

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПОНЕВЕЖСКАЯ Екатерина Владимировна

**ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПОСТИНСУЛЬТНОЙ АПАТИИ**

3.1.24. Неврология

3.1.17. Психиатрия и наркология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Петрова Елизавета Алексеевна,
доктор медицинских наук, профессор;
Савина Мария Александровна,
доктор медицинских наук

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. История понятия апатия	11
1.2. Общие представления об апатии при неврологических заболеваниях ...	13
1.2.1. Определения, клинические проявления, диагностические критерии и методы оценки апатии	13
1.2.2. Дифференциальный диагноз	17
1.2.3. Распространённость апатии	21
1.2.4. Негативные последствия апатии	22
1.2.5. Патогенез апатии	25
1.2.6. Лечение апатии.....	29
1.3. Апатия после инсульта	30
1.3.1. Распространённость.....	30
1.3.2. Факторы, ассоциированные с апатией после инсульта	31
1.3.3. Течение постинсультной апатии	40
1.3.4. Лечение постинсультной апатии	41
1.4. Постинсультная астения.....	42
1.5. Трансдиагностический подход в изучении апатии.....	42
Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Описание работы и методов исследования	46
2.2. Характеристики включенных в исследование пациентов	50
2.3. Статистическая обработка.....	53
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1. Симптомы апатии и её частота	55
3.2. Сроки возникновения апатии.....	57
3.3. Длительность апатии.....	58
3.4. Другие психиатрические синдромы	59
3.5. Формирование клинических групп	60
3.6. Сравнение выделенных групп пациентов.....	61
3.6.1. Оценка влияния пола и возраста.....	61
3.6.2. Сравнение по параметрам очага поражения	63
3.6.3. Сравнение по тяжести инсульта	69
3.6.4. Сравнение по степени инвалидизации	72
3.6.5. Влияние апатии на динамику неврологического дефицита и степень инвалидизации	74
3.6.7. Оценка связи с когнитивной дисфункцией	76

3.6.8. Оценка влияния регулярности приёма рекомендуемых лекарственных препаратов после инсульта	78
3.6.9. Оценка связи с некоторыми анамнестическими данными	80
3.7. Дополнительные симптомы апатии	83
3.8. Критическое отношение к наличию апатии	85
3.9. Оценка специфичности симптомов апатии	86
3.10. Клинические примеры	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116
Приложение А (справочное). Шкала апатии R. Marin.....	132
Приложение Б (справочное). Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)	133
Приложение В (справочное). Шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS).....	135
Приложение Г (справочное). MMSE (Mini-Mental State Examination).....	136
Приложение Д (справочное). Шкала тяжести астении (Fatigue Severity Scale)	138
Приложение Ж (справочное). Когнитивные тесты.....	147
Приложение З (справочное). Тесты при афазии	148
Приложение И (обязательное). ВПФ при афазии.....	149
Приложение К (обязательное). Анамнез.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Острые нарушения мозгового кровообращения занимают 2-е или 3-е место среди причин общей смертности в мире [8, 23, 17]. В России каждый год регистрируется порядка 450000 случаев церебрального инсульта, он является ведущей причиной инвалидизации [8, 17].

Эмоциональные, поведенческие, а также когнитивные нарушения являются частыми осложнениями у больных с инсультом [78, 7, 20, 3].

Наряду с двигательными, чувствительными и речевыми расстройствами, подострые и хронические психоневрологические нарушения могут оказывать значительное негативное влияние на жизнедеятельность пациента, перенёвшего инсульт [191, 162]. Они снижают уровень вовлеченности в реабилитационные занятия, ухудшают его бытовую и социальную адаптацию и, в целом, отрицательно сказываются на качестве жизни пациента и близких [58, 78, 23, 40, 161].

К сожалению, отмечается недостаточный уровень подготовки медицинских работников в вопросах диагностики и лечения таких осложнений, зачастую требующих комплексного мультидисциплинарного подхода [78].

К наиболее распространенным психоневрологическим нарушениям после инсульта относятся: постинсультная депрессия, синдром когнитивного снижения, тревожные расстройства и апатия [20, 22, 29, 78, 189].

Степень разработанности научной проблемы

В последние 30 лет синдром апатии является объектом изучения и повышенного интереса учёных и клиницистов, занимающихся лечением нейropsychиатрической патологии [191]. Тем не менее этот синдром по-прежнему изучен заметно меньше по сравнению с постинсультными деменцией и депрессией [23, 56, 78].

Апатия может иметь неблагоприятное влияние на функциональное восстановление, общее состояние здоровья и качество жизни [1, 92, 99, 133, 78]. Также она значительно утяжеляет уход за пациентами для медицинских работников и род-

ственников [1, 56, 78]. Согласно некоторым исследованиям, нарушения эмоциональной и поведенческой сферы, включая апатию могут приводить к истощению ухаживающих лиц [78].

Апатия объединяет в себе такие проявления, как: снижение мотивации, утрата эмоционального отклика, чувства беспокойства, проявления интереса, уменьшение взаимодействия с окружающей средой, наблюдается также снижение инициативы и интереса к различным аспектам социальной жизни [5, 121, 129, 174].

Появление апатии после инсульта значительно снижает социальную активность пациентов, уменьшает вероятность его возвращения к труду [161], результативность реабилитационных мероприятий [8, 27, 56, 85, 92, 93, 138, 166, 199], удлиняет время госпитализации [85].

Апатия является ключевым предиктором развития у данных пациентов функциональной зависимости [54, 189], пациенты с апатией чаще нуждаются в переводе в стационары по уходу [93, 109]. Апатия увеличивает риск развития мультиинфарктной деменции [64].

Несмотря на важность этого нейropsychиатрического синдрома, данные о распространенности, факторах риска, продолжительности и прогнозе апатии крайне противоречивы. Во многом это связано с тенденцией выявления постинсультной апатии с помощью опросников, однако определенную роль играет и внутренняя гетерогенность синдрома апатии, сложная его структура, частая коморбидность с другими психиатрическими синдромами. Все это делает изучение клинических особенностей постинсультной апатии высоко актуальным.

Цель работы

Выявление факторов риска, клинических особенностей постинсультной апатии, ее соотношения с другими психиатрическими синдромами, а также оценка ее влияния на процесс восстановления нарушенных неврологических функций.

Задачи исследования

1. Определение частоты развития и особенностей течения постинсультной апатии.

2. Выявление структуры постинсультной апатии, специфичности симптомов-критериев апатии и ассоциированных с апатией психиатрическими синдромами.

3. Сопоставление выявленных апатических нарушений с демографическими данными и данными анамнеза пациентов, перенесших церебральный инсульт.

4. Исследование взаимосвязи постинсультной апатии с локализацией очага поражения, степенью тяжести заболевания.

5. Изучение влияния постинсультной апатии на восстановление неврологических функций и адаптацию больного в быту с учётом ее сочетания с другой психопатологией.

Научная новизна исследования

В работе впервые проведена комплексная оценка постинсультной апатии с использованием трансдиагностического подхода, учитывавшего наличие других психопатологических синдромов (депрессии и астении). Была выявлена гетерогенность клинических групп пациентов, которые отличались по факторам риска возникновения, особенностям очага поражения, анамнестическим данным, а также по особенностям, ассоциированных с апатией синдромов.

Впервые определено влияние других психопатологических синдромов на взаимосвязь апатии после инсульта с факторами риска ее развития. В частности, было показано, что в случае наличия сопутствующих синдромов (астении, депрессии), апатия ассоциирована с другой локализацией поражения мозга – очаговым поражением левого полушария, особенно височных долей и лейкоареозом, выявляемом при нейровизуализации, тогда как изолированная апатия ассоциировалась с поражением лобных долей. Показано, что наличие очага средних размеров характерно для пациентов с изолированной апатией и пациентов с апатией и депрессией. Установлено, что у пациентов с изолированной апатией и апатией в сочетании с астенией отсутствует критическое к ней отношение, тогда как пациенты с депрессией воспринимают апатию как проявление болезни.

Впервые уточнена структура апатии, в частности, определены симптомы, специфичные для постинсультной апатии, на выраженность которых не влияло

наличие астении и депрессии: отсутствие интереса к своему здоровью и негативизм. Впервые обнаружена ассоциация апатии со сниженным комплаенсом.

Научно-практическая значимость работы

В результате проведенной работы показано, что наличие апатии взаимосвязано с более тяжелым инсультом и худшим восстановлением неврологического дефицита. Проведенное клинико-статистическое распределение апатических расстройств исходя из наличия сопутствующих психопатологических синдромов (депрессии и астении) позволило выделить более однородные клинические группы. Уточнение факторов риска постинсультной апатии и особенностей поражения мозга при данном синдроме может усовершенствовать выявление апатии.

Выявлено, что большую степень инвалидизации и зависимость от посторонней помощи имеют пациенты с изолированной апатией и с апатией в сочетании с астенией и депрессией по сравнению с пациентами без психопатологии. Кроме того, пациенты с изолированной апатией и апатией в сочетании с астенией отличаются отсутствием критического отношения к апатии.

Установлено, что специфичными для постинсультной апатии являлись отсутствие интереса к своему здоровью и негативизм. Кроме того, среди пациентов с изолированной апатией выявлена самая низкая приверженность фармакотерапии по сравнению с другими группами. Данные особенности имеют значение при планировании реабилитационных мероприятий.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. кафедрой д. м. н., профессор, академик РАН Гусев Е. И.), в исследование были включены пациенты, поступившие на лечение в нейрореанимационное и неврологическое отделения ГКБ № 31, в дальнейшем наблюдаемые амбулаторно. В исследовании проведено проспективное

наблюдение в течение 12 месяцев за пациентами с впервые возникшим ишемическим инсультом. Обследование пациентов осуществлялось в фиксированные точки (при поступлении, на 7-е, 14-е, 21-е сутки инсульта, через 3 и 6 месяцев). Психический статус пациентов оценивался с использованием клинического, клинко-психопатологического и клинко-катамнестического методов. Диагностика синдрома апатии проводилась в соответствии с критериями Marin и Starkstein (2000), начиная со второй недели заболевания: оценивалось наличие симптомов, относящихся к доменам апатии. Также проведена оценка дополнительных симптомов пассивного поведения. Диагностика депрессии проводилась по критериям DSM-IV. Для выявления астении (утомляемости, *fatigue*) использовалось структурированное клиническое интервью и шкала оценки астении (*Fatigue severity scale*). Обработка полученных данных проводилась с использованием программ: STATISTICA 10.0, Microsoft Excel 2010.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота развития постинсультной апатии на протяжении первого года после перенесенного церебрального инсульта составляет 23%. Чаще всего апатия развивается в остром периоде, реже всего – в позднем восстановительном периоде. По продолжительности чаще наблюдается длительная апатия. Чаще всего апатия отличается хроническим течением.

