

СТРАТИФИКАЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ДАННЫХ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ СВЯЗАННЫМ С COVID-19 И ГРУППАМИ РИСКА С ИНСУЛЬТОМ

STRATIFICATION AND DEPENDENCE OF DATA ON DISEASES ASSOCIATED WITH COVID-19 AND RISK GROUPS WITH STROKE

**A. Dzhibilov
I. Khamgokova
Z. Khashkulova**

Summary. It is believed that PIU (post-stroke fatigue) has a multifactorial origin and is the result of a complex interaction of psychological, behavioral, biological factors and features of the patient's social environment. When analyzing the associations between the features of the clinical course of PIU with a wide variety of factors, the latter were conditionally divided into socio-demographic, psycho-emotional, somatic, clinical-neurological, neuroimaging, drug, biochemical, immuno-inflammatory, genetic and central (brain). One of the most significant factors of PIU is the presence of fatigue in patients in the pre-stroke period. According to various data, pre-stroke fatigue is present in 11%–64% of patients with PIU. In particular, in patients who indicated the presence of fatigue in the pre-stroke period, the probability of PIU (according to the FSS scale) significantly increased both in the acute period of strokes (4.89 times, 95% CI, 2.13–11.21) and 3 months after the stroke (3.7 times, 95% CI, 1.6–8.3).

Keywords: stroke, post-stroke fatigue, disorder, blood circulation.

Дзшибилов Аслан Юрьевич

Аспирант, Кабардино-Балкарский Государственный
Университет, г. Нальчик, Врач невролог, психиатр-
нарколог

aslan.dzhibilov@mail.ru

Хамгокова Инна Ураловна

Врач невролог, Городская поликлиника № 1 г.
Нальчик

inna19882008@mail.ru

Хашкулова Замират Мухадиновна

Кабардино-Балкарский Государственный
Университет, г. Нальчик
khashzamira@gmail.com

Аннотация. Считается, что ПИУ (постинсультное утомление) имеет мультифакториальное происхождение и является результатом комплексного взаимодействия психологических, поведенческих, биологических факторов и особенностей социальной среды пациента. При анализе ассоциаций между особенностями клинического течения ПИУ с широким многообразием факторов, последние нами условно были поделены на социально-демографические, психо-эмоциональные, соматические, клинко-неврологические, нейровизуальные, медикаментозные, биохимические, иммуно-воспалительные, генетические и центральные (мозговые). Одним из самых существенных факторов ПИУ считается наличие у пациентов усталости в доинсультном периоде. По разным данным у пациентов с ПИУ доинсультная усталость присутствует в 11%–64% случаев. В частности, у пациентов, указывавших на наличие усталости в доинсультном периоде, вероятность ПИУ (по шкале FSS) достоверно увеличивалась как в остром периоде инсультов (в 4,89 раза, 95% ДИ, 2,13–11,21), так и через 3 месяца после инсульта (в 3,7 раза, 95% ДИ, 1,6–8,3).

Ключевые слова: инсульт, постинсультное утомление, нарушение, кровообращение.

Фактором риска возникновения ПИУ является низкий уровень физической активности в доинсультном периоде [2, с. 802]. Хроническая гиподинамия до инсульта ассоциировалась с достоверным увеличением в 4,01 раза (95% ДИ, 1,95–8,24) риска ПИУ (по шкале FSS) в остром периоде инсульта [1].

Усталость является субъективным феноменом, восприятие которого во многом определяется психологическими факторами, поэтому важно провести анализ связей ПИУ именно с расстройствами эмоционально-поведенческой сферы, особенно учитывая то, что

пациенты с ПИУ — группа риска в отношении суицидального поведения.

