Stube JE. Post-stroke fatigue: qualitative study of three focus groups. Occup Ther Int. 2010 Jun;17(2):81-91.
122. Fogal B, Hewett SJ. Interleukin-1beta: a bridge between inflammation and excitotoxicity? J Neurochem. 2008 Jul;106(1):1-23.
123. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov;12(3):189-98.
124. Fuchs E, Flugge G. Adult neuroplasticity: more than 40 years of research [Internet]. Neural Plasticity. 2014; Article ID 541870: 10 p. Available from: https://doi.org/10.1155/2014/541870
125. Fuentes B, Díez-Tejedor E. General care in stroke: relevance of glycemia and blood pressure levels. Cerebrovasc Dis. 2007;24 Suppl 1:134-42.
126. Gaglia MA, Clavijo L. Cardiovascular pharmacology core reviews: aspirin. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013;18:505-13.
127. Galligan NG, Hevey D, Coen RF, Harbison JA. Clarifying the associations between anxiety, depression and fatigue following stroke. J Health Psychol. 2016 Dec;21(12):2863-71.
128. Gao XR, Adhikari CM, Peng LY, Guo XG, Zhai YS, He XY, et al. Efficacy of different doses of aspirin in decreasing blood levels of inflammatory markers in

patients with cardiovascular metabolic syndrome. J Pharm Pharmacol. 2009 Nov;61(11):1505-10.

129. *García-Valdecasas-Campelo E, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, De La Vega-Prieto M, Milena-Abril A, Sánchez-Pérez M, et al. Brain atrophy in alcoholics: relationship with alcohol intake; liver disease; nutritional status, and inflammation. Alcohol Alcohol. 2007;42(6):533-8.*
130. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019 May;18(5):439-58.
131. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators; Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. N Engl J Med. 2018 Dec 20;379(25):2429-37.
132. Gelderblom M, Sobey CG, Kleinschnitz C, Magnus T. Danger signals in stroke. Ageing Res Rev. 2015;24(Pt A):77-82.
133. Gerrard P, Malcolm R. Mechanisms of modafinil: a review of current research. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007;3:349-64.
134. Gilmore RM, Stead LG. The role of hyperglycemia in acute ischemic stroke. Neurocrit Care. 2006;5:153–158.
135. Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. Stroke. 2002 May;33(5):1327-33.
136. Goh HT, Stewart JC. Poststroke fatigue is related to motor and cognitive performance: a secondary analysis. J Neurol Phys Ther. 2019 Oct;43(4):233-9.
137. Gold AB, Herrmann N, Swardfager W, Black SE, Aviv RI, Tennen G, et al. The relationship between indoleamine 2,3-dioxygenase activity and post-stroke cognitive impairment. J Neuroinflammation. 2011 Feb 16;8:17.
138. Graber M, Garnier L, Duloquin G, Mohr S, Guillemin S, Ramaget O, et al. Association between fatigue and cognitive impairment at 6 months in patients with

ischemic stroke treated with acute revascularization therapy Front Neurol. 2019 Aug 28;10:931.

139. Gramigna S, Schluep M, Staub F, Bruggimann L, Simioni S, Bogousslavsky J, et al. Fatigue in neurological disease: different patterns in stroke and multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2007 Mar;163(3):341-8.
140. Hanamsagar R, Torres V, Kielian T. Inflammasome activation and IL-1β/IL-18 processingare influenced by distinct pathways in microglia. J Neurochem. 2011 Nov;119(4):736-48.
141. Hanff TC, Furst SJ, Minor TR. Biochemical and anatomical substrates of depression and sickness behavior. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2010;47(1):64-71.
142. Harbison JA, Walsh S, Kenny RA. Hypertension and daytime hypotension found on ambulatory blood pressure is associated with fatigue following stroke and TIA. QJM. 2009 Feb;102(2):109-15.
143. Harboe E, Tjensvoll AB, Vefring HK, Gøransson LG, Kvaløy JT, Omdal R. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: a link to sickness behaviour in animals? Brain Behav Immun. 2009;23:1104-8.
144. Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Dolan RJ, et al. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. Biol Psychiatry. 2009 Sep 1;66(5):415-22.
145. Hawkins L, Lincoln NB, Sprigg N, Ward NS, Mistri A, Tyrrell P, et al. The Nottingham Fatigue After Stroke (NotFAST) study: results from follow-up six months after stroke. Top Stroke Rehabil. 2017 Dec;24(8):592-6.
146. Hellawell DJ, Taylor R, Pentland B. Persisting symptoms and carers' views of outcome after subarachnoid haemorrhage. Clin Rehabil. 1999 Aug;13(4):333-40.
147. Hinkle JL, Becker KJ, Kim JS, Choi-Kwon S, Saban KL, McNair N, et al. Poststroke fatigue: emerging evidence and approaches to management: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Stroke. 2017 Jul;48(7):e159-e170.

148. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jan;18 Suppl 1:S210-2.
149. Hoang CL, Salle JY, Mandigout S, Hamonet J, Macian-Montoro F, Daviet JC. Physical factors associated with fatigue after stroke: an exploratory study. Top Stroke Rehabil. 2012 Sep-Oct;19(5):369-76.
150. Hofer H, Holtforth MG, Luthy F, Frischknecht E, Znoj H, Muri RM. The potential of a mindfulness-enhanced, integrative neuro-psychotherapy program for treating fatigue following stroke: a preliminary study. Mindfulness. 2014;5:192-9.
151. Hoomart K, Jitpanya C. Relationships among hemoglobin, insomnia, physical activity, and fatigue in post-stroke patients. Chula Med Bull. 2019 Nov-Dec;1(6):571-80.
152. Hubacher M, Calabrese P, Bassetti C, Carota A, Stöcklin M, Penner IK. Assessment of post-stroke fatigue: the fatigue scale for motor and cognitive functions. Eur Neurol. 2012;67(6):377-84.
153. Huijts M, Duits A, Staals J, van Oostenbrugge RJ. Association of vitamin B12 deficiency with fatigue and depression after lacunar stroke. PLoS One. 2012;7(1):e30519.
154. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. Circulation. 1999 Aug 24;100(8):793-8.
155. Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke. Arch Phys Med Rehabil. 1999 Feb;80(2):173-8.
156. Jaracz K, Mielcarek L, Kozubski W. Clinical and psychological correlates of poststroke fatigue. Preliminary results. Neurol Neurochir Pol. 2007 Jan-Feb;41(1):36-43.
157. Johansson B, Bjuhr H, Rönnbäck L. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury. Brain Inj. 2012;26:1621-8.