2. При выделении трансдиагностических клинических групп, в зависимости от наличия постинсультных апатии, депрессии и астении, выявлена гетерогенность этих групп по характеристикам поражения мозга, демографическим характеристикам, анамнестическим данным, особенностям поведения пациента в постинсультном периоде, критическому отношению к апатии.

3. Наличие апатии взаимосвязано с более тяжелым инсультом и более выраженной степенью инвалидизации, как по исходным характеристикам, так и в динамике.

4. При анализе специфичности симптомов апатии после инсульта выявлено, что выраженность двух симптомов – отсутствие интереса к своему здоровью негативизм – не коррелирует с наличием депрессии и астении, то есть является специфичным для апатии.

Степень достоверности, апробация, внедрение и публикации

Достоверность полученных результатов и выводов основана на изучении достаточного объема клинического материала, использовании современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам. Статистическая обработка выполнена согласно современным требованиям медико-биологической статистики.

Апробация результатов диссертации прошла на научно-практической конференции сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета при участии сотрудников кафедры психиатрии и медицинской психологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и при участии научного сотрудника АО «Научный центр персонализированной медицины» Савиной Марии Александровны, протокол № 2 от 31 января 2023 г.

Практические рекомендации внедрены в клиническую работу отделения неврологии ГБУЗ ГП 212 ДЗМ и в работу отделения психиатрии АО Научного центра персонализированной медицины.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в изданиях рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в поиске и анализе литературы по проблематике диссертационного исследования, разработке дизайна исследования. Автором самостоятельно проведено динамическое клинико-неврологическое и нейропсихиатрическое обследование пациентов с острым нарушением мозгового кровообра-

щения. При непосредственном участии автора проведен статистический анализ полученных результатов, на основании которого были сформулированы выводы, клинические рекомендации; написание текста диссертационной работы, подготовка научных публикаций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 150 страницах, иллюстрирована 22 рисунками и 29 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 207 источников, из них 30 отечественных и 177 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История понятия апатия

В греческой античной философии термин «апатия» был одним из понятий этики стоицизма. Философами этой школы предполагалось, что апатия – это желательное и добродетельное состояние души, свободной от вредного влияния страстей [104], состояние «*arathes*» – единственный путь к непорочной и благополучной жизни [101]. Считалось, что излишняя эмоциональность мешает чистому мышлению и способствует иррациональному поведению [174]. Значение термина «апатия» как «свобода от страстей» сохранялось и в период эпохи Возрождения [174]. К началу 19-го века, с возникновением современной психиатрической нозологии, апатия стала рассматриваться преимущественно как негативное состояние «ареактивности», как психологической, так и физической, влияющие на свободу воли, интеллектуальный потенциал и эмоциональную чувствительность [98].

В 90-х годах XX века труды Marin R. S. легли в основу дальнейших научных исследований в этой области [127, 128, 191, 174]. В работах автора показано, что апатия включает в себя определенные психологические особенности, также апатия определена как отсутствие мотивации. Мотивацию, в свою очередь, он определил как «направление, интенсивность и настойчивость» осмысленного поведения» [127, 174] и обозначил потерю мотивации в качестве основного симптома апатии. В своей работе Marin R. S. сформулировал различия, характеризующие апатию как симптом и апатию как отдельный нейропсихиатрический синдром. Он предложил критерии для диагностики апатии [127, 128]. Согласно его концепции, основу диагноза составляет подавление мотивационного компонента психической деятельности, не являющееся следствием изменения уровня сознания или нарушения интеллектуальной или эмоциональной сфер. В том случае, если снижение мотивации обусловлено вышеперечисленными причинами, апатию следует расценивать как симптом [128].

Согласно сформулированным Marin R. S. концепциям, клинические проявления апатии включают подавление целенаправленного поведения, целенаправленного познания и обеднение проявлений эмоциональной сферы, связанной с целенаправленным поведением [128]. Под снижением целенаправленного поведения Marin R. S. подразумевает проявления дефицита волевой активности, инициативы и продуктивности. В понятие снижения целенаправленного познания автор объединяет такие проявления, как утрата интересов, сужение сферы планирования и целеполагания, отсутствие интереса в отношении своего здоровья или функционального состояния. Под обеднением проявлений эмоциональной сферы, связанной с целенаправленным поведением, автор рассматривает аффективное уплощение, ограниченность в выражении эмоций, ослабление эмоционального ответа на значимые события [177, 128]. Данная концепция была доработана при составлении критериев диагностики апатии Starkstein (Таблица 1) [177, 128].

Подобный подход был также использован van Reekum и соавторами при выделении компонентов эмоциональной, поведенческой и когнитивной сфер в клиническом симптомокомплексе апатии [191, 128].

В 2005 году Marin R. S. и Wilkosz P. A., в своем исследовании упоминали, что пациенты с апатией «в целом способны инициировать и поддерживать поведение, формулировать и излагать планы, описывать свои цели и интересы, они также сохраняют способность давать эмоциональные реакции в соответствии со значимостью того или иного события, полученного опыта», однако эти способности выражены в меньшей степени, по сравнению с лицами без признаков апатии [127]. Авторы подчёркивали, что синдром апатии может быть диагностирован лишь в результате комплексной оценки нейропсихиатрического статуса, а также анализа окружающей пациента социофизической среды. Также, авторы акцентировали внимание на необходимости учитывать многообразие характеристик эмоционального состояния, различия в индивидуальных целях, интересах, увлечениях, а также воздействие личного опыта, образовательного уровня, социального статуса, возрастной категории и множества других важных факторов.

Таблица 1 – Критерии синдрома апатии по (Marin, 1991)

Синдром апатии: снижение мотивации, которое нельзя связать с интеллектуальными нарушениями, эмоциональными расстройствами или сниженным уровнем сознания (спутанность и/или сниженная способность к концентрации внимания)
<p>А. Недостаток мотивации относительно доболезненного уровня функционирования пациента или стандартов его или ее возраста и культуры, о чем свидетельствуют три следующих пункта:</p> <p>1. <i>Ослабление целенаправленности поведения, на что указывает:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – недостаток продуктивности; – недостаток усилия; – недостаток времени, проведенный за интересующими занятиями; – недостаток инициативы или настойчивости; – комплаентность поведения или зависимость от других при выполнении активных действий; – Ослабление социального функционирования и отдыха. <p>2. <i>Ослабление целенаправленности мышления, на что указывает:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – недостаток интересов, недостаток интереса при изучении нового, недостаток интереса к новому опыту; – недостаток беспокойства о собственном здоровье или функциональных проблемах; – ослабление важности или ценности, связанной с такими целенаправленными доменами как социализация, отдых, продуктивность, инициатива, настойчивость, любопытство. <p>3. <i>Ослабление эмоциональных спутников целенаправленного поведения, на что указывает:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – неменяющийся аффект; – недостаток эмоциональной реакции на позитивные и негативные события; – эйфоричный или сглаженный аффект; – отсутствие возбуждения или выраженности эмоций.
В. Недостаток мотивации не вызван интеллектуальными нарушениями, эмоциональными расстройствами или снижением уровня сознания. Когда недостаток мотивации можно приписать интеллектуальным нарушениям, эмоциональным расстройствам или снижению уровня сознания (спутанность или снижение концентрации внимания), апатия является симптомом другого синдрома, например, деменции, делирия или депрессии
С. Эмоциональные расстройства отсутствуют или недостаточны для того, чтобы вызвать отсутствие мотивации

1.2. Общие представления об апатии при неврологических заболеваниях

1.2.1. Определения, клинические проявления, диагностические критерии и методы оценки апатии

Сегодня в мировой и отечественной литературе апатия чаще всего определяется как снижение мотивации [11, 73]. Так, Вознесенская Т. Г. (2018) указывает, что «апатию определяют, как снижение мотивации, уменьшение целенаправленной деятельности, бедность и уплощенность эмоциональных реакций, индифферентность, снижение интересов к любой активности» [11].

В нейропсихиатрической литературе рассматривались и другие определения апатии. Stuss D. T. и соавторы говорят об определенных сложностях диагностики и

оценки мотивации в клинической практике [181]. При определении апатии, по мнению авторов, наиболее значимым признаком является дефицит совершенных по собственной инициативе поступков, что отражает ослабление реакции индивидуума на раздражители извне. Упоминается также, что совершенные по собственной инициативе действия могут быть разделены на эмоциональные, поведенческие или познавательные. Помимо этого, Stuss D. T. и соавторы выдвинули предположение о том, что апатия может быть отражением нескольких связанных, но при этом совершенно различных состояний, которые могут быть вызваны поражением различных участков центральной нервной системы и/или изменением поведенческих реакций [181].

В ряде работ предполагается, что апатия представляет собой не столько клиническое проявление дефицита мотивации, сколько поведенческий синдром, проявляющийся в количественном снижении поведения произвольного или целенаправленного характера [121, 187]. Согласно предположению Levy R. и Dubois B. (2006), апатию следует рассматривать как уменьшение активности больного в сравнении с начальными уровнями при неизменных условиях окружающей среды и физическом здоровье. В этих работах апатию разделяют на 3 типа. Один из них связан с эмоционально-аффективными нарушениями, второй представляет собой нарушения когнитивной сферы, третий тип имеет в основе расстройства процессов самоактивации [115].