Прежде всего, при рассмотрении ассоциаций между депрессивными расстройствами и ПИУ необходимо подчеркнуть, что это отдельные, самостоятельные феномены. По данным различных исследований у пациентов с ПИУ депрессивные признаки отсутствуют от 23% до 71% случаев [2, с. 803; 3, с. 1829; 4, с. 332]. Систематический обзор лонгитюдных исследований течения ПИУ показал, что ПИУ и депрессия в большинстве случаев являются отдельными патологическими процессами,

которые разведены во времени. Кроме того, антидепрессанты, эффективные в лечении постинсультной депрессии, не проявляют значимых эффектов в отношении ПИУ.

Депрессивные расстройства могут быть как одним из этиологических факторов, так и фактором, способствующим ее усилению и хронизации. Согласно систематическому обзору, в подавляющем большинстве исследований (в 45 из 48) найдены зависимости между показателями депрессии и ПИУ [5, с. 123], и только в трех работах они не наблюдались [1; 26 с. 809; 3, с. 1831].

Мета-анализ результатов девятнадцати исследований (6712 пациентов) выявил, что депрессия ассоциируется с достоверным увеличением в 4,14 раза (95% ДИ, 2,736–27) относительного риска ПИУ [1; 2, с. 807; 3, с. 1828; 4, с. 335; 5, с. 124; 6, с. 692; 7, с. 1138; 8, с. 1053; 9; 10; 11]. ПИУ-многокомпонентный феномен, отдельные ее составляющие могут иметь различные связи с депрессивными расстройствами. Например, психическая составляющая ПИУ (нарушение концентрации) значительно сильнее ассоциируется с депрессией, чем физический компонент ПИУ. Согласно данным [6, с. 698] уже в остром периоде инсультов степень депрессивных расстройств по шкале HADS прямо коррелировал со степенью глобальной ПИУ по субшкале глобальной усталости (СГУ) MFI-20 ($r=0,21$, $p<0,05$), а также с выраженностью всех компонентов ПИУ, согласно соответствующих субшкал MFI-20: физического ($r=0,28$, $p<0,01$), психического ($r=0,46$, $p<0,01$), мотивационного ($r=0,44$, $p<0,01$), сниженной активности ($r=0,40$, $p<0,01$).

Причем, ассоциации депрессивных расстройств и ПИУ могут быть разведены во времени: наличие депрессивных расстройств в остром периоде инсульта ассоциируется с достоверным повышением риска ПИУ (по шкале FSS) через 4 года после инсульта в 1,18 раза (95% ДИ, 1,01–1,39) [7, с. 1140].

Степень выраженности депрессивных расстройств (по шкале HADS) прямо коррелировала с интенсивностью ПИУ (по шкале FSS) в течение первого постинсультного года [7, с. 1141].

ПИУ же, в свою очередь, может осложняться развитием депрессивных расстройств: пациенты с ПИУ и их близкие, будучи неосведомленными с природой ПИУ, часто выбирают неправильную стратегию приспособления к новым условиям существования (невозможность осуществлять доинсультную активность, увеличенная потребность в отдыхе и (или) сне), что может вызвать вторичные психо-эмоциональные (в том числе и депрессивные) нарушения.

Заслуживает внимания и роль тревоги в развитии ПИУ. В многочисленных исследованиях найдены прямые связи между тревожными расстройствами и ПИУ в различные постинсультные сроки (от 1 до 18 месяцев) [6, с. 692; 7, с. 1142; 8, с. 1053; 9]. И только в единичных работах эти связи отрицаются [11]. Важно, что эти связи могут быть разведены во времени: наличие тревожных расстройств (по шкале HADS) через 1 месяц после инсульта были независимым предиктором риска и степени выраженности ПИУ (по шкале FAS) через 6 и 12 месяцев после инсульта.

Существует мнение, что связь тревожных расстройств и ПИУ, вероятно, в значительной мере опосредуется именно наличием депрессивных состояний: стратифицированная цель — анализ результатов двух исследований, в которых не учитывалась возможность сопутствующей депрессии (всего 217 пациентов), обнаружил, что тревожные расстройства ассоциируются с достоверным увеличением в 5,34 раза (95% ДИ, 4,70–6,07) относительного риска возникновения ПИУ. Вместе с тем, стратифицированный метаанализ результатов двух других исследований (в целом 3717 пациентов), что учитывали одновременное наличие депрессивных нарушений, показал, что тревожные расстройства ассоциируются с достоверным увеличением относительного риска ПИУ только в 1,25 раза (95% ДИ, 1,14–1,38) [12, с. 1597].