158. Johansson B, Carlsson A, Carlsson ML, Karlsson M, Nilsson MK, Nordquist-Brandt E, Rönnbäck L. Placebo-controlled cross-over study of the monoaminergic stabiliser (-)-OSU6162 in mental fatigue following stroke or traumatic brain injury. Acta Neuropsychiatr. 2012;24:266-74.
159. Johansson B, Rönnbäck L. Mental fatigue and cognitive impairment after an almost neurological recovered stroke. ISRN Psychiatry. 2012;2012:686425.
160. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991 Dec;14(6):540-5.
161. Jonasson A, Levin C, Renfors M, Strandberg S, Johansson B. Mental fatigue and impaired cognitive function after an acquired brain injury. Brain Behav. 2018 Aug;8(8):e01056.
162. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute ischemic stroke. Arch Neurol. 2001 Aug;58(8):1209-12.
163. Kapoor A, Lanctôt KL, Bayley M, Kiss A, Herrmann N, Murray BJ, et al. "Good outcome" isn't good enough: cognitive impairment, depressive symptoms, and social restrictions in physically recovered stroke patients. Stroke. 2017 Jun;48(6):1688-90.
164. Kapoor A, Scott C, Lanctot KL, Herrmann N, Murray BJ, Thorpe KE, et al. Symptoms of depression and cognitive impairment in young adults after stroke/transient ischemic attack. Psychiatry research. 2019 Sept;279:361-3.
165. Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, Vassilopoulou S, Paparrigopoulos T. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012 Summer;24(3):349-53.
166. Karshikoff B, Sundelin T, Lasselin J. Role of inflammation in human fatigue: relevance of multidimensional assessments and potential neuronal mechanisms Front Immunol. 2017;8:21.
167. Kaur C, Ling EA. Periventricular white matter damage in the hypoxic neonatal brain: role of microglial cells. Prog Neurobiol. 2009 Apr;87(4):264-80.

168. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat Immunol. 2010;11(5):373-84.
169. Kirkevold M, Christensen D, Andersen G, Johansen SP, Harder I. Fatigue after stroke: manifestations and strategies. Disabil Rehabil. 2012;34(8):665-70.
170. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. Neurology. 2013 Jan 22;80(4):409-16.
171. Knapp P, Lightbody E. Emotional and Cognitive Changes Following a Stroke. In: Williams J, Perry L, Watkins C, editors. Stroke Nursing. 2nd ed. John Wiley & Sons Ltd; 2020. p. 259-79.
172. Koopman K, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, van der Meer J, De Keyser J, Luijckx GJ. Long-term sequelae after cerebral venous thrombosis in functionally independent patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2009 May-Jun;18(3):198-202.
173. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. Mult Scler. 2005 Feb;11(1):76-80.
174. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. Arch Neurol. 1988 Apr;45(4):435-7.
175. Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2001 May;1(3):294-8.
176. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):1121-3.
177. Kuppuswamy A. The fatigue conundrum. Brain. 2017;140:2240-5.
178. Kuppuswamy A, Clark EV, Sandhu KS, Rothwell JC, Ward NS. Post-stroke fatigue: a problem of altered corticomotor control? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86:902-4.
179. Kuppuswamy A, Clark EV, Turner IF, Rothwell JC, Ward NS. Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability? Brain. 2015 Jan;138(Pt 1):136-48.
180. Kutlubaev MA, Mead GE. One step closer to understanding poststroke fatigue. Neurology. 2012 Oct 2;79(14):1414-5.

181. Kutlubaev M, Mead G. Fatigue after stroke. In The Behavioral and Cognitive Neurology of Stroke. Godefroy O, editor. 2nd ed. Cambridge University Press; 2013. P. 375-86.
182. Kutlubaev MA, Shenkin SD, Farrall AJ, Duncan FH, Lewis SJ, Greig CA, et al. CT and clinical predictors of fatigue at one month after stroke. Cerebrovasc Dis Extra. 2013 Mar 22;3(1):26-34.
183. Lagogianni C, Thomas S, Lincoln N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: A systematic review. Neuropsychol Rehabil. 2018 Jan;28(1):57-116.
184. Lamb F, Anderson J, Saling M, Dewey H. Predictors of subjective cognitive complaint in postacute older adult stroke patients. Arch Phys Med Rehabil. 2013 Sep;94(9):1747-52.
185. Lanctôt KL, Lindsay MP, Smith EE, Sahlas DJ, Foley N, Gubitz G, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue following Stroke, 6th edition update 2019. Int J Stroke. 2019 Jun 21:1747493019847334.
186. Lapin I. Phenibut (β□Phenyl□GABA): A Tranquilizer and Nootropic Drug. CNS Drug Rev. 2001 Winter;7(4):471-81.
187. Le Jan S, Plée J, Vallerand D, Dupont A, Delanez E, Durlach A, et al. Innate immune cellproduced IL-17 sustains inflammation in bullous pemphigoid. J Invest Dermatol. 2014 Dec;134(12):2908-17.
188. Lehnardt S, Lachance C, Patrizi S, Lefebvre S, Follett PL, Jensen FE, et al. The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS. J Neurosci. 2002 Apr 1;22(7):2478-86.
189. Lerdal A, Bakken LN, Kouwenhoven SE, Pedersen G, Kirkevold M, Finset A, et al. Poststroke fatigue – A review. J Pain Symptom Manage. 2009 Dec;38(6):928-49.
190. Lerdal A, Bakken LN, Rasmussen EF, Beiermann C, Ryen S, Pynten S, et al. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke. Disabil Rehabil. 2011;33(4):334-42.

191. Lerdal A, Gay CL. Fatigue in the acute phase after first stroke predicts poorer physical health 18 months later. Neurology. 2013 Oct 29;81(18):1581-7.
192. Lerdal A, Gay C, Lee K. Curvilinear relationship between age and post-stroke fatigue among patients in the acute phase following first-ever stroke. Int J Phys Med Rehabil. 2013;1:5.
193. Lerdal A, Lee KA, Bakken LN, Finset A, Kim HS. The course of fatigue during the first 18 months after first-ever stroke: a longitudinal study. Stroke Res Treat. 2012;2012:126275.
194. Lerdal A, Wahl A, Rustøen T, Hanestad B, Moum T. Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. Scand J Public Health.2005;33(2):123-30.
195. Levine J, Greenwald BD. Fatigue in Parkinson disease, stroke, and traumatic brain injury. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2009 May;20(2):347-61.
196. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. Nat Med. 2009 Feb;15(2):192-9.
197. Lindsberg PJ, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. Stroke. 2004;35:363-4.
198. Linnerud SCW, Bragstad LK. Factors associated with post-stroke fatigue [Internet]. [Published: 14.05.2019; Updated: 02.01.2020]. Available from: https://sykepleien.no/en/node/76701#comments
199. Liu X, Kenkare K, Li S, Desai V, Wong J, Luo X, et al. Increased Th17/Treg ratio in poststroke fatigue. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 931398.
200. Loureiro APC, Guarita-Souza LC, Lerdal A, Langhammer B. A review of the relationship between poststroke fatigue and physical activity. Topics in Geriatric Rehabilitation. 2014 Oct-Dec;30(4):296-306.
201. Lynch J, Mead G, Greig C, Young A, Lewis S, Sharpe M. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition. J Psychosom Res. 2007 Nov;63(5):539-44.

202. Maaijwee NA, Arntz RM, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeerders P, Schoonderwaldt HC, van Dijk EJ, et al. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Oct;86(10):1120-6.

203. MacIntosh BJ, Edwards JD, Kang M, Cogo-Moreira H, Chen JL, Mochizuki G, et al. Post-stroke fatigue and depressive symptoms are differentially related to mobility and cognitive performance Front Aging Neurosci. 2017 Oct 31;9:343.

204. Mackey J, Mensah G. Global burden of stroke. In: Mackey J, Mensah G. The atlas of heart disease and stroke. 1st ed. Geneva: World Health Organisation; 2004. p. 50-1. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43007

205. Mahon S, Theadom A, Barker-Collo S, Taylor S, Krishnamurthi R, Jones K, et al. The Contribution of Vascular Risk Factors in Prevalence of Fatigue Four Years Following Stroke: Results from a Population-Based Study J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Aug;27(8):2192-9.