Неоднородность апатии выявлена в исследовании (Савина М. А., 2016). В данной работе синдром апатии был описан как спектр нарушений от грубо органических состояний, сопровождающихся полной потерей мотивации, до функциональных расстройств. В итоге апатия была представлена тремя основными типами: органическая тотальная, органическая селективная и депрессивная. Таким образом, была зафиксирована парциальная (селективная) форма апатии, при которой отмечалось асимметричное преобладание поведенческого компонента, также отмечалось сужение мотивационной сферы [23].

Дискуссию вызывает также вопрос, является ли апатия синдромом, или представляет собой симптом другой психопатологии, как это имеет место, например,

при деменции, депрессии или других расстройствах. При этом разные точки зрения не противоречат друг другу, а, наоборот, дополняют друг друга.

Для постановки диагноза апатии в проводимых сегодня исследованиях используется несколько различных шкал.

Одним из таких инструментов оценки является разработанная Marin R. S. «Шкала Оценки Апатии» (AES). Эта шкала включает 18 пунктов, она предназначена для количественной оценки проявлений апатии у пациентов старше 18 лет [128]. При оценке учитываются 3 источника данных: первый – клиническая форма, которую заполняет врач; второй – информационная форма, заполняемая родственниками или ухаживающими за больным, и третий – шкала самооценки пациента. Этот метод, включающий данные из различных источников, служит для взаимного дополнения информации, позволяет получить более комплексную оценку. Так, в связи с тем, что апатия нередко осложняется когнитивными нарушениями, применение шкалы самооценки не всегда представляется возможным. Данные, предоставляемые ухаживающим лицом, скорее отражают поведенческий паттерн пациента в привычном для него окружении. Наоборот, клиническая версия представляет собой данные наблюдения пациента лечащим врачом, получаемые при осмотре.

Данная шкала является часто используемым сегодня инструментом оценки апатии. Она нашла применение в многочисленных исследованиях с разнообразными группами пациентов, включая тех, кто перенес инсульт, страдает хронической ишемией, большой депрессией, болезнью Альцгеймера и другими типами деменции. В некоторых исследованиях использовалась модифицированная версия шкалы, состоящая из десяти пунктов.

Кроме того, применяется «Шкала Апатии», разработанная Starkstein, которая является пересмотренной и сокращенной версией шкалы, созданной Marin [129]. Шкала состоит из 14 пунктов, пациент при помощи врача выбирает для ответа наиболее подходящий вариант (вовсе нет, немного, в известной мере да, в очень значимой мере да), при этом апатия оценивается как клинически значимая, если

пациент набирает от 14 баллов [11]. Эта шкала применялась в том числе, при изучении применения нефирацетама в лечении постинсультной апатии [172].

Апатия также входит в число оцениваемых состояний Нейропсихиатрического Исследования (Neuropsychiatric Inventory), разработанного Cummings J. L. и соавторами, представляющего собой многофункциональный инструмент, предназначенный для опекунов [66].

Для оценки апатии у пациентов с деменцией применяется «Структурированный Клинический Опрос для оценки Апатии», разработанный Starkstein S. E. [174]. Разработанное Strauss M. E. и Sperry S. D. (2002) «Интервью и Шкала Апатии при Деменции» (Dementia Apathy Interview and Rating), является инструментом, предназначенным для оценки ассоциации между степенью выраженности деменции и отклонениями в мотивационной, эмоциональной сферах, а также уровнем вовлеченности [181].

Ответы по 16 пунктам этой шкалы должны быть заполнены в ходе собеседования с пациентом или лицом, обеспечивающим уход. Эта методика определения наличия апатии, депрессивных расстройств и оценки выраженности когнитивного и функционального дефицита зарекомендовала себя как надежный и репрезентативный инструмент

В ходе исследования Mayo N. E. и соавторов [133] оценка апатии после инсульта проводилась по шести пунктам Индекса Апатии, взятого из модифицированной Cameron J. I. и соавторами [58] шкалы поведенческих нарушений при поражениях мозга Williams Brain Impairment Behavior Scale [198].

В 2002 году Robert P. H. и соавт. предложили инструмент «Исследование Апатии», который позволил проводить оценку апатии с возможностью дифференцировать выраженность эмоционального дефицита, утраты инициативы и интереса [160]. Данная шкала апробирована у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона), а также когнитивными нарушениями средней степени выраженности.

В дальнейшем, во Франции в 2009 г. для разработки критериев синдрома апатии была созвана группа исследователей. Они определили апатию как персистирующее не менее месяца снижение мотивации, при наличии как минимум двух из трех базовых симптомов апатии, таких как уменьшение целенаправленного поведения и когнитивной активности, обеднение эмоционального ответа, а также зарегистрированных функциональных ухудшений [159]. Данные критерии использовались, в том числе, при оценке пациентов после инсульта [89].

Лица, осуществлявшие уход, контролировали изменения поведенческой сферы пациента, над которым несли опеку, и в соответствии с наблюдениями заполняли шкалу выраженности этих изменений. Также разработана Лильская шкала апатии – дихотомическая шкала, состоящая из 33 пунктов, разделённых на 9 доменов: ежедневная продуктивность, недостаток интереса, недостаток инициативы, мотивация, недостаток беспокойства, обеднённая социальная жизнь, сглаженный эмоциональный ответ, отсутствие интереса к новому, угасание самосознания [170].

В исследовании апатии и депрессии при болезни мелких сосудов [187] апатия оценивалась с помощью шести пунктов, взятых из гериатрической шкалы депрессии. В работе Hussain M. A. и соавторов [100], посвященной изучению апатии у пациентов, страдающих амфетаминовой зависимостью, апатия оценивалась с помощью многокомпонентного инструмента основанного на ряде других подшкал: 4 пункта из опросника Бека при депрессии (потеря удовольствия, потеря интереса, трудности с принятием решений, а также чувства усталости и утомления), подшкала «Бодрость – Активность» инструмента для оценки настроения и подшкалы апатии из инструмента для оценки поведения пациентов с лобной дисфункцией, разработанного Grace J. и соавторами [90].

1.2.2. Дифференциальный диагноз

Ряд нейropsychиатрических синдромов, которые встречаются в клинической практике или медицинских исследованиях, разделяют один или более симптомов с синдромом апатии, но нозологическая связь данных синдромов с концепцией апатии

продолжает оставаться неопределенной. К таким синдромам, помимо депрессии, относятся акинетический синдром, абулия и астения.

Апатия и депрессия

Исследователи в различных работах акцентируют внимание на заметной связи между апатией и депрессией, отмечая сходства внешних проявлений и диагностических критериев этих синдромов. Можно сказать, что взаимосвязь между апатией и депрессией является очевидной, учитывая сходство феноменологии и диагностических критериев этих двух синдромов. Так, например, у 37% пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдалась апатия, выявляемая с помощью Шкалы Оценки Апатии, при этом у 24% пациентов также отмечалась депрессия, а в 13% случаев наблюдалась «изолированная апатия» [175]. В аналогичном исследовании [176] у 42% из 50 пациентов с болезнью Паркинсона выявлялась апатия, в 12% – «изолированная апатия», в 30% – коморбидная с депрессией. В исследовании 40 постинсультных больных [148] апатия выявлялась в 50% случаев, в 20% – в сочетании с депрессией, а в 30% – «изолированная апатия». У 83% апатичных больных с ЧМТ наблюдалась коморбидность апатии и депрессии, и только у 17% апатичных больных наблюдалась «изолированная апатия» [107].

В ряде исследований не предполагается тесная взаимосвязь между апатией и депрессией. При исследовании 154 пациентов с различными заболеваниями головного мозга выявлялась слабая корреляция апатии и депрессии, только в подгруппе пациентов с болезнью Паркинсона была выявлена значимая корреляция [120]. В другом исследовании, проведенном Marin R. S. и соавторами, выявлена корреляция данных, полученных при использовании Шкалы Оценки Апатии только с ответами на ряд конкретных пунктов (работа/интерес, психомоторная заторможенность, недостаточное понимание) Шкалы Депрессии Гамильтона. Авторы приходят к выводу, что получение как минимум части данных, указывающих на взаимосвязь апатии и депрессии, может быть объяснено тем фактом, что инструменты для оценки апатии и депрессии содержат аналогичные пункты [126]. В исследовании Starkstein S. E. и соавторов выявлена корреляция апатии с большой депрессией, однако не выявлена связь с малой депрессией [173]. В метаанализе проведенном den Brok

М. G и соавторами рассматривалось 23 исследования, посвященных апатии при болезни Паркинсона; показана корреляция апатии с депрессией [70]. Также в исследовании апатии при Болезни Паркинсона выявлен высокий уровень корреляции апатии и депрессии [55].

Тем не менее, разграничение депрессии и апатии является непростой задачей, и её невыполнение может привести к выбору некорректного лечебного подхода. В мета-анализе Hackett M. L. и соавторов показано, что неправильная квалификация пациента с апатией как пациента с депрессией имела последствия в виде появления выводов о неэффективности лечения постинсультной депрессии [91]. Наибольшее затруднение возникает при необходимости дифференцировать апатию и депрессию у пациентов, состояние которых осложнено тяжелым течением депрессивных расстройств.

Согласно Starkstein S. E., недостаток мотивации – один из симптомов депрессии [174]. При этом, депрессия и апатия нередко сосуществуют, что, в первую очередь, обусловлено единством ключевого критерия – потери интереса и/или мотивации, что делает сложным и не всегда возможным разграничение апатии от депрессии.

Диагностика мягкой или умеренной депрессии при отсутствии депрессивного настроения возможно с использованием DSM-V и МКБ-10, при условии, что присутствуют симптомы потери интереса и ангедонии. В то же время недостаток интереса – один из диагностических критериев апатии («ослабление целенаправленности когнитивных функций»). В исследовании апатии при деменции Starkstein S. E. и соавторы выявили, что ангедония достаточно редко встречается при апатии, однако пациенты, страдающие депрессией, наоборот, часто страдают от ангедонии, таким образом, она, вероятнее всего, скорее характеризует депрессию, а не апатию [171].