В отличие от депрессивных расстройств, тревожные расстройства ассоциируются только с определенными компонентами пол. В работе японских ученых тревожные расстройства (по шкале HADS) имели достоверные корреляции только с глобальной ПИУ (согласно СГУ MFI-20) и физическим компонентом ПИУ (согласно субшкале физической усталости (СФУ) MFI-20) — $r=0,47$ ($p<0,01$) и $r=0,32$ ($p<0,01$), соответственно. .

В литературе существуют многочисленные объяснения связей между тревожными расстройствами и усталостью, но при патологических состояниях, не связанных с пол: тревога увеличивает напряженность скелетных мышц и, соответственно, их энергозатраты, тревога увеличивает уровень циркулирующих гормонов стресса (в частности, кортизола), в эксперименте на животных тревожные состояния негативно влияют на процессы нейропластичности, что косвенно связано с усталостью [12, с. 1593].

Также выявлены определенные закономерности между другими эмоциональными расстройствами и пол. Существуют прямые достоверные ассоциации между наличием апатии (по шкале Starkrstein) и риском ПИУ (по шкале FAS), между выраженностью апатии и интенсивностью ПИУ через 1 месяц после инсультов [13, с. 1876].

До сих пор в литературе существует довольно ограниченная информация относительно роли биохимических факторов в этиопатогенезе Пи С.

В качестве биохимического фактора развития ПИУ рассматривают гипергликемию. В целом постинсультная транзиторная гипергликемия (ПТГ) является довольно распространенным явлением: у двух третей пациентов во время госпитализации по поводу ишемических инсультов уровень глюкозы крови выше, чем 6,0 миллимоль (ммоль)/литр (л). ПТГ имеет комплексное происхождение и рассматривается как результат стрессовой реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы на повреждение, с выделением контринсулярных субстанций (кортизола и катехоламов).

В общем гипергликемия во время развития инсульта ассоциируется с негативными клиническими и функциональными последствиями через провоцирование в зоне ишемической пенумбры анаэробного метаболизма глюкозы, что, в свою очередь, сопровождается развитием лактатацидоза, митохондриальной дисфункции, гиперпродукции свободных радикалов, повышенной глутаматергической нейротоксичности, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и т.п.

В остром периоде инсультов найдены прямые корреляции между повышенным уровнем глюкозы крови в остром периоде инсультов и риском ПИУ (по шкале FSS), между показателями гипергликемии и интенсивностью ПИУ.

У 45 пациентов уровень глюкозы крови в первые 72 часа от начала инсульта прямо коррелировал с выраженностью ПИУ (по шкале FSS) через 6 месяцев ($r=0,37$; $p=0,017$) и через 12 месяцев ($r=0,37$; $p=0,016$) после инсульта [19].

Среди других биохимических факторов в остром периоде инсультов, ассоциирующихся с риском ПИУ, отмечают высокие показатели мочевого кислоты крови, гомоцистеина крови, дефицит витамина B12 у пациентов с лакунарными инсультами [19].

В работах, посвященных гормональным нарушениям в патогенезе ПИУ, не найдено каких-либо ассоциаций между риском ПИУ и уровнями кортизола, адренокортикотропного гормона в крови, уровнем кортизола в слюне, уровнями тиреотропного гормона и тироксина в крови, уровнем меланоцит-стимулирующего гормона в крови.

В качестве возможных этиопатогенетических факторов ПИУ в наше время активно изучаются имму-

но-воспалительные сдвиги в виде постишемического воспалительного ответа и синдрома системного хронического воспаления.