206. Mandliya A, Das A, Unnikrishnan JP, Amal MG, Sarma PS, Sylaja PN. Post-stroke fatigue is an independent predictor of post-stroke disability and burden of care: a path analysis study. Top Stroke Rehabil. 2016 Feb;23(1):1-7.

207. Manes F, Paradiso S, Robinson RG. Neuropsychiatric effects of insular stroke J Nerv Ment Dis. 1999 Dec;187(12):707-12.

208. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, Ito S, Mamura M, Goto D, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. Intern Med. 2007;46(11):771-4.

209. McGeough E, Pollock A, Smith LN, Dennis M, Sharpe M, Lewis S, et al. Interventions for post-stroke fatigue. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD007030.

210. McKechnie F, Lewis S, Mead G. A pilot observational study of the association between fatigue after stroke and C-reactive protein. J R Coll Physicians Edinb. 2010 Mar;40(1):9-12.

211. McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. CNS Spectr. 2008;13:501-10.
212. Mead GE, Graham C, Dorman P, Bruins SK, Lewis SC, Dennis MS, et al. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. Analysis of data from UK patients recruited in the International Stroke Trial. PLoS One. 2011 Mar 18;6(3):e16988.
213. Michael K. Fatigue and stroke. Rehabil Nurs. 2002 May-Jun;27(3):89-94,103.
214. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. J Psychosom Res. 2003 Apr;54(4):345-52.
215. Miller KK, Combs SA, Van Puymbroeck M, Altenburger PA, Kean J, Dierks TA, Fatigue and pain: relationships with physical performance and patient beliefs after stroke. Top Stroke Rehabil. 2013 Jul-Aug;20(4):347-55.
216. Moran GM, Fletcher B, Feltham MG, Calvert M, Sackley C, Marshall T. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review. Eur J Neurol. 2014;21:1258-67.
217. Morris RC. Psychological and emotional issues after stroke. In: Munshi SK, Harwood R, editors. Stroke in the Older Person. Oxford University Press; 2020. p. 399.
218. Morsund AH, Ellekjaer H, Gramstad A, Reiestad MT, Midgard R, Sando SB, et al. The development of cognitive and emotional impairment after a minor stroke: A longitudinal study. Acta Neurol Scand. 2019 Oct;140(4):281-9.
219. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. Neuron. 2010 Jul 29;67(2):181-98.
220. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. Curr Drug Metab. 2002 Apr;3(2):175-87.
221. Mutai H, Furukawa T, Houri A, Suzuki A, Hanihara T. Factors associated with multidimensional aspect of post-stroke fatigue in acute stroke period. Asian J Psychiatr. 2017 Apr;26:1-5.

222. Nadarajah M, Goh HT. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management. Topics in stroke rehabilitation. 2015;22(3):208-20.
223. Naess H, Lunde L, Brogger J. The triad of pain, fatigue and depression in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study. Cerebrovasc Dis. 2012;33(5):461-5.
224. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Fatigue among stroke patients on long-term follow-up. The Bergen Stroke Study. J Neurol Sci. 2012 Jan 15;312(1-2):138-41.
225. Naess H, Nyland H. Poststroke fatigue and depression are related to mortality in young adults: a cohort study. BMJ Open. 2013 Mar 1;3(3). pii: e002404.
226. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction. Cerebrovasc Dis. 2005;20(4):245-50.
227. Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM. Health-related quality of life among young adults with ischemic stroke on long-term follow-up. Stroke. 2006 May;37(5):1232-6.
228. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9.
229. Newton JL. Fatigue in primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis. 2008;12:367-83.
230. Noble AJ, Baisch S, Mendelow AD, Allen L, Kane P, Schenk T. Posttraumatic stress disorder explains reduced quality of life in subarachnoid hemorrhage patients in both the short and long term. Neurosurgery. 2008 Dec;63(6):1095-104.
231. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjögren's syndrome: a double blind, randomised clinical trial. PLoS One. 2012;7:e30123.
232. O'Connor JC, Andre C, Wang Y, Lawson MA, Szegedi SS, Lestage J, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. J Neurosci. 2009 Apr 1;29(13):4200-9.

233. Ogden JA, Mee EW, Henning M. A prospective study of psychosocial adaptation following subarachnoid haemorrhage. Neuropsychological Rehabilitation. 1994; 4(1):7-30.
234. Ogden JA, Mee EW, Utley T. Too little, too late: does tirilazad mesylate reduce fatigue after subarachnoid hemorrhage? Neurosurgery. 1998 Oct;43 Issue 4:782-7.
235. Ondobaka S, Ward N, Kuppuswamy A. Inter-hemispheric inhibition in stroke survivors is related to fatigue and cortical excitability. BioRxiv. [posted 2019 Nov 11]. doi: https://doi.org/10.1101/831511
236. Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, Lund-Sørensen N, Sandvik L. Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients. J Neurol. 2011 Apr;258(4):670-6.
237. Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, Lund-Sørensen N, Sandvik L. Serum levels of cytokines, glucose, and hemoglobin as possible predictors of poststroke depression, and association with poststroke fatigue. Int J Neurosci. 2012 Nov;122(11):682-90.
238. Ormstad H, Verkerk R, Amthor KF, Sandvik L. Activation of the kynurenine pathway in the acute phase of stroke and its role in fatigue and depression following stroke J Mol Neurosci. 2014;54(2):181-7.
239. Palmcrantz S, Widén Holmqvist L, Sommerfeld DK. Young individuals with stroke: a cross sectional study of longterm disability associated with self-rated global health. BMC Neurol. 2014 Jan 28;14:20.
240. Parks NE, Eskes GA, Gubitz GJ, Reidy Y, Christian C, Phillips SJ. Fatigue impact scale demonstrates greater fatigue in younger stroke survivors. Can J Neurol Sci. 2012 Sep;39(5):619-25.
241. Park JY, Chun MH, Kang SH, Lee JA, Kim BR, Shin MJ. Functional outcome in poststroke patients with or without fatigue. Am J Phys Med Rehabil. 2009 Jul;88(7):554-8.
242. Pašić Z, Smajlović D, Ibrahimagić OĆ, Selmanović S. The effect of fatigue syndrome on cognitive functioning and quality of life of a patient after an ischemic stroke. Acta Med Sal. 2017 Febr;46(1):22.

243. Passier PE, Post MW, van Zandvoort MJ, Rinkel GJ, Lindeman E, Visser-Meily JM. Visser Meily, Predicting fatigue 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurol. 2011 Jun;258(6):1091-7.

244. Pendlebury ST, Markwick A, De Jager C.A, Zamboni G, Wilcock, G. K, Rothwell PM. Differences in cognitive profile between TIA, stroke and elderly memory research subjects: a comparison of the MMSE and MoCA. *Cerebrovascular diseases*. 2012;*34*(1):48-54.

245. Perrier MJ, Korner-Bitensky N, Mayo NE. Patient factors associatedwith return to driving poststroke: findings from a multicenter cohort study. Arch Phys Med Rehabil. 2010 Jun;91(6):868-73.

246. Pihlaja R, Uimonen J, Mustanoja S, Tatlisumak T, Poutiainen E. Poststroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients. J Psychosom Res. 2014;77:380-4.