По мнению Marin R. S. в сложном вопросе дифференцирования апатии при депрессии от других расстройств, при которых апатия является самостоятельным синдромом, все же существует ряд отличающих признаков [127]. Типичные жалобы пациентов с депрессией при наличии апатии связаны с утратой интереса к

привычным для них занятиям, а также со снижением активности, к примеру, социальной. В работе Marin R. S. и соавторов было показано с помощью методов медицинской статистики, что апатия может быть разграничена от депрессии при помощи шкалы оценки апатии [128].

По данным Sagen U. и соавторов, для большинства пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами описываемые страдания носят субъективный характер, тогда как для пациентов с апатией их страдания возникают чаще всего в связи с угнетением мотивационной сферы, снижением интереса и отсутствия обеспокоенности своим состоянием [163]. Важно отметить, что необходимо отличать типичное для апатии «мне всё равно» и серьёзным подавленным настроением при депрессии [11].

Абулия и акинетический синдром

Marin R. S. и Wilkosz P. A. [127] отмечали, что абулия, апатия и акинетический мутизм находятся в едином континууме недостатка мотивации и эмоциональных ответных реакций, при этом апатия и акинетический мутизм представляют собой его наиболее лёгкое и серьёзное проявление соответственно. Авторы дают определение абулии как «отсутствия воли или мотивации или отсутствия способности принимать решения». Marin R. S. и Wilkosz P. A. предположили, что симптомы абулии включают в себя скудость речи и поведения, снижение инициативы, сглаженность аффекта, увеличенную латентность речи и замедление когнитивно-интеллектуальных процессов и движений. Bhatia K. P. и Marsden C. D. [50] при описании абулии представляли её как «апатию с потерей инициативы и спонтанного мышления и эмоциональной реакции». Vijayaraghavan L. и соавт. [194] вместе с группой психиатрических и неврологических экспертов, занимались концепцией абулии. Окончательное соглашение привело к тому, что для абулии следует считать типичными следующие восемь черт: 1) трудность инициации и поддержания целенаправленных движений; 2) бедность спонтанных движений; 3) обедненная спонтанная речь; 4) увеличение времени ответа на вопросы; 5) пассивность; 6) уменьшенная эмоциональная реакция и способность к спонтанным действиям;

7) сниженное социальное взаимодействие; 8) сниженный интерес к обычному времяпрепровождению. В целом предполагается, что термины абулия и апатия в клинической практике нередко применялись взаимозаменяемо [174].

Sims A. определил акинетический мутизм как неспособность инициировать (начать) действие пациентом очевидно находящемся в состоянии выполнить его [168].

1.2.3. Распространённость апатии

Апатия является довольно распространенным осложнением многих заболеваний [191]. Так, апатия выявляется в среднем у 49% (19–88% по данным различных исследований) пациентов с болезнью Альцгеймера, в среднем у 34% (22,6–33,6%) больных с сосудистой деменцией, в среднем у 40% (от 17 до 80% по литературным данным) пациентов с болезнью Паркинсона, у 20–50% пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения [1, 19, 65, 70, 147, 191, 205].

В различных исследованиях было показано, что распространённость апатии связана с локализацией поражения. Так, распространённость апатии в популяции пациентов с лобными поражениями в среднем составила 60,3% [46, 79, 120, 150]. Самый высокий показатель распространённости при этом был 89,3%, самый низкий – 12,5%. В одном исследовании апатия выявлялась у 12,5% пациентов с медиальными фронтальными повреждениями, при этом у пациентов с латеральными повреждениями апатия выявлялась в 62,5% случаев [150].

При повреждениях в области базальных ганглиев выявлялась более низкая распространённость апатии в среднем – 40,6% [191]. Самая низкая распространённость составила 12,9% [50], максимальная – 90% [120]. В эти исследования входили пациенты с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона, прогрессирующим надъядерным параличом, кортико-базальной дегенерацией.

Наконец, самая высокая распространённость апатии на сегодняшний день выявлена не при различных диагностических категориях, а в домах престарелых – 84,1% [200].

Высокая вариабельность частоты развития апатии в разных исследованиях обусловлена различиями в выборках пациентов, методах диагностики, сроках обследования. Также важно учитывать социокультурные различия и особенности систем оказания помощи пациентам, так как они влияют на степень проявления апатии и характеристики синдрома апатии. Согласно мнению Marin R. S., 1991, множественные социальные факторы, такие как обстановка в социальных учреждениях, в том числе домах инвалидов, могут влиять на появление апатии и должны быть исследованы [129].

1.2.4. Негативные последствия апатии

Апатия ассоциирована с рядом негативных последствий. Однако не до конца очевидно, что именно сама апатия вызывает эти неблагоприятные исходы. Конечно, в любой ассоциации, явление А (здесь используется для обозначения апатии) может привести к негативным последствиям (В), или В вызвать А, или какой-либо третий фактор, С, может привести к А и В и нести ответственность за очевидную связь между А и В. Дисфункции в областях мозга, могут быть этим скрытым третьим фактором (С), лежащим в основе некоторых из ассоциаций. Кроме того, может быть так, что некоторые из неблагоприятных последствий вносят свой вклад в степень апатии (В вызывает А). Например, у человека, который страдает потерей функции (особенно, когда нет надежды на восстановление), вполне можно ожидать развитие апатии в связи с сочетанием потери и безнадежности. Тем не менее, вполне вероятно, что апатия вносит существенный вклад в ряд неблагоприятных последствий [191].

Ухудшение функционального состояния пациентов

Выявлена ассоциация между апатией и сниженным функциональным уровнем у пациентов с деменцией и болезнью Паркинсона [1].

У апатичных пациентов с болезнью Альцгеймера отмечалась сниженная активность в их повседневной жизнедеятельности, это отмечалось для пациентов при наличии и отсутствии сопутствующей депрессии [177, 191]. Была выявлена корреляция ($p < 0,05$) между баллом по Шкале Оценки Апатии и снижением активности

повседневной жизнедеятельности [188, 191]. В отделении для лечения пациентов с инсультом, больные с апатией и депрессией были более функционально зависимы, чем пациенты только с апатией [173].

Тем не менее, пациенты с апатией без депрессии занимали второе место по степени функциональной зависимости, и имели большую степень зависимости чем пациенты только с депрессией и пациенты и без апатии, и без депрессии. В группе пожилых пациентов из реабилитационного отделения (обычными диагнозами были инсульт, перелом шейки бедра и т. д.) наличие апатии явилось второй независимой переменной ($p < 0,05$) для включения в регрессионный анализ, определяющий прогноз относительно снижения функционального уровня [158]. В исследовании Нодель М. Р. и Яхно Н. Н. выявлено отрицательное влияние апатии на ежедневную деятельность пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, эмоционально-когнитивные и социальные аспекты качества их жизни [19].

Выявлено, что наличие апатии у пациента ассоциировано с развитием стрессовых реакций у ухаживающего за ним персонала или родственников [1, 189, 191]. В одном из исследований, изучавшем апатию при болезни Альцгеймера [108], выявлена значимая корреляция между стрессом у опекунов и степенью выраженности апатии, в другом исследовании этой популяции апатия была наиболее частой жалобой со стороны опекунов на поведение пациентов [188]. В группе амбулаторных пациентов с травмой головного мозга, апатия, оставаясь в числе частых жалоб опекунов, была на третьем месте в ряду жалоб на поведенческие нарушения [130]. Апатия при инсульте также связана с увеличением бремени на ухаживающий персонал [35, 41, 92].

Показано наличие корреляции апатии и нарушений сна – синдрома нарушения поведения в фазе сна с БДГ при болезни Паркинсона [19].

Также апатия ассоциируется с худшим прогнозом развития заболевания [111]. Апатия ассоциируется с плохим ответом на лечение. У многих пациентов апатия осложняет течение заболевания, снижая осознание пациентами своего состояния, и уменьшая мотивацию на лечение. Также наличие апатии коррелирует с

вероятностью отказа принимать участие в реабилитационных мероприятиях [1, 102, 116, 158, 193].

В исследовании большой депрессии у пожилых людей наличие персистирующей апатии было связано с тяжелым течением депрессии [118].

Апатия оказывает влияние на когнитивные нарушения. В ряде исследований [31, 68, 120, 158] показана связь между апатией и когнитивной дисфункцией по оценке MMSE у пациентов с широким спектром коморбидных диагнозов. Тем не менее, были исследования [32, 65, 152, 175], которые показали отсутствие связи между апатией и MMSE. Возможно, что MMSE, которой не хватает чувствительности, особенно для лобных когнитивных нарушений, не является идеальным инструментом оценки для установления взаимоотношения апатии и когнитивной дисфункции.

По данным нескольких нейропсихологических исследований выявлена ассоциация лобных когнитивных расстройств и апатии. Так, при болезни Альцгеймера, показано снижение результатов нейропсихологических тестов, оценивающих память, внимание, понимание, скорость речи и другие когнитивные функции у больных с апатией [115]. Также показана ассоциация апатии со снижением амплитуды когнитивных вызванных потенциалов (P300) и снижением внимания на новые стимулы [67]. При ЧМТ также показана ассоциация апатии с изменением ответа на новые стимулы [88] и связь наличия апатии с изменённой физиологической реактивностью [35]. Кроме того, выявлена обратная корреляция между наличием апатии и увеличением ЧСС при выполнении математических задач и тестов на способность к рассуждению [36]. Данные позволили авторам сделать предположение о взаимосвязи наличия апатии и сниженной эмоциональной реактивности. Наличие апатии у пациента ассоциировано с более низкими результатами выполнения тестов с ограничением времени, таких как тест соединения чисел и букв, теста на вербальную беглость, что является прямым отражением когнитивной заторможенности. Кроме того, у таких пациентов отмечается снижение скорости выполнения этих тестов [5]. У апатичных пациентов с болезнью Альцгеймера отмечалось более

быстрое прогрессирование когнитивных нарушений по шкале MMSE по сравнению с неапатичной группой [71], и в целом показано, что наличие апатии оказывает негативное влияние на прогрессирование этого заболевания, приводя к увеличению риска функциональной зависимости и госпитализации в специализированные учреждения [20, 71]. В исследовании влияния апатии на когнитивные функции пожилых пациентов [141] общий балл LARS (Лильская шкала апатии) отрицательно коррелировал с показателем общего познания, беглостью речи, визуальной и вербальной памятью. Также показано, что именно апатия, а не депрессия взаимосвязана со всеми типами деменции при болезни малых сосудов [187].