В целом роль воспаления в генезе усталости базируется на целом ряде клинических феноменов. Усталость является общим симптомом у пациентов с различными хроническими иммуно-воспалительными заболеваниями. Усталость-облигатное состояние при инфекционной патологии. Назначение провоспалительных цитокинов здоровым индивидуумам сопровождается ощущением усталости. Модуляция воспалительных процессов с помощью агонистов цитокинов сопровождается уменьшением чувства усталости.

Иммуно-воспалительные процессы локального церебрального, так и системного характера сопровождаются цитокин-индуцированной "болезненным поведением", включающий, наряду с чувством усталости, снижение двигательной активности, сонливость, нарушение когнитивной сферы, апатию, ангедонию, избегание социальной активности, снижения аппетита и тому подобное.

При повреждении ткани мозга как ишемического, так и геморрагического генеза, из некротизированных клеток высвобождаются молекулярные паттерны, ассоциированных с опасностью (DAMP). DAMP распознаются TLR на поверхности микроглии. Связывание DAMP с TLR инициирует NF- κ B сигнальный каскад с индукцией синтеза ИЛ-1 β резидентными иммунными клетками мозга и иммунными клетками, рекрутируются из крови. ИЛ-1 β синтезируется в виде прекурсора, который модифицируется с помощью инфламаса (внутриклеточный протеиновый комплекс) NLRP3 до зрелого ИЛ-1 β . ИЛ-1 β секретируется в экстрацеллюлярное пространство, увлекается рецепторами ИЛ-1 соседних клеток, что индуцирует дальнейший синтез ИЛ-1 β , а также синтез других провоспалительных цитокинов, хемокинов, протеаз. Повреждение гемато-энцефалического барьера с высвобождением провоспалительных субстанций сопровождается миграцией циркулирующих моноцитов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов к месту поражения [21]. Инфильтрированные в область церебрального повреждения лейкоциты дополнительно продуцируют провоспалительные вещества, которые через паракринные и аутокринные механизмы, в свою очередь, усиливают локальное воспаление и церебральное повреждение. Одновременно с постишемическим церебральным воспалением в организме происходят системные иммунологические изменения, в том числе и в периферической крови, в частности в виде значительного повышения уровней циркулирующих маркеров воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, С-РП и тому подобное). Важно, что иммуно-воспалительные реакции на пери-

ферии через разнообразные пути коммуникации стимулируют в дальнейшем воспалительные процессы в головном мозге.

До сих пор нет единой концепции того, через какие именно механизмы провоспалительные реакции вызывают чувство усталости.

Провоспалительные цитокины негативно влияют на состояние моноаминергических нейротрансмиттерных систем из-за нарушения процессов синтеза, накопления в микровезикулах, высвобождения и обратного захвата в синаптической щели серотонина и дофамина.

Провоспалительные субстанции активируют индоламин 2,3 диоксигеназу (фермент, инициирующий окислительную деградацию L-триптофана по кинурениновому пути) с уменьшением биодоступности триптофана для биосинтеза серотонина.

Провоспалительные медиаторы стимулируют активность фермента гуанозин-3-фосфат циклогидролазы, принимающего участие в синтезе неоптерина из тетрагидробиоптерина, а последний является эссенциальным кофактором в биосинтезе дофамина и серотонина.

Воспаление вызывает оксидантный стресс, сопровождающийся процессами нейродегенерации допаминергических нейронов мезостриарного и мезолимбического трактов.

Активация микроглии мозга при воспалении увеличивает чувствительность допаминергических систем в различных нейротоксических веществах.

Однако, вместе с тем, принимая во внимание неэффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в лечении ПИУ существуют обоснованные сомнения относительно прямого участия серотонинергических систем в генезисе ПИУ.

Воспаление сопровождается значительными изменениями метаболизма глутамата, в частности, провоспалительные цитокины ослабляют клиренс астроглий внеклеточного глутамата и нарушают глутаматную трансмиссию.