247. Pollock A, St George B, Fenton M, Firkins L. Top ten research priorities relating to life after stroke. Int J Stroke. 2014 Apr;9(3):313-20.

248. Ponchel A, Bombois S, Bordet R, Hénon H. Factors associated with poststroke fatigue: a systematic review. Stroke Res Treat. 2015;2015:347920.

249. Ponchel A, Labreuche J, Bombois S, Delmaire C, Bordet R, Hénon H. Influence of medication on fatigue six months after stroke. Stroke Res Treat. 2016 Jun 19; 2016: 2410921.

250. Poulsen MB, Damgaard B, Zerahn B, Overgaard K, Rasmussen RS. Modafinil may alleviate poststroke fatigue: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. Stroke. 2015;46:3470-7.

251. Poulsen MB, Skovbølling SL, Kruuse C, Overgaard K, Rasmussen RS. How to identify fatigue in stroke patients: an investigation of the post-stroke fatigue case definition validity. Top Stroke Rehabil. 2019 Dec 21:1-8.

252. Powell DJ, Liossi C, Moss-Morris R, Schlotz W.Unstimulated cortisol secretory activity in everyday life and its relationship with fatigue and chronic fatigue

syndrome: a systematic review and subset meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2013 Nov;38(11):2405-22.

253. Radman N, Staub F, Aboulafia-Brakha T, Berney A, Bogousslavsky J, Annoni JM. Poststroke fatigue following minor infarcts. A prospective study. Neurology. 2012 Oct 2;79(14):1422-7.
254. Rafiq S, Stevens K, Hurst AJ, Murray A, Henley W, Weedon MN, et al. Common genetic variation in the gene encoding interleukin1-receptor antagonist (IL-1RA) is associated with altered circulating IL-1RA levels. Genes Immun. 2007 Jun;8(4):344-51.
255. Ramírez-Moreno JM, Muñoz-Vega P, Alberca SB, Peral-Pacheco D. Health-related quality of life and fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 Feb;28(2):276-84.
256. Ramsey-Goldman R, Rothrock N. Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. PM R. 2010 May;2(5):384-92.
257. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. Scott Med J. 1957 Jun;2(6):254-68.
258. Rasquin SM, Verhey FR, Lousberg R, Winkens I, Lodder J. Vascular cognitive disorders: memory, mental speed and cognitive flexibility after stroke. J Neurol Sci. 2002 Nov 15;203-204:115-9.
259. Reiner AP, Wurfel MM, Lange LA, Carlson CS, Nord AS, Carty CL, et al. Polymorphisms of the IL1-receptor antagonist gene (IL1RN) are associated with multiple markers of systemic inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Jul;28(7):1407-12.
260. Rietdijk CD, van Wezel RJA, Garssen J, Kraneveld AD. Neuronal toll-like receptors and neuro-immunity in Parkinson's disease, Alzheimer's disease and stroke. Neuroimmunol Neuroinflammation. 2016 Feb 15;3 Issue 2:27-37.
261. Robinson CA, Shumway-Cook A, Ciol MA, Kartin D. Participation in community walking following stroke: subjective versus objective measures and the impact of personal factors. Phys Ther. 2011 Dec;91(12):1865-76.

262. Roerink ME, van der Schaaf ME, Dinarello CA, Knoop H, van der Meer JW. Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease: a narrative review. J Neuroinflammation. 2017 Jan 21;14(1):16.
263. Rönnbäck L, Hansson E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. J Neuroinflammation. 2004 Nov 4;1(1):22.
264. Rossi C, Cordonnier C, Popescu V, Dequatre N. Prevalence and determinants of fatigue 1 year after spontaneous intracerebral haemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2011;31(Suppl 2):21.
265. Rothwell NJ, Luheshi G, Toulmond S. Cytokines and their receptors in the central nervous system: physiology, pharmacology, and pathology. Pharmacol Ther. 1996;69(2):85-95.
266. Sagen U, Vik TG, Moum T, Mørland T, Finset A, Dammen T. Screening for anxiety and depression after stroke: comparison of the hospital anxiety and depression scale and the Montgomery and Asberg depression rating scale. J Psychosom Res. 2009 Oct;67(4):325-32.
267. Sarfo FS, Berchie P, Singh A, Nichols M, Agyei-Frimpong M, Jenkins C, et al. Prevalence, trajectory, and predictors of poststroke fatigue among Ghanaians J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 May;28(5):1353-61.
268. Schepers VP, Visser-Meily AM, Ketelaar M, Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. Arch Phys Med Rehabil. 2006 Feb;87(2):184-8.
269. Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Progression of leukoaraiosis and cognition. Stroke 2007;38(9):2619-25.
270. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Prevalence of admission hyperglycemia across clinical subtypes of acute stroke. Lancet. 1999 Jan 30;353(9150):376-7.
271. Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, Merriman NA, Donnelly N, Rohde D, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. Eur Stroke J. 2019 Jun;4(2):160-71.

272. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zakeri H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, blinded, crossover study. Neurol Res. 2012;34:854-8.
273. Shaughnessy M, Resnick BM, Macko RF. Testing a model of post-stroke exercise behaviour. Rehabil Nurs. 2006 Jan-Feb;31(1):15-21.
274. Shi Y, Yang D, Zeng Y, Wu W. Risk factors for post-stroke depression: a meta-analysis. Front Aging Neurosci. 2017 Jul 11;9:218.
275. Shichita T, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T, Yoshimura A, Ooboshi H. Novel therapeutic strategies targeting innate immune responses and early inflammation after stroke. J Neurochem. 2012 Nov;123 Suppl 2:29-38.
276. Shichita T, Ito M, Yoshimura A. Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection. Front Cell Neurosci. 2014;8:319.
277. Shichita T, Sakaguchi R, Suzuki M, Yoshimura A. Post-ischemic inflammation in the brain. Front Immunol. 2012 May 31;3:132.
278. Sisson RA. Cognitive status as a predictor of right hemisphere stroke outcomes. J Neurosci Nurs. 1995 Jun;27(3):152-6.
279. Skanér Y, Nilsson GH, Sundquist K, Hassler E, Krakau I. Self-rated health, symptoms of depression and general symptoms at 3 and 12 months after a first-ever stroke: a municipality-based study in Sweden. BMC Fam Pract. 2007 Oct 17;8:61.
280. Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. Cross-cultural differences in the epidemiology of unexplained fatigue syndromes in primary care. The British Journal of Psychiatry. 2003;182(3): 205-9.
281. Skogestad IJ, Kirkevold M, Indredavik B, Gay CL, Lerdal A; NORFAST Group. Lack of content overlap and essential dimensions – A review of measures used for post-stroke fatigue. J Psychosom Res. 2019 Sep;124:109759.
282. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. *The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue.* J Psychosom Res. 1995 Apr;39(3):315-25.