Кроме всего прочего, апатия представляется *хроническим состоянием* и может не волновать самого апатичного пациента [191].

1.2.5. Патогенез апатии

Рассматривается ряд факторов, которые могут быть связаны с развитием апатии.

Связь апатии с локализацией очага поражения мозга

Большинство авторов связывает развитие апатии с повреждением префронтальной коры и базальных ганглиев.

В исследовании Bhatia K. P. и Marsden C. D. [50], объединившем данные 240 пациентов с поражениями, затрагивающими участки стриопаллидарной системы: хвостатое ядро, скорлупу и бледный шар, представлены результаты оценки поведенческих и моторных расстройств. Апатия или абулия обнаруживались у 13% пациентов. При вовлечении в зону поражения хвостатого ядра чаще обнаруживались более выраженные симптомы апатии. В группе больных с такими поражениями симптомы апатии отмечались у 18 из 64 пациентов, у 15 из которых поражения были односторонними (монолатеральными). Напротив, апатия не наблюдалась при повреждениях скорлупы.

Во многих исследованиях показана роль изменений в области поясной извилины и вентральной части полосатого тела в возникновении апатии. Согласно данным ПЭТ у пациентов с болезнью Альцгеймера уровень апатии, определённый по

Нейропсихиатрическому исследованию, имел выраженную обратную корреляцию с активностью в передней области правой поясной извилины, или с двусторонним снижением активности в этой области [49]. ПЭТ, выполненная несколькими апатичным пациентам с болезнью Альцгеймера, выявила сниженную перфузию в области базальных ганглиев с двух сторон, а также в области дорсолатеральной префронтальной коры [123, 115].

Ряд исследователей выделяет роль фронтальных областей в развитии апатии. Так, в работе McGilchrist I. и соавторов представлены данные ПЭТ-исследований, свидетельствующие о билатеральных перфузионных нарушениях в лобных долях пациента с апатией, в анамнезе которого был двусторонний инфаркт в области таламусов [134]. Таким же образом, в работе Okada K. и соавт. у включенных в выборку пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и апатией, выявлено обеднение регионального кровоснабжения в дорсолатеральной префронтальной коре справа и в лобно-височной области слева [148].

Показана ассоциация наличия апатии с инфарктами в области задней ножки внутренней капсулы, выявляемыми при КТ [173].

Также была выявлена связь апатии с поражениями подкорковых структур и с повреждениями правого полушария у пациентов с черепно-мозговой травмой, обнаруженными при помощи КТ, МРТ, ЭЭГ [80]. Moretti R. и соавторы указывают, что эмоциональный компонент апатии может быть связан с поражением орбитомедиальной префронтальной коры и вентральным полосатым телом; когнитивный – с дисфункцией латеральной префронтальной коры и задних отделов хвостатых ядер; дефицит аутоактивации может быть связан с двусторонним поражением внутренней части бледного шара, двусторонними парамедианными таламическими поражениями или поражением дорсомедиальной части префронтальной коры [80]. Также авторы указывают, что, с другой стороны, степень апатии может быть связана с атрофией серого вещества в передней части поясной извилины и левой медиальной лобной коры, что подтверждается исследованиями функциональной нейровизуализации. Эти нейронные сети связаны с оценкой и планированием, исполнением и выбором общих действий. Следовательно, по мнению авторов, изменение

этих схем приводит к недостатку понимания, сокращению стратегий и снижению скорости принятия решений. Важную роль авторы отводят поражению теменной области коры головного мозга, принимающую участие в контроле мотивации.

В обзоре Le Heron С. и соавторов, посвященном «анатомии апатии», проанализирован ряд исследований пациентов с различными заболеваниями: болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, другие нейродегенеративные заболевания, болезнь мелких сосудов, инсульт, травмы головного мозга, повреждение головного мозга при ВИЧ-инфекции. В заключении авторы изложили основу для понимания апатии с точки зрения функционального нарушения систем мозга, играющих ключевую роль в нормальном мотивированном поведении [119]. Авторы отмечают, что этот подход не привязан к патофизиологии, лежащей в основе различных заболеваний, при которых развивается апатия. Вместо этого предполагается, что различные патологии могут приводить к подобному фенотипу, нарушая нормальную работу мозга. Авторы приходят к выводу, что дефицит целенаправленного мотивированного поведения при апатии, по-видимому, связан с дисфункцией взаимосвязей между дорсальной передней поясной извилиной, вентральной частью хвостатого ядра и связанных областей, в том числе ответственного за принятие решений участка префронтальной коры – орбитофронтальной корой, а также вентральной частью бледного шара и вентромедиальной префронтальной корой. Таким образом, по представлениям авторов, апатия как феномен, встречающийся при многих неврологических заболеваниях, имеет единую морфологическую основу – дисфункцию лобно-подкорковых взаимосвязей.

Ассоциация апатии с демографическими показателями

Относительно связи апатии с возрастом и полом также имеются противоречивые данные. Так, в исследовании Starkstein S. E. и соавторов показано, что у пациентов с болезнью Альцгеймера старший возраст был третьей независимой переменной в модели, предсказывающей возникновение апатии [176]. Однако в работе Clarke D. E. и соавторов, посвящённой изучению апатии при деменции, не было выявлено взаимосвязи апатии и более старшего возраста, также в нём не выявлена взаимосвязь апатии с полом пациентов [65].

Не было выявлено корреляции апатии и возраста в ряде исследований пациентов с ЧМТ [36], деменцией с тельцами Леви [68]. На взаимосвязь апатии с более старшим возрастом указывает исследование, изучавшее апатию при здоровом старении, при этом эта взаимосвязь сильнее выражена у мужчин [52].

В метаанализе, охватывающем 23 исследования апатии при болезни Паркинсона [70] было обнаружено, что апатия коррелирует с более старшим пациентами, в то время как связь с полом установлена не была. В исследовании апатии при болезни Паркинсона также выявлена взаимосвязь с более старшим возрастом [55].

Другие факторы

В исследовании апатии при деменции отмечено, что пациенты, проживающие со своими супругами, реже страдали от апатии, чем проживающие с другими людьми, однако, разница была на уровне тенденции [65]. В этом же исследовании не выявлено значимой взаимосвязи наличия апатии с уровнем образования, владением иностранными языками. В исследовании, изучавшем апатию при болезни Паркинсона выявлена взаимосвязь с меньшим уровнем образования [55].

Не было выявлено ассоциации апатии с прогрессированием болезни при ВИЧ инфекции [155].

Выявлена ассоциация апатии с поведенческими синдромами, такими как раздражительность, расторможенность при кортикобазальной дегенерации [122], аберрантным двигательным поведением, раздражительностью при деменции [65], наличием психотических нарушений при болезни Паркинсона [55].

В исследовании van der Mast R. С. показано, что риск развития апатии повышается при наличии хронической сердечно-сосудистой патологии [190].

Согласно результатам исследования Sugawara N. и соавторов. существует связь между состоянием артериального кровотока нижних конечностей, оцениваемым при помощи лодыжечно-плечевого индекса, и развитием апатии у пациентов пожилого возраста [182].

1.2.6. Лечение апатии

Несмотря на растущий интерес к апатии, проблема фармакологического влияния на апатию до сих пор далека от разрешения [5, 51].

Существует мнение некоторых исследователей, что антидепрессанты, применяемые для борьбы с депрессией, могут оказывать нежелательное воздействие на апатические состояния [5, 45].

В лечебных подходах к апатии, особенно при наличии когнитивных нарушений, возможно применение симптоматических антидеменционных средств, психостимуляторов, агонистов дофаминовых рецепторов, а также ангиопротекторов растительного происхождения, таких как гинко билоба [5, 19, 51, 167].

Проводились исследования дофаминергических препаратов, амфетаминов, атипичных антипсихотических средств и ингибиторов ацетилхолинэстеразы. При применении данных препаратов в ряде исследований наблюдались улучшения в плане снижения апатии, повышения мотивации, участия, спонтанности, гигиены, физической активности, улучшение по шкале функциональной независимости [5, 51, 167, 191, 197].

Большое внимание было посвящено возможной эффективности нефирацетама в лечении апатии. Нефирацетам является циклическим гамма-аминобутирическим препаратом, который в исследованиях на животных показал усиление аминергической, глутаматергической и холинергической нейротрансмиссии посредством стимулирования альфа-4, бета-2 типов нейронных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов [111, 143, 145, 206].

Кроме того, нефирацетам увеличивал вырабатываемый мозговым веществом нейротрофический фактор, так же, как и региональный мозговой ток крови и потребление глюкозы после выраженной церебральной ишемии у крыс [37, 103].

Robinson R. G. и соавторы провели анализ, сфокусировавшись на эффективности нефирацетама по сравнению с плацебо при лечении апатии наряду с наличием депрессии. Среди 137 пациентов, которые лечились по меньшей мере 4 недели, 70 (51,1%) отвечали диагностическим критериям апатии наряду с большой депрессией вследствие инсульта.

Выявлено, что выраженность постинсультной апатии, ассоциированной с большой депрессией, снижалась достоверно более эффективно в группе применения нефирацетама 900 мг/день, по сравнению с группами, в которых использовались более низкие дозы нефирацетама или плацебо [172].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведённом Starkstein S. E. и соавторами, пациенты получали 900 мг/день нефирацетам или плацебо в течение 18 недель.

Не было выявлено большей эффективности препарата по сравнению с плацебо в ослаблении симптомов апатии.