В последние годы все больше внимания уделяется генному полиморфизму в этиопатогенетических аспектах усталости. В систематическом обзоре, посвященном этой проблематике, подчеркивается, что независимо от нозологической принадлежности существуют определенные устойчивые ассоциации между характеристиками усталости и определенными ОНП генов, кодирующих разнообразные субстанции иммуно-вос-

палительных реакций (ФНО- α , ИЛ1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и тому подобное).

При повреждении ткани мозга (в том числе и при инсультах) высвобождаются различные DAMP (белки теплового шока, пероксидородоксини, амфотерин тому подобное). DAMP в качестве эндогенных лигандов взаимодействуют с TLR4 и активируют ядерный транскрипционный фактор κ B. Последний же взаимодействует с промотерными участками определенных генов и стимулирует их транскрипцию — генов, которые кодируют субстанции иммунного воспаления, оксидантного стресса, апоптоза: цитокины, хемокины, молекулы адгезии, белки острой фазы, матриксные металлопептидазы-9 и др [21].

Ген TLR4 располагается на коротком плече девятой хромосомы. На данный момент описано около 20 вариантов ОНП гена TLR4, два из которых имеют частоту более 5%: 896 аденозин (A) / гуанин (G) (аспартат (Asp) 299 глицин (Gly); rs4986790) и 1196C/T (тирозин (Thr) 399 изолейцин (Ile); rs4986791). У европейцев минорные аллели ОНП 896A / G и 1196C / T гена TLR4 в подавляющем количестве случаев являются ко-сегрегационными (наследуются совместно). Минорный вариант ОНП 896A/G гена TLR4 является заменой аденозина на гуанин в положении 896 экзона 3, а минорный вариант ОНП 1196C/T гена TLR4 — заменой цитозину на тимин в положении 1196 экзона 3. Соответствующие минорные варианты сопровождаются заменой аспартата на глицин в 299 позиции (Asp299Gly) и заменой тирозина на изолейцин в 399 позиции (Thr399Ile) экстрацеллюлярного домена TLR4 [22, с. 510].

ОНП 896A/G и ОНП 1196C/T гена TLR4 ассоциируются со снижением распознавания соответствующих лигандов TLR4 и нарушением проведения сигнала от активированного TLR4 внутрь клетки, что, в конечном итоге, ведет к модификации иммунных и воспалительных реакций.

До сих пор существуют единичные исследования ассоциаций между ОНП 896A/G, ОНП 1196C/T гена TLR4 и клиническими особенностями инсультов.

В популяции Забайкальского края Российской Федерации е 128 пациентов с инсультами отмечалось достоверно чаще носительство аллеля А ОНП 896A/G гена TLR4 по сравнению с контрольной группой (113 человек) — 0,79 против 0,69. Фактическое распределение генотипов ОНП 896A/G гена TLR4 у пациентов с инсультами достоверно отклоняется от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=25,6$, $p<0,001$), преимущественно за счет гетерозиготности. Кроме того, аллель G ассоциировался с достоверно повышенным

уровнем ИЛ-1 β , а аллель А — с достоверно повышенным уровнем ИЛ-6 крови в остром периоде инсульта [23, с. 272].

В пользу центрального происхождения ПИУ есть также и тот факт, что ПИУ, в зависимости от локализации поражения, может патогенетически отличаться. По данным нейровизуализации у пациентов с подкорковыми инсультами наблюдалась тенденция к более выраженной физической усталости, а у пациентов с поражением коры мозга — к более выраженной когнитивной усталости (согласно опросника *Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions*). Прием модафинила (аналептик и психостимулятор для лечения нарколепсии и патологической сонливости) снижал выраженность ПИУ у пациентов со стволовыми и диэнцефальными инсультами (через посредство восходящей активирующей ретикулярной формации), но не проявлял эффектов при кортикальных инсультах. Усталость также может быть результатом разъединения связей между островковой

долей, лобной долей и корой передней поясной извилины — структур, ассоциирующихся с волевыми актами и сознательным моторным поведением.