283. Smith OR, van den Broek KC, Renkens M, Denollet J. Comparison of fatigue levels in patients with stroke and patients with end-stage heart failure: application of the fatigue assessment scal. J Am Geriatr Soc. 2008 Oct;56(10):1915-9.
284. Snaphaan L, van der Werf S, de Leeuw FE Time course and risk factors of post□stroke fatigue: a prospective cohort study. Eur J Neurol. 2011 Apr;18(4):611-7.
285. Starkstein SE, Migliorelli R, Manes F, Tesón A, Petracca G, Chemerinski E, et al. The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 1995 Dec;2(6):540-6.
286. Staub F, Bogousslavsky J. Post-stroke depression or fatigue? Eur Neurol. 2001;45:3-5.
287. Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. Cerebrovasc Dis. 2001 Aug;12(2):75-81.
288. Sterr A, Furlan L. A case to be made: theoretical and empirical arguments for the need to consider fatigue in post-stroke motor rehabilitation Neural Regen Res. 2015 Aug;10(8):1195-7.
289. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. Curr Opin Immunol. 2007 Jun;19(3):281-6.
290. Stokes EK, O'Connell C, Murphy B. An investigation into fatigue post-stroke and its multidimensional nature. Advances in Physiotherapy. 2011 March;13(1):1-9.
291. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. Rheumatology (Oxford). 2012 Oct;51(10):1860-9.
292. Suh M, Choi-Kwon S. Structural equation modeling on quality of life in stroke survivors. J Korean Acad Nurs. 2010 Aug;40(4):533-41.
293. Syed AB, Castell LM, Ng A, Winward C, Rothwell PM. Plasma glutamate levels predict fatigue after TIA and minor stroke. Cerebrovasc Dis. 2007;23(suppl 2):117.

294. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. Annu Rev Immunol. 2003;21:335-76.
295. Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. Neural mechanisms underlying chronic fatigue. Rev Neurosci. 2013;24:617-28.
296. Tang WK, Chen YK, Liang HJ, Chu WC, Mok VC, Ungvari GS, et al. Subcortical white matter infarcts predict 1-year outcome of fatigue in stroke. BMC Neurol. 2014 Dec 12;14:234.
297. Tang WK, Chen YK, Lu JY, Chu WC, Mok VC, Ungvari GS, et al. White matter hyperintensities in post-stroke depression: a case control study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Dec;81(12):1312-5.
298. Tang WK, Chen YK, Mok V, Chu WC, Ungvari GS, Ahuja AT, et al. Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study. J Neurol. 2010 Feb;257(2):178-82.
299. Tang WK, Liang HJ, Chen YK, Chu WC, Abrigo J, Mok VC, et al. Poststroke fatigue is associated with caudate infarcts. J Neurol Sci. 2013 Jan 15;324(1-2):131-5.
300. Tang WK, Liu XX, Chen YK, Abrigo J, Chu WC, Mok VC, et al. Cerebral microbleeds and fatigue in stroke. Eur Neurol. 2014;71(5-6):213-6.
301. Tang WK, Lu JY, Mok V, Ungvari GS, Wong KS. Is fatigue associated with suicidality in stroke? Arch Phys Med Rehabil. 2011 Aug;92(8):1336-8.
302. Tariq H, Malik AN. Frequency of post-stroke fatigue and its association with quality of life in Pakistani population: A cross sectional study. T Rehabili J. 2017:01(01);9-12.
303. Tate J, Olencki T, Finke J, Kottke-Marchant K, Rybicki LA, Bukowski RM. Phase I trial of simultaneously administered GM-CSF and IL-6 in patients with renal-cell carcinoma: clinical and laboratory effects. Ann Oncol. 2001;12:655-9.
304. Thomas K, Gamlin C, De Simoni A, Mullis R, Mant J. How is poststroke fatigue understood by stroke survivors and carers? A thematic analysis of an online discussion forum. BMJ Open. 2019 July;9(7):e028958. doi:10.1136/bmjopen-2019-028958

305. Thomas K, Hjalmarsson C, Mullis R, Mant J. Conceptualising post-stroke fatigue: a cross-sectional survey of UK-based physiotherapists and occupational therapists. BMJ Open. 2019 Dec 10;9(12):e033066.
306. Thompson AJ. Symptomatic treatment in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 1998;11:305-9.
307. Tookman AJ, Jones CL, DeWitte M, Lodge PJ. Fatigue in patients with advanced cancer: a pilot study of an intervention with infliximab. Support Care Cancer. 2008 Oct;16(10):1131-40.
308. Tseng BY, Billinger SA, Gajewski BJ, Kluding PM. Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke. Stroke. 2010 Dec;41(12):2908-12.
309. Valdés Hernández Mdel C, Morris Z, Dickie DA, Royle NA, Muñoz Maniega S, Aribisala BS, *et al. Close correlation between quantitative and qualitative assessments of white matter lesions.* Neuroepidemiology. 2013;40(1):13-22.
310. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR.Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. Sleep. 2008 Nov;31(11):1601-7.
311. Van de Port IG, Kwakkel G, Bruin M, Lindeman E. Determinants of depression in chronic stroke: a prospective cohort study. Disabil Rehabil. 2007 Mar 15;29(5):353-8.
312. Van de Port IG, Kwakkel G, Schepers VP, Heinemans CT, Lindeman E. Is fatigue an independent factor associated with activities of daily living, instrumental activities of daily living and health-related quality of life in chronic stroke? Cerebrovasc Dis. 2007;23(1):40-5.
313. Van der Werf S, van den Broek HL, Anten HW, Bleijenberg G. Experience of severe fatigue long after stroke and its relation to depressive symptoms and disease characteristics. Eur Neurol. 2001;45(1):28-33.
314. Van Eijsden HM, van de Port IG, Visser-Meily JM, Kwakkel G.Poststroke fatigue: who is at risk for an increase in fatigue? Stroke Res Treat. 2012;2012:863978.

315. Vesce S, Rossi D, Brambilla L, Volterra A. Glutamate release from astrocytes in physiological conditions and in neurodegenerative disorders characterized by neuroinflammation. Int Rev Neurobiol. 2007;82:57-71.
316. Vetkas A, Lepik T, Eilat T, Rätsep T, Asser T. Emotional health and quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 2013 Jun;155(6):1107-14.
317. Vincent-Onabajo, G., & Adamu, A. (2017). Determinants of Poststroke Fatigue among Stroke Survivors Undergoing Rehabilitation in Nigeria. Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies, 4(3).
318. Visser MM, Goodin P, Parsons MW, Lillicrap T, Spratt NJ, Levi CR, Bivard A. Modafinil treatment modulates functional connectivity in stroke survivors with severe fatigue. Sci Rep. 2019 Jul;9:9660.
319. Visser MM, Maréchal B, Goodin P, Lillicrap TP, Garcia-Esperon C, Spratt NJ, et al. Predicting Modafinil-Treatment Response in Poststroke Fatigue Using Brain Morphometry and Functional Connectivity. Stroke. 2019 Mar;50(3):602-9.
320. Visser-Keizer AC, Hogenkamp A, Westerhof-Evers HJ, Egberink IJ, Spikman JM. Dutch multifactor fatigue scale: a new scale to measure the different aspects of fatigue after acquired brain injury. Arch Phys Med Rehabil 2015;96:1056-63.
321. Vuletić V, Lezaić Z, Morović S. Post-stroke fatigue. Acta Clin Croat. 2011 Sep;50(3):341-4.
322. Wang L, Leonards CO, Sterzer P, Ebinger M. White matter lesions and depression: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res. 2014 Sep;56:56-64.
323. Wang SS, Wang JJ, Wang PX, Chen R. Determinants of fatigue after first-ever ischemic stroke during acute phase. PLoS One. 2014 Oct 10;9(10):e110037.
324. Wang T, Yin J, Miller AH, Xiao C. A systematic review of the association between fatigue and genetic polymorphisms. Brain Behav Immun. 2017 May;62:230-44.