Также эффективными могут быть нефармакологические методы лечения [5]. Наряду с когнитивной, реминисцентной, поведенческой психотерапией могут быть использованы также и другие немедикаментозные методы лечения. Среди таких методик разные авторы применяют светотерапию, активационную терапию при лечении пациентов с апатией.

Кроме того, эффективными могут быть арт-терапия, ароматерапия, мульти-сенсорное воздействие, музыкотерапия и другие подходы [54, 62, 77].

1.3. Апатия после инсульта

1.3.1. Распространённость

В систематических обзорах, посвящённых изучению апатии при инсульте, выявлена средняя распространённость 32–36% [189], в большинстве работ, применяющих различные методы диагностики, частота апатии после инсульта варьировала от 9 до 50%.

При этом наибольшая частота постинсультной апатии выявлена при локализации инсульта в подкорковых ядрах [148, 202], таламусе [146, 153], фронтальной коре [74, 106], при поражении мелких сосудов [97], злокачественном инфаркте в бассейне средних мозговых артерий [48].

Также высокая частота апатии наблюдалась после инсультов по типу малого и переходящих нарушений мозгового кровообращения [59].

1.3.2. Факторы, ассоциированные с апатией после инсульта

Исходя из проанализированных литературных данных, выявляется взаимосвязь постинсультной апатии со следующими факторами: старший возраст [16, 74, 189], когнитивное снижение [56, 59], наличие депрессии [16, 57, 59], коморбидность по соматическим заболеваниям [133], худший функциональный исход инсульта [63, 189], локализация поражения в определенных областях головного мозга [72] и некоторыми другими (низкий уровень образования, повышенный уровень С-реактивного белка, индекс массы тела, и др.). Исследуется связь между присутствием апатии и особенностями инсульта.

В большинстве работ не обнаружено доказательств ассоциации апатии с тяжестью инсульта и размером пораженной области, определяемым инструментами визуализации [69, 189, 203]. При оценке ассоциации апатии с видом инсульта в ряде работ получено преобладание апатии у пациентов с ишемическим инсультом [60, в других – с геморрагическим [166], либо вообще не выявлено таковой взаимосвязи [72, 189].

Взаимосвязь с возрастом и полом

В большинстве исследований пациенты с апатией были старше, чем пациенты без апатии [21, 52, 163, 166, 173] в среднем на 2,74 года согласно мета-анализу Саеіго L. и соавторов [56], и на 3,8 лет, согласно мета-анализу van Dalen J. W. и соавторов [189]. При этом частота апатии положительно коррелировала с наличием и тяжестью когнитивных нарушений [56].

Согласно мнению исследователей, апатия – распространенное заболевание у пожилых людей и, в частности, у пожилых людей с когнитивными нарушениями. Инсульт является фактором риска апатии в обоих случаях – и в силу возраста, и в силу наличия когнитивных изменений.

Взаимосвязи с полом не было выявлено в большинстве проводимых исследований [56, 59, 74], при этом van Dalen J. W. и соавторы [189] по результатам своего мета-анализа отмечают несколько большую предрасположенность женщин к развитию постинсультной апатии.

В исследовании Tang W. K. и соавторов [185] апатия ассоциировалась с мужским полом.

Когнитивный статус

Когнитивные нарушения после инсульта вносят существенный вклад в инвалидизацию пациентов [3].

В исследовании Santa N. и соавторов [166] у пациентов с апатией выявлены худшие оценки в ответах на когнитивную часть шкалы функциональной независимости при поступлении и через 3 месяца после начала реабилитации.

В работах Starkstein S. E. [173], Okada K. [148] продемонстрирована корреляция апатии либо с когнитивными нарушениями умеренной выраженности, либо с лобной дисфункцией.

В исследовании Starkstein S. E. [173] продемонстрировано, что наличие у пациентов после инсульта апатии было взаимосвязано с худшими результатами по шкале оценки психического статуса MMSE.

Также высокая корреляция апатии с низким баллом по MMSE показана в работе Yang S. R. и соавторов [203], изучавших фракционную анизотропию серого и белого вещества у пациентов с наличием апатии в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. В исследовании Okada K. [148] представлены результаты, подтверждающие ассоциацию низких показателей тестов на вербальную беглость и грамотность у пациентов с постинсультурной апатией.

Кроме того, Mayo N. E. и соавторы [133] акцентируют внимание на том, что снижение когнитивной функции может быть предиктором апатии.

По данным Mok V. C. и соавторов [140] апатия связана с нарушениями исполнительных (экзекутивных) функций интеллекта.

Апатия оказывает влияние на динамику когнитивных функций после инсульта. В работе Chen L. [63] в остром периоде инсульта отмечается значимая разница оценки по MMSE у пациентов с наличием и отсутствием постинсультной апатии. При этом в 6 месяцев после инсульта таковой разницы не выявлено.

В исследовании Tang W. K. и соавторов [184], включавшим 1200 пациентов с впервые в жизни развывшемся ишемическим инсультом, низкий балл по MMSE

являлся прогностическим фактором наличия апатии через 3, 6, 9 и 15 месяцев наблюдения.

В работе, изучавшей депрессию и апатию у пациентов с транзиторными ишемическими атаками и малыми инсультами также показано наличие взаимосвязи апатии с глобальным когнитивным снижением [59].

Как уже указано выше, отмечалась положительная корреляция наличия апатии у пожилых пациентов с наличием когнитивного снижения [56].

Также представлены результаты, согласно которым у пациентов с развившейся после инсульта апатией отмечаются отклонения различных показателей: вербального абстрактного мышления [56], внимания [54], скорости переработки информации [54], запоминания слов [82], семантической беглости [81, 202], воспроизведения следов кратковременной [54, 81] и долговременной памяти [82, 109] (Kennedy J. M. и соавторы, Fishman K. N. и соавторы).

В одном из исследований у пациентов, страдающих апатией, выявлены расстройства исполнительных функций [23]. В исследовании Hoffmann M. с соавторами [95] выявлено, что апатия ассоциирована со снижением эмоционального интеллекта.

У пациентов после инсульта, определяется статистически значимая связь между появлением апатии с увеличением показателя времени просмотра новых раздражителей, снижением амплитуды вызванных потенциалов P300, результатами теста на коэффициент интеллекта, уменьшением беглости речи [175].

В исследовании Yamagata S. и соавторов [202] изучался процесс переработки новой информации в группе пациентов с наличием и отсутствием апатии. Переработка новой информации количественным образом оценивалась латентностью и амплитудой вызванных потенциалов мозга, возникавших посредством не соответствующих заданию новых стимулов (стимулы на новизну P300). В апатической группе когнитивные нарушения были выражены больше и отмечались достоверно увеличенная латентность и снижение амплитуды P300, позволяя предположить, что P300 является полезным физиологическим инструментом оценки апатии после инсульта.

Апатия и депрессия после инсульта

Появление симптомов депрессии является самым распространенным аффективным нарушением после перенесенного инсульта [4, 6]. Постинсультная депрессия широко изучена и, по оценкам, поражает от 25% до 40% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [18, 22]. Она ассоциируется с худшим прогнозом, худшим функциональным восстановлением, большими трудностями для социальной реинтеграции, снижением качества жизни и повышенным риском повторного инсульта [81]. Также сообщалось, что пациенты с постинсультной депрессией имеют в три-четыре раза более высокий риск смерти, чем пациенты без депрессии [47]. Хотя апатия и депрессия могут проявляться вместе, важным является их разграничение, чему посвящено много исследований.

В составе депрессивного синдрома апатия является частью комплекса симптомов, связанных с депрессией и может изменяться в зависимости от интенсивности депрессивного состояния. В отличие от этого, апатия как отдельный синдром обычно связана с органическими повреждениями и представляет собой стойкое состояние, которое мало поддается изменению [25]. Нередки при этом случаи одновременного наличия как апатии, связанной со структурными повреждениями, так и депрессии [173].

Согласно данным Starkstein S. E. и соавторов, среди 18 пациентов с апатией у 9 (50%) апатия ассоциировалась с большой или малой депрессией [173].

По результатам исследования Andersson S. и соавторов, у 72 пациентов с различными ОНМК выявлялась корреляция результатов, полученных по Шкале Оценки Апатии и инструментов оценки депрессии [36].

По данным Angelelli P. и соавт., 2004, среди 124 пациентов, перенесших инсульт, у 27% выявлялась апатия [39]. Кроме того, в указанной выборке пациентов у 61% выявлялись депрессивные расстройства.

По данным исследования Carota A., апатия встречалась чаще (48%), чем депрессия, как большая (11%), так и малая (23%) [60]. Согласно данным Нама S. и соавторов, депрессия наблюдалась у 40,2% и апатия у 19,2% пациентов [92]. В проспективном исследовании Withall A., оценивающей взаимосвязь между апатией и

депрессией после инсульта, в начале исследования в большинстве случаев апатия и депрессия не встречались у одних и тех же пациентов. Однако через год после инсульта апатия и депрессия встречались одновременно у части больных, что, возможно, по мнению авторов, указывает на то, что кумулятивные сосудистые поражения являются важным фактором риска для обоих осложнений [199].

В российском исследовании Колтубаева М. А. и соавторов среди 15 пациентов, перенесших ишемический инсульт и находящихся в раннем восстановительном периоде, у семи (47%) результаты оценки по Шкале апатии были расценены как соответствующие наличию апатии, при этом у трех из них по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии была выявлена коморбидная депрессия. Кроме того, обнаружена корреляция тяжести апатии с выраженностью симптомов депрессии [15].

В мета-анализе Caeiro L. и соавторов [56] показано, что частота апатии без депрессии была вдвое выше, чем частота депрессии без апатии, что, на взгляд авторов, еще больше укрепляет представление о том, что это разные клинические проявления. С другой стороны, эти результаты также показывают связь между апатией и депрессией, поскольку апатичные пациенты чаще заболевают депрессией, а уровень апатии увеличивается на 15% при наличии депрессии, согласно данным этого мета-анализа.

В исследовании Савиной М. А. наличие апатии в структуре постинсультной депрессии коррелирует с наличием у пациента ощущения безнадежности [23].