Заключение

ПИУ может возникать вследствие поражения восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга из-за нарушения процессов внимания, снижения скорости психических процессов, снижения двигательной активности.

Таким образом, до настоящего времени в литературе существуют весьма противоречивые данные относительно взаимоотношений между широким многообразием отдельных факторов и клиническими особенностями пол. Не изучены ассоциации между отдельными факторами и клиническими особенностями ПИУ после инсультов и ТИА. Поэтому эта проблема требует дальнейшего изучения и детализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barritt A.W., and Smithard D.G. (2011) Targeting fatigue in stroke patients. *ISRN Neurol.* 2011:805646. doi: 10.5402/2011/805646
2. Becker K.J. (2016). Inflammation and the silent sequelae of stroke. *Neurotherapeutics* 13, 801–810. doi: 10.1007/s13311-016-0451-5
3. Bensimon K., Herrmann N., Swardfager W., Yi H., Black S.E., Gao, F.-Q. et al. (2014) Kynurenine depressive symptoms in a poststroke population. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 10, 1827–1835. doi: 10.2147/NDT.S65740
4. Choi-Kwon S., and Kim J.S. (2011). Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine. *Int. J. Stroke* 6, 328–336. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00624.x
5. Cumming T.B., Churilov L., Linden T., and Bernhardt J. (2013). Montreal cognitive assessment and mini-mental state examination are both valid cognitive tools in stroke. *Acta Neurol. Scand.* 128, 122–129. doi: 10.1111/ane.12084
6. Di Napoli M., Godo D.A., Campi V., Masotti L., Smith C.J., Parry Jones A.R., et al. (2012). C-reactive protein in intracerebral hemorrhage: time course, tissue localization, and prognosis. *Neurology* 79, 690–699. doi: 10.1212/WNL.0b013e318264e3be
7. Doraiswamy P.M., Krishnan K.R.R., Oxman T., Jenkyn L.R., Coffey D.J., Burt T., et al. (2003) Does antidepressant therapy improve cognition in elderly depressed patients? *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 58, M1137–M1144. doi: 10.1093/gerona/58.12.M1137
8. Duncan F., Lewis S.J., Greig C.A., Dennis M.S., Sharpe M., MacLulich A.M., et al. (2015). Exploratory longitudinal cohort study of associations of fatigue after stroke. *Stroke* 46, 1052–1058. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008079
9. Elf M., Eriksson G., Johansson S., von Koch L., and Ytterberg C. (2016). Self-reported fatigue and associated factors six years after stroke. *PLoS ONE* 11: e0161942. doi: 10.1371/journal.pone.0161942
10. Gold A.B., Herrmann N., Swardfager W., Black S.E., Aviv R.I., Tennen G., et al. (2011). The relationship between indoleamine 2,3-dioxygenase activity and post-stroke cognitive impairment. *J. Neuroinflammation* 8:17. doi: 10.1186/1742-2094-8-17
11. Hayes A.F. (2013). *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach*. Guilford Press, 507 pages.
12. Jiao J.-T., Cheng C., Ma Y.-J., Huang J., Dai M.-C., Jiang C., et al. (2016). Association between inflammatory cytokines and the risk of post-stroke depression, and the effect of depression on outcomes of patients with ischemic stroke in a 2-year prospective study. *Exp. Ther. Med.* 12, 1591–1598. doi: 10.3892/etm.2016.3494
13. Kauhanen M., Korpelainen J.T., Hiltunen P., Brusin E., Mononen H., Määttä, R., et al. (1999). Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 30, 1875–1880. doi: 10.1161/01.STR.30.9.1875
14. Kutlubaev M.A., Duncan F.H., and Mead G.E. (2012). Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review. *Acta Neurol. Scand.* 125, 219–227. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01618.x

© Джибилов Аслан Юрьевич (aslan.dzhibilov@mail.ru),

Хамгокова Инна Ураловна (inna19882008@mail.ru), Хашкулова Замират Мухадиновна (khashzamira@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»