325. Wei C, Zhang F, Chen L, Ma X, Zhang N, Hao J. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles. J Neurol. 2016 Feb;263(2):269-76.
326. Weinberg RS, Gould D. Foundations of sport and exercise psychology. 7th ed. Champaign IL: Human Kinetics; 2019. 680 p.
327. Weinstein JR, Koerner IP, Möller T. Microglia in ischemic brain injury. Future Neurol. 2010 Mar 1;5(2):227-46.
328. Weinstein JR, Schulze J, Lee RV, Phillips H, Zierath D, Tanzi P, at al. Functional polymorphisms in toll-like receptor 4 are associated with worse outcome in acute ischemic stroke patients. Neuroreport. 2014 May 28;25(8):580-4.
329. Wen H, Weymann KB, Wood L, Wang QM. Inflammatory signaling in post-stroke fatigue and depression. Eur Neurol. 2018;80(3-4):138-48.
330. White JH, Gray KR, Magin P, Attia J, Sturm J, Carter G, et al. Exploring the experience of post-stroke fatigue in community dwelling stroke survivors: a prospective qualitative study. Disabil Rehabil. 2012;34(16):1376-84.
331. Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. Neurology. 2005;64:1267-9.
332. Winkens I, Van Heugten CM, Fasotti L, Wade DT. Reliability and validity of two new instruments for measuring aspects of mental slowness in the daily lives of stroke patients. Neuropsychol Rehabil. 2009 Jan;19(1):64-85.
333. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2016 Jun;47(6):e98-e169.
334. Winward C, Sackley C, Metha Z, Rothwell PM. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. Stroke. 2009 Mar;40(3):757-61.

335. Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Wong PT, Lam CW. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. Clin Immunol. 2008 Jun;127(3):385-93.
336. Woodford HJ, George J. Cognitive assessment in the elderly: A review of clinical methods. QJM. 2007 Aug;100(8):469-84.
337. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011. 39 p. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583.
338. Wu D, Wang L, Teng W, Huang K, Shang X. Correlation of fatigue during the acute stage of stroke with serum uric acid and glucose levels, depression, and disability. Eur Neurol. 2014;72(3-4):223-7.
339. Wu D, Wang L, Teng W, Huang K, Shang X. Correlation of post□stroke fatigue with glucose, homocysteine and functional disability. Acta Neurol Scand. 2015 Jun;131(6):400-4.
340. Wu S, Barugh A, Macleod M, Mead G. Psychological associations of poststroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2014 Jun;45(6):1778-83.
341. Wu S, Duncan F, Anderson NH, Kuppuswamy A, Macloed MR, Mead GE. Exploratory cohort study of associations between Serum C-reactive protein and fatigue after stroke. PLoS One. 2015 Nov 24;10(11):e0143784.
342. Wu S, Kutlubaev M, Chun H. Interventions for post-stroke fatigue. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;7.
343. Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T Model of understanding fatigue after stroke Stroke. 2015 Mar;46(3):893-8.
344. Yao L, Kan EM, Kaur C, Dheen ST, Hao A, Lu J, et al. Notch-1 signaling egulates microglia activation via NF-κB pathway after hypoxic exposure in vivo and in vitro. PLoS One. 2013 Nov 6;8(11):e78439.

345. Yao L, Kan EM, Lu J, Hao A, Dheen ST, Kaur C, et al. Toll-like receptor4 mediates microglial activation and production of inflammatory mediators in neonatal rat brain following hypoxia: role of TLR4 in hypoxic microglia. J Neuroinflammation. 2013 Feb 6;10:23.
346. Yee T, Gilles N, Ilyasova Y, Levine S. The Relationship of Neurologic Impairments to Post-Stroke Fatigue in an Urban, Minority Population (P5. 6-004). Neurology. 2019 April 09;92 (15 Suppl).
347. Zedlitz AM, Rietveld TC, Geurts AC, Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. Stroke. 2012;43:1046-51.
348. Zedlitz AM, Visser-Meily AJ, Schepers VP, Geurts AC, Fasotti L. Patients with severe poststroke fatigue show a psychosocial profile comparable to patients with other chronic disease: implications for diagnosis and treatment. ISRN Neurol. 2011;2011:627081.
349. Zeng L, Wang Y, Liu J, Wang L, Weng S, Chen K, et al. Pro-inflammatory cytokine network in peripheral inflammation response to cerebral ischemia. Neurosci Lett. 2013 Aug 26;548:4-9.
350. Ziino C, Ponsford J. Selective attention deficits and subjective fatigue following traumatic brain injury. Neuropsychology. 2006 May;20(3):383-90.
351. Ziino C, Ponsford J. Vigilance and fatigue following traumatic brain injury. J Int Neuropsychol Soc. 2006 Jan;12(1):100-10.
352. Zlott DA, Byrne M. Mechanisms by which pharmacologic agents may contribute to fatigue. PM R. 2010 May;2(5):451-5.
353. Zwarts MJ, Bleijenberg G, van Engelen BG. Clinical neurophysiology of fatigue. Clin Neurophysiol. 2008;119(1):2-10.

Додаток А

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 duringthe 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 ІІ. 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 ІІ. Постінсультна втома та особливості амбулаторної фармакотерапії після гострих порушень мозкового кровообігу. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019;7(1):72-80.
16. Дельва ІІ. 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 ІІ. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми. Прикарпатський Вісник НТШ Плюс. 2019;5(57):119-27.
18. Дельва ІІ, 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 ІІ, 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).

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Дельва ІІ, 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 ІІ, 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, висновкі, 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, висновкі, 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.

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 некардіоемболічного 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).

Додаток Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кор. НАМН України, професор

_____ Вдовиченко Ю.П.
«23» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** вивчення особливостей фармакологічної корекції постінсультної втоми.
2. **Установа, її адреса та виконавці:** кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. - 5 (57). – С.119-127.
   Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events / I Delva // Проблеми екології та медицини. -2019. – Т.23. - №1-2. – С.8-12.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** кафедра медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.
5. **Термін впровадження:** 2020 рік.
6. **Ефективність впровадження:** результати вивчення особливостей фармакологічної корекції постінсультної втоми в різні терміни після гострих порушень мозкового кровообігу було впроваджено у педагогічний процес кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика з проведенням лекцій, семінарських і практичних занять.
7. **Пропозиції до впровадження** обговорені на засіданні кафедри медицини невідкладних станів (протокол № 13 від 22.01.2020р.)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри медицини невідкладних станів,
д.мед.н., професор **Б.І. Слонецький**

«22» 01 2020 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор Української медичної стоматологічної академії, д.мед.н. професор
_____ В.М. Дворник
«__» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** вивчення особливостей фармакологічної корекції постінсультної втоми.
2. **Установа, її адреса та виконавці:** кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. - 5 (57). – С.119-127.

   Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events / I Delva // Проблеми екології та медицини. -2019. – Т.23. - №1-2. – С.8-12.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії.
5. **Термін впровадження:** 2019 рік.
6. **Ефективність впровадження:** результати вивчення особливостей фармакологічної корекції постінсультної втоми в різні терміни після гострих порушень мозкового кровообігу було впроваджено у педагогічний процес кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії з проведенням лекцій, семінарських і практичних занять.
7. **Пропозиції до впровадження** обговорені на засіданні кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою (протокол № 2 від 05.09.2019 р.)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

«26» листопада 2020 року

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри нервових хвороб
з нейрохірургією та медичною генетикою
_____ д.мед.н., проф. М.Ю. Дельва

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор Української медичної стоматологічної академії д.мед.н., професор
_____ В.М. Дворник
«__» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** вивчення ролі імуно-запальних та генетичних факторів у виникненні та особливостях подальшого перебігу постінсультної втоми в різні періоди після розвитку гострих порушень мозкового кровообігу.
2. **Установа, її адреса та виконавці:** кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Профіль маркерів системного запалення та особливості клінічного перебігу постінсультної втоми / І.І.Дельва, Л.Е. Весніна, Т.В.Мамонтова // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип. 1, том 2 (149). – С. 130-134.

   Дельва І.І. Поліморфізм 896A/G гену Toll-подібного рецептора 4 та особливості клінічного перебігу постінсультної втоми / І.І. Дельва, Л.Е.Весніна, О.А. Шликова, О.В. Ізмайлова // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип.2 , том 1 (150). – С.115 - 120.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії.
5. **Термін впровадження:** 2019 рік.
6. **Ефективність впровадження:** результати вивчення стану маркерів системного запалення та однонуклеотидного поліморфізму 896A/G гену Toll-подібного рецептора 4 у виникненні та особливостях подальшого

перебігу постінсультної втоми в різні терміни після гострих порушень мозкового кровообігу було впроваджено у педагогічний процес кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії з проведенням лекцій, семінарських і практичних занять.

7. **Пропозиції до впровадження** обговорені на засіданні кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою (протокол № 2 від 05.09.2019 р.)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри нервових хвороб
з нейрохірургією та медичною
генетико д.мед.н., проф. М.Ю. Дельва

«26» травня 2020 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної, методичної та виховної роботи
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
д.мед.н., професор
_____ Дмитрієва С.М.
«17» 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вивчення особливостей фармакологічної корекції постінсультної втоми.
2. **Установа, її адреса та виконавці:** кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. - 5 (57). – С.119-127; Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events / I Delva // Проблеми екології та медицини. -2019. – Т.23. - №1-2. – С.8-12.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** кафедра Загальної практики-сімейної медицини, гастроентерології, фізичної та реабілітаційної медицини Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України». **Термін впровадження:** 2019 рік.
5. **Ефективність впровадження:** результати вивчення особливостей фармакологічної корекції постінсультної втоми в різні терміни після гострих порушень мозкового кровообігу було впроваджено у навчальний процес кафедри ЗПСМ, гастроентерології, фізичної та реабілітаційної медицини з проведенням лекцій, семінарських і практичних занять з фаху «Фізична та реабілітаційна медицина».
6. **Пропозиції до впровадження** обговорені на засіданні кафедри ЗПСМ, гастроентерології, фізичної та реабілітаційної медицини ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (протокол № 10 від 03.09.2019 р.)
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

«15» 02 2020 року

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри_____
д.мед.н., проф. Алипова О.Є.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Сумського державного університету

_____ Чорноус А.М.

«28» 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** вивчення особливостей фармакологічної корекції постінсультної втоми.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: Українська медична стоматологічна академія, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:**
   - Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. - 5 (57). – С. 119–127.
   - Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events / I Delva // Проблеми екології та медицини. -2019. – Т.23. - №1-2. – С. 8–12.
4. **Де та коли впроваджено:** кафедра нейрохірургії та неврології з курсами психіатрії, наркології, медичної психології, професійних хвороб Медичного інституту Сумського державного університету.
5. **Термін впровадження:** 2019 р.
6. **Форма впровадження:** в наукову роботу та у матеріали лекцій і практичних занять з неврології.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Директор Медичного інституту,

доктор медичних наук А.М. Лобода

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»
_____ Горох В.В.
«17» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла у відновному періоді гострого порушення мозкового кровообігу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І. Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. – 5 (57). – С.119-127.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня».
5. **Термін впровадження:** з 01.10.2019 р. по 15.01.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 40 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** Прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти протягом шести тижнів в добовій дозі 750 мг пацієнтами, у яких постінсультна втома вперше виявляється через 3 місяця після ГПМК, асоціюється з достовірним зменшенням кількості випадків постінсультної втоми, з достовірним зниженням інтенсивності психічного та мотиваційного компонентів постінсультної втоми.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

15.04. 2020 р.

Зав. неврологічним відділенням,
відповідальний за впровадження
Джепа Н.В.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор
КНП «Міська лікарня №2» ЗМР
_____ О. О. Алімпієв
“12” 02 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування ацетилсаліцилової кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла в гострому періоді ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки некардіоембоілчного генезу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events / I Delva // Проблеми екології та медицини. – 2019. – Т.23. - №1-2. – С.8-12.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №2» Запорізької міської ради.
5. **Термін впровадження:** 2019 - 2020 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 20 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** прийом ацетилсаліцилової кислоти (300 мг на добу, дванадцять тижнів) пацієнтами з перенесеними ішемічними інсультами, у яких була діагностована постінсультна втома, достовірно знижував інтенсивність втоми та її окремих її компонентів.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка неврологічним відділенням, к. мед. н.

КНП «Міська лікарня №2» ЗМР, м. Запоріжжя І. В. Томах

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор
КНП «Міська лікарня №2» ЗМР
_____ О. О. Алімпієв
"___" _____ 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла у відновному періоді гострого порушення мозкового кровообігу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. – 5 (57). – С.119-127.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №2» Запорізької міської ради.
5. **Термін впровадження:** 2019 - 2020 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 20 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** прийом пацієнтами, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, з появою у відновному періоді постінсультної втоми, гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти (750 мг на добу, шість тижнів) достовірно зменшував інтенсивність окремих компонентів постінсультної втоми.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка неврологічним відділенням, к. мед. н.

КНП «Міська лікарня №2» ЗМР, м. Запоріжжя Н. В. Томах

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
Комунального некомерційного
медичного підприємства
«Лікарня відновного лікування»
_____ М.М.Чіп
«__» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла у відновному періоді гострого порушення мозкового кровообігу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. – 5 (57). – С.119-127.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального некомерційного медичного підприємства «Лікарня відновного лікування».
5. **Термін впровадження:** з 01.11.2019 р. по 28.02.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 30 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** прийом пацієнтами з діагностованою постінсультною втомою через 3 та більше місяців після перенесених гострих порушень мозкового кровообігу гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти протягом шести тижнів в добовій дозі 750 мг достовірно знижував інтенсивність постінсультної втоми, зокрема психічного та мотиваційного компонентів.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Зав. неврологічним відділенням С.М.Холодна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник головного лікаря
з медичної частини
КНП «Новосанжарська ЦРЛ»

_____ С.С.Павловський
"05" листопада 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування ацетилсаліцилової кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла в гострому періоді ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки некардіоембоілчного генезу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events / I Delva // Проблеми екології та медицини. – 2019. – Т.23. - №1-2. – С.8-12.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Новосанжарська ЦРЛ».
5. **Термін впровадження:** з 10.10.2019 р. по 30.01.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 15 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** прийом ацетилсаліцилової кислоти в добовій дозі 300 мг протягом дванадцяти тижнів у пацієнтів після ішемічного некардіоемболічного інсульту, з діагностованою постінсультною втомою, призводить до достовірного зниження інтенсивності втоми загалом та окремих її компонентів.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Зав. неврологічним відділенням Дрига В.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник головного лікаря
з медичної частини
КНП «Новосанжарська ЦРЛ»