В исследовании Chen L. и соавторов выявлена значительная положительная корреляция между выраженностью постинсультной апатии и наличием депрессии при поступлении [63].

В исследовании Carnes-Vendrell A., посвященном изучению депрессии и апатии у пациентов с транзиторными ишемическими атаками и малыми инсультами, через 10 дней после сосудистого события у 43,9% и 34,1% пациентов соответственно были диагностированы постинсультная депрессия и постинсультная апатия. Через 12 месяцев 35,7% пациентов все еще имели постинсультную апатию в то время, как только у 8,6% отмечались симптомы постинсультной депрессии [59].

Коморбидная патология, сосудистые факторы риска

По данным Mayo N. E. и соавторов, высокая коморбидность инсульта с другой соматической патологией являлась предиктором апатии [133]. Также в исследовании Sagen U. было установлено, что апатия ассоциирована с наличием коморбидной соматической патологии при поступлении [163]. В проспективном исследовании Withall A. и соавторов не выявлено взаимосвязи апатии и сосудистых факторов риска [199]. Исследование Carnes-Vendrell A. также не показало наличие связи между апатией и такими состояниями, как сахарный диабет, гипертония, повышенный уровень холестерина и фибрилляция предсердий [59].

Нарушение повседневных функций

«Медицинская реабилитация – комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество» (Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [28]). На сегодняшний день в общемировой практике основным в развитии медицинской реабилитации является биопсихосоциальный подход, провозглашенный Всемирной организацией здравоохранения [75] (European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance, 2018). Данный подход подразумевает целостное отношение к человеку, с учётом того, что человек – это личность, состоящая не только из тела, но и психики, со своим индивидуальным опытом, испытывающая влияние факторов окружающей среды [30]. Для реализации данного подхода используется инструмент «Международная классификация функционирования» [12]. В рамках данной классификации нейропсихиатрические нарушения, в том числе и апатия, могут быть категоризованы как домены функционирования (b122 Глобальные психосоциальные функции, b152 Функции эмоций, b130 Волевые и побудительные функции, b126 Темперамент и личностные функции).

Постинсультная апатия ухудшает физические возможности пациентов, снижает их функциональную независимость в процессе реабилитации. Присутствие

постинсультной апатии даже небольшой степени выраженности обуславливает худшие результаты восстановительного лечения [16].

По данным Mayo N. E. и соавторов низкий функциональный статус являлся предиктором постинсультной апатии [132]. В исследовании, проведенном Brodaty H., была выявлена связь апатии с ухудшением функциональной зависимости [53]. В контексте реабилитационной терапии, пациенты, страдающие апатией, демонстрировали более медленное восстановление физических способностей и функциональной самостоятельности по сравнению с пациентами без признаков апатии, как показано в работе Santa N. и соавторов [166]. В исследовании Noma S. выявлено что тяжесть симптомов апатии, но не симптомов депрессии обратным образом коррелировала с улучшением по Шкале Функциональной Независимости [92].

Однако, в метаанализе Caeiro L. и соавторов, проанализировавшего 19 исследований, в которое вошло более двух тысяч пациентов, не выявлены значимые различия между пациентами с наличием апатии и без неё по различным шкалам функциональной независимости (включая шкалу Рэнкина, индекс Бартел, индекс повседневной активности ADL) [56]. Авторы предполагают, что это может быть связано с тем, что апатичные пациенты могут меньше осознавать потерю функциональности и предъявлять меньше жалоб на неё. При этом авторы отмечают, что, при оценке части исследований, включавших более молодых пациентов, в случае наличия апатии данные пациенты демонстрировали худшие показатели функционального восстановления по сравнению с пациентами без апатии. У пациентов с постинсультной апатией в исследовании Chen L низкий балл индекса Бартел в острой фазе ОНМК являлся независимыми прогностическими факторами выраженности апатии в 6 месяцев [63]. В исследовании Tang W. K. и соавторов, низкий балл по индексу Бартел был связан с наличием апатии через 3 месяца после инсульта [185].

Анатомические корреляты постинсультной апатии

В различных исследованиях получены разнородные данные в отношении связи апатии с поражением конкретных зон головного мозга. Относительно латерализации поражения приводятся левополушарные [57, 148, 173], правополушарные [53, 56, 92, 92] и билатеральные очаги [114], связанные с развитием апатии. В

различных исследованиях была выявлена корреляция апатии с поражением задней ножки внутренней капсулы [173], инфарктом в области таламуса [86, 114], поражениями мозжечка и ствола мозга [69, 96]. В работе Bhatia K. и Marsden C. апатия наблюдалась чаще при повреждении хвостатого ядра, но не скорлупы [50]. В исследовании Nama S. и соавторов апатия ассоциировалась с двусторонним вовлечением базальных ганглиев [92]. По данным Onoda K. развитие постинсультной апатии достоверно коррелирует с поражением базальных ганглиев слева [149]. Связь развития апатии и таламических инсультов показана в ряде исследований [61, 86, 114, 146]. Роль поражений префронтальной коры в развитии апатии показана в работе Jouvent E. и соавторов [105].

В работе Brodaty H. предполагается, что развитие апатии после инсульта частично может быть связано с нарушением функционирования лобноподкорковых связей в правой фронтальной области вследствие наличия лейкоареоза [53].

В работе Yang S. R. и соавторов предположена взаимосвязь апатии с поражением функциональной сети, состоящей из разных компонентов: мозолистого тела, лучистого венца, белого вещества правой нижней лобной извилины. Уменьшение эффективности функционирования этой сети было признано независимым прогностическим фактором развития апатии у пациентов после перенесенного инсульта [203].

В работе Carnes-Vendrell A., включавшей оценку апатии у пациентов с транзиторными ишемическими атаками и малыми инсультами, выявлена корреляция апатии с очагами поражения в базальных ганглиях, а также с наличием лейкоареоза в перивентрикулярных областях [59].

В то же время в ряде исследований не обнаружено взаимосвязи между развитием апатии и локализацией очага инсульта [39, 133, 164].

В проспективном когортном исследовании Douven E. и соавт. 2020, включавшим 188 пациентов, перенёсших инсульт (через три месяца после развития на момент включения) в качестве метода исследования применялась МРТ с напряжённостью магнитного поля 3 тесла (в момент включения в исследование); нейропсихиатрическое исследование проводилось в 3, 9, 15 месяцев от развития инсульта

[74]. При нейровизуализации оценивались не только локализация постинсультных очагов, но и наличие очагов глиоза, микрокровоизлияний, гиперинтенсивности белого вещества и увеличенных периваскулярных пространств, что в итоге расценивалось как критерий болезни мелких сосудов головного мозга. В данной работе именно генерализованная дегенеративная и сосудистая патология головного мозга, а не характеристика очага инсульта, является важным прогностическим фактором для развития постинсультной апатии. Авторы предполагают, что, возможно, это связано с повреждением микроструктурных сетей, участвующих в регуляции настроения и мотивационных процессов.

Тип и тяжесть инсульта, размер очага поражения

По данным мета-анализа Douven E. и соавторов, при геморрагическом инсульте апатия чаще развивается в острой фазе, а при ишемическом – более отсрочено [72].

В исследовании Нама S. показано, что пациенты с наличием постинсультной апатии характеризуются большим объемом очага [92]. Однако согласно данным мета-анализа [189] не выявлено ассоциации апатии с объемом очага инсульта.

В исследованиях Angelelli P., Brodaty H., Mayo N. E. апатия не была связана с тяжестью инсульта [39, 53, 133]. В работе Tang W. K. и соавторов у пациентов с апатией был значимо более тяжелый инсульт, чем у пациентов без апатии [185]. Не было выявлено ассоциации апатии со шкалой тяжести инсульта NIHSS в исследовании Yang S. R. и соавторов [203]. В работе Chen L. показана взаимосвязь апатии с уровнем NIHSS на момент начала исследования [63].

Другие параметры

Согласно результатам некоторых работ, апатия чаще встречается у лиц с высоким уровнем образования [57, 73, 203].

У пациентов с постинсультной апатией обнаруживают повышение уровня С-реактивного белка [63] отмечена его значительная корреляция со степенью тяжести симптомов апатии в начале исследования, и через 1, 3 и 6 месяцев. Отмечено, что высокий уровень СРБ, наряду с низким уровнем индекса Бартел в острой фазе

ОНМК, явились независимыми прогностическими факторами выраженности апатии в 6 месяцев. Также в этом исследовании апатия была связана с повышенным уровнем индекса массы тела [63].

В исследовании Glodzik L. и соавторов., включавшим пациентов с впервые перенесенным ишемическим инсультом, использовался метод протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Выявлено значимое снижение соотношения N-ацетиласпартат/креатин в правой лобной доле у пациентов с левосторонними поражениями головного мозга при наличии постинсультной апатии [87].

В работе, изучавшей депрессию и апатию у пациентов с транзиторными ишемическими атаками и малыми инсультами показано наличие взаимосвязи постинсультной апатии с периодическим употреблением алкоголя и наличием инсульта в анамнезе [59]. Также, взаимосвязь апатии с употреблением алкоголя показана в исследованиях Fishman K. N., Yang S. R. [81, 203, 59].

1.3.3. Течение постинсультной апатии

Данные литературы о течении постинсультной апатии противоречивы. В исследовании Withall A. и соавторов, апатия, выявленная в начале наблюдения, сохранялась до конца наблюдения – через 15 месяцев – у большинства (21) пациентов, у 13 человек её выраженность значительно уменьшилась [199]. В работе Kennedy J. M и соавторов отмечается существенное снижение выраженности симптомов постинсультной апатии к моменту выписки из стационара [109]. В исследовании Mikami K. также отмечено снижение выраженности апатии с течением времени – средняя продолжительность эпизода апатии составляла 5,6 месяцев, в двух случаях длительность апатии составила более семи с половиной месяцев [138]. В работе Saeiro L. и соавторов остром периоде инсульта апатия выявлялась у 17 человек, у 7 из них она сохранялась до конца наблюдения, у 10 пациентов симптомы апатии исчезали; в 11 случаях апатия проявлялась отсрочено во времени [56, 59]. В исследовании Douven E. частота апатии нарастала в течение наблюдения [72]. В работе Савиной М. А. течение апатии было затяжным, только у 3 пациентов из 14 отмечена редукция апатии через 2–3 месяца после инсульта [23]. В исследовании

Tang W. K. и соавторов показатель наличия апатии оставался также стабильным на протяжении наблюдения [185].