_____ С.С.Павловський
"05" лютого 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла у відновному періоді гострого порушення мозкового кровообігу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. – 5 (57). – С.119-127.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Новосанжарська ЦРЛ».
5. **Термін впровадження:** з 10.10.2019 р. по 30.01.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 20 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг протягом шести тижнів у хворих з постінсультною втомою, яка вперше виникла через 3 місяця чи пізніше після ГПМК, супроводжувалось достовірним зниженням інтенсивності постінсультної втоми в цілому та окремих її компонентів.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Зав. неврологічним відділенням Дрига В.М.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Заступник директора з медичної частини
Комунального підприємства
«5-а міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»
_____Л.М.Сало
"23" 03 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла у відновному періоді гострого порушення мозкового кровообігу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. – 5 (57). – С.119-127.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального підприємства «5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».
5. **Термін впровадження:** з 04.11.2019 р. по 27.02.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 30 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** гідрохлорид амінофенилмасляної кислоти, що приймався в добовій дозі 750 мг протягом шести тижнів пацієнтами з постінсультною втомою, що виникла в пізньому відновному періоді ГПМК, достовірно знижував інтенсивність психічного та мотиваційного компонентів постінсультної втоми.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Зав. неврологічним відділенням Т.В.Пілюгіна

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Заступник директора з медичної частини
Комунального підприємства
«5-а міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»
_____Л.М.Сало
"20" 03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування ацетилсаліцилової кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла в гострому періоді ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки некардіоембоілчного генезу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events / I Delva // Проблеми екології та медицини. – 2019. – Т.23. - №1-2. – С.8-12.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального підприємства «5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».
5. **Термін впровадження:** з 04.11.2019 р. по 28.02.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 15 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** у пацієнтів з перенесеним некардіоемболічним ішемічним інсультом та наявністю постінсультної втоми прийом ацетилсаліцилової кислоти в добовій дозі 300 мг протягом 3 місяців достовірно знижує інтенсивність окремих компонентів постінсультної втоми.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Зав. неврологічним відділенням Т.В.Пілюгіна

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
В.о. директора
Комунального підприємства
«4-А міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»
_____ Гордійчук І.Ю.
“02” _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування ацетилсаліцилової кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла в гострому періоді ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки некардіоембоілчного генезу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events / I Delva // Проблеми екології та медицини. – 2019. – Т.23. - №1-2. – С.8-12.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального підприємства «5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».
5. **Термін впровадження:** з 03.11.2019 р. по 28.02.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 15 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** у пацієнтів з постінсультною втомою, що виникла в гострому періоді некардіоемболічного ішемічного інсульту прийом ацетилсаліцилової кислоти в добовій дозі 300 мг протягом 3 місяців достовірно знижує інтенсивність окремих компонентів постінсультної втоми.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Зав. неврологічним відділенням Н.Г.Левченко

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
В.о. директора
Комунального підприємства
«4-А міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»
_____ Гордійчук І.Ю.
"02" _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла у відновному періоді гострого порушення мозкового кровообігу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. – 5 (57). – С.119-127.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального підприємства «4-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».
5. **Термін впровадження:** з 03.11.2019 р. по 28.02.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** у пацієнтів з постінсультною втомою, що виникла в пізньому відновному періоді гострих порушень мозкового кровообігу, прийом гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти (750 мг/добу протягом шести тижнів) призводить до достовірного зниження інтенсивності постінсультної втоми.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Зав. неврологічним відділенням Н.Г.Левченко

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Медичний директор
Комунального підприємства
«1-А міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»
_____ Ю.П.Матвієнко
"__" _____ 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування ацетилсаліцилової кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла в гострому періоді ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки некардіоембоілчного генезу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events / I Delva // Проблеми екології та медицини. – 2019. – Т.23. - №1-2. – С.8-12.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального підприємства «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».
5. **Термін впровадження:** з 07.10.2019 р. по 17.01.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 40 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** застосування ацетилсаліцилової кислоти (300 мг на добу) протягом дванадцяти тижнів у пацієнтів після ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки некардіоемболічного генезу з діагностованою постінсультною втомою призводить до достовірного зниження інтенсивності втоми, як загалом, так і окремих її компонентів.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

12.02. 2020 р.

Зав. неврологічним відділенням Т.М.Черненко

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Медичний директор
Комунального підприємства
«1-А міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»
_____ Ю.П.Матвієнко
“03” 12 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла у відновному періоді гострого порушення мозкового кровообігу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. – 5 (57). – С.119-127.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального підприємства «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».
5. **Термін впровадження:** з 07.10.2019 р. по 17.01.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 35 спостережень.

Ефективність за даними організації, що впровадила: застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти протягом шести тижнів (750 мг на добу) у пацієнтів з діагностованою постінсультною втомою (яка вперше виникла через 3 місяця чи пізніше після ГПМК) призводило до достовірного зниження інтенсивності постінсультної втоми, а зокрема психічного та мотиваційного компонентів.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

12.02. 2020 р.

Зав. неврологічним відділенням Т.М.Черненко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник головного лікаря
з медичної частини
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
ім.М.В. Скліфосовського ПОР»
_____ О.І. Лантєва
«02» березня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування ацетилсаліцилової кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла в гострому періоді ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки некардіоембоілчного генезу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Delva I. Effectiveness of acetylsalicylic acid in correction of post-stroke fatigue during acute cerebrovascular events / I Delva // Проблеми екології та медицини. – 2019. – Т.23. - №1-2. – С.8-12.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради».
5. **Термін впровадження:** 2019 - 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 20 спостережень.
7. **Ефективність за даними організації, що впровадила:** у пацієнтів з діагностовано в гострому періоді ішемічних некардіоемболічних інсультів постінсультною втомою прийом ацетилсаліцилової кислоти в добовій дозі 300 мг протягом дванадцяти тижнів супроводжувалось достовірним зниженням інтенсивності втоми, як загалом, так і окремих її компонентів.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Зав. неврологічним відділенням О.А.Вірьовка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник головного лікаря
з медичної частини
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
ім. М.В. Скліфосовського ПОР»
_____ О.І. Лаптєва
«02» червня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організації праці, тощо).** Застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в корекції постінсультної втоми, що виникла у відновному періоді гострого порушення мозкового кровообігу.
2. **Заклад, де проводилася розробка, адреса, ПІП авторів**: кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23; Дельва Ірина Іванівна.
3. **Джерело інформації:** Дельва І.І. Ефективність гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в лікуванні постінсультної втоми / І.І.Дельва // Прикарпатський вісник НТШ плюс. -2019. – 5 (57). – С.119-127.
4. **Де та коли впроваджено.** Впроваджено у лікувальну роботу неврологічного відділення комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради».
5. **Термін впровадження:** 2019 - 2020 рр..
6. **Загальна кількість спостережень:** 30 спостережень.

Ефективність за даними організації, що впровадила: застосування гідрохлориду амінофенилмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг протягом шести тижнів у пацієнтів з діагностованою в пізньому відновному періоді постінсультною втомою призводило до достовірного зниження інтенсивності постінсультної втоми, та її мотиваційного та психічного компонентів.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Зав. неврологічним відділенням О.А.Вірьовка