1.3.4. Лечение постинсультной апатии

Несмотря на растущий интерес к постинсультной апатии, опубликованные исследования по лечению в большинстве случаев были ограничены единичными случаями, преимущественно с использованием агонистов допамина или психостимуляторов [191, 195]. Whyte E. M. и соавторы оценивали эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы на функциональное восстановление после ишемического инсульта [197]. Пациенты получали галантамин (максимальная доза 24 мг/день) или допенезил (максимальная доза 10 мг/день) в течение 12 недель. Пациенты, получавшие допенезил, показали более выраженное улучшение (на 14 пунктов) по шкале функциональной независимости по сравнению как с пациентами, получавшими галантамин, так и с группой контроля. Предполагается, что степень выраженности симптомов апатии не снижаются при использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [45, 165]. Однако, в исследовании Mikami K. и соавторов назначение эсциталопрама уменьшало риск развития апатии в более чем в три раза [138].

Авторы также представляют некоторые данные, свидетельствующие об относительной эффективности нефармакологических подходов к лечению, таких как музыкальная терапия, когнитивная реабилитация [117]. В работе Chen L. и соавторов после проведения специальных кинезотерапевтических программ в течение месяца, выраженность симптомов апатии имела тенденцию к снижению [64]. В исследовании Mayo N. E. применялась программа, основанная на комплексном подходе – «продолжая жить своей жизнью», включавшая вовлечение пациентов в различные виды активностей, как групповые, так и индивидуальные, а также упражнения. Применение этой программы улучшало качество жизни, увеличивало уровень интеграции пациентов в общество, а также снижало частоту развития постинсультной апатии [132, 59].

Таким образом, несмотря на возрастающий интерес исследователей и значительное количество работ, направленных на изучение постинсультной апатии, на

сегодняшний день эта важная проблема нейрореабилитологии далека от своего решения.

1.4. Постинсультная астения

Еще одним проявлением поведенческой пассивности после инсульта является постинсультная астения.

Астения включает в себя основные симптомы, такие как повышенная утомляемость и постоянное чувство усталости, общей слабости, а также дополнительные, такие как нарушения сна, повышенную раздражительность, вегетативную дисфункцию, снижение внимания, уменьшение работоспособности, головные боли, миалгии [11]. Для оценки может быть использована разработанная Smets Е. М. и соавторами Шкала MFI – 20 (Multidimensional Fatigue Inventory), предназначенная для оценки астении [169]. Эта шкала составлена из 20 пунктов, позволяющих провести оценку различных видов астении, таких как общая астения, снижение мотивации, сниженная активность, физическая и психическая астении.

Астения, или патологическая усталость одно из самых распространенных последствий инсульта. Она развивается у 36–77% пациентов [15]. Её генез остаётся малоизученным. По данным исследований играют роль демографические факторы, неврологический дефицит, коморбидная патология, курение, приём лекарственных препаратов, нарушения сна, боль, наличие утомляемости до инсульта, депрессия и тревога, когнитивные нарушения [15].

1.5. Трансдиагностический подход в изучении апатии

Десятилетиями психиатрия рассматривала психические заболевания как отдельные явления, отделенные друг от друга и от нормы четко выраженными границами (используя категориальный подход). Тем не менее, недавние международные классификации психических расстройств отображают изменение в подходе к пониманию этих состояний. Так, психические расстройства рассматриваются как спектр

различных состояний, представляющих континуум, где различные параметры могут быть измерены. Этот димензиональный подход заменяет более традиционный классификационный подход.

Этот подход основывается на анализе и сопоставлении различных синдромов, предполагает сравнение разнообразных психопатологических состояний, предусматривает оценку широкого спектра психопатологических проявлений и демонстрирует, насколько прочно трансдиагностический подход укоренился в современной практике. Однако трансдиагностический подход не является эквивалентом димензионального подхода и представляет собой отдельную методологию, которая создана для решения других задач.

Трансдиагностический подход предполагает сравнение множества психопатологических синдромов и выход за пределы категорий. Данный подход предполагает, что все психические расстройства связаны и могут рассматриваться как проявления патологии головного мозга в едином континууме [124].

Первые трансдиагностические исследования были проведены в области когнитивно-поведенческой терапии выявили общие механизмы процессов у пациентов с различными формами нарушений пищевого поведения, такие как возвращающиеся негативные мысли, избегающее поведение, предвзятые интерпретации и др. [76]. Необходимость в проведении таких исследований объясняется двумя ключевыми предпосылками: во-первых, изучаемые расстройства имеют общие механизмы, включающие когнитивные, аффективные, поведенческие и межличностные черты; во-вторых, увеличивающееся количество протоколов для лечения конкретных расстройств создает препятствия для использования когнитивно-поведенческой терапии для данного пациента [84].

Трансдиагностический подход нашел применение не только в КБТ, но и в психодинамической терапии, где обсуждаются общие механизмы патологии, такие как паттерн небезопасной привязанности [186].

Можно сказать, что корни истории трансдиагностического подхода уходят намного дальше в прошлое, в то время, когда клиницисты начали заниматься изучением причин и механизмов возникновения психических заболеваний [124]. Более

ранние исследования основывались на гипотезе о единой морфологической основе всех психических расстройств, что позволило рассматривать их в едином континууме, также известном как концепция «единого психоза».

И в настоящее время исследования нейробиологических процессов, которые лежат в основе психических расстройств, часто рассматриваются как трансдиагностические [83, 139]. Так, в исследовании Varet J. Y. и соавторов проведено сравнение 405 пациентов, страдающих от различных аффективных и психотических расстройств, с группой здоровых испытуемых [42]. Полученные данные показали наличие единой функциональной сети в мозге, свойственной различным расстройствам, а также связь ее повреждения с тяжестью симптоматики.

В ходе нейробиологических исследований были выявлены такие трансдиагностические механизмы как затрудненное подавление реакции на испуг (startle response) после предъявления эмоционально-негативных стимулов [156, 204], замедленное и нарушенное созревание крупных нейрональных сетей, таких как сети оперативного покоя (default mode network), регуляторной и сенсомоторной сетей, а также связей между ними [192], нарушения эмоциональной саморегуляции [131], гиперактивацию амигдалы, гиппокампальной и парагиппокампальной извилины и сниженную активность медиальной и латеральной префронтальной коры в ответ на эмоционально значимые стимулы [137], склонность к поиску новизны [154], сниженную способность контролировать выполнение когнитивных заданий, особенно в ситуации их особой эмоциональной окраски [136] и многие другие.

Анализ психиатрических синдромов с точки зрения их нейробиологической основы, известный как нейропсихиатрия, дает возможность получить не только патофизиологические выводы, но также порождает новые клинические концепции и методы.

Трансдиагностические исследования фокусировались на изучении ангедонии [44] и негативных симптомов [178]. Но первые клинические трансдиагностические исследования фокусировались на изучении апатии. Так, клиническая кон-

цепция апатии R. Marin как самостоятельного синдрома, который может присутствовать при очень широком перечне заболеваний представляет собой образец трансдиагностического мышления [129].

Апатия – это психиатрический синдром, который может проявляться при различных психических заболеваниях и иметь патогенетические связи со сходными синдромами, например, ангедонией. Кроме того, апатия может сопутствовать другим клиническим симптомам, таким как усталость, расстройства сознания и депрессия. Изучение клинических и патогенетических особенностей пациентов внутри транссиндромальных групп позволяет более глубоко понять патогенез входящих в них синдромов и расширить представления о заболеваниях с проявлениями поведенческой пассивности.

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Описание работы и методов исследования

Работа выполнена на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. кафедрой д. м. н., профессор, академик РАН Гусев Е. И.) В исследование включены пациенты, поступившие на лечение в нейрореанимационное и неврологическое отделения ГКБ № 31, а затем наблюдаемые амбулаторно. Исследование было одобрено заключением Этического комитета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Работа построена по принципу проспективного наблюдения за когортой больных в течение 12 месяцев. В соответствии с поставленными задачами для последующего катамнестического наблюдения было отобрано 207 пациентов с впервые в жизни возникшим ишемическим инсультом различной локализации.

Группа формировалась с учетом следующих **критериев исключения:**

- летальный исход в остром периоде инсульта;
- угрожающая жизни соматическая патология;
- невозможность связаться с родственниками у больных с тяжелыми речевыми нарушениями;
- инсульт в анамнезе;
- уровень сознания ниже оглушения на 7-е сутки развития инсульта.

Диагностика острого нарушения мозгового кровообращения, установление его типа, локализации проводились на основании:

- жалоб пациентов;
- данных анамнеза;
- клинической картины;

– данных нейровизуализации (КТ головного мозга на аппарате рентгеновской компьютерной томографии CT SYTEE 2000i General Electric MS, МРТ головного мозга на аппарате VECTRA 0,5 тесла General Electric MS).

Оценка неврологического и психического статуса проводилась одними и теми же исследователями (неврологом и психиатром) в 1-е, 14-е, 28-е сутки и 3-й, 6-й и 12-й месяцы от момента развития заболевания.

Установление патогенетического варианта инсульта проводилось по критериям TOAST с учётом анамнестических данных и данных дополнительных методов обследования (лабораторные анализы крови, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы и шеи, дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи).

С целью оценки тяжести состояния пациентов динамики выраженности неврологического дефицита использовалась Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) в первые сутки инсульта, через 14, 28 суток, 3, 6 месяцев и 1 год после инсульта. 15 пунктов этой шкалы отражают основные функции, которые чаще всего страдают вследствие нарушения мозгового кровообращения, по ней оценивается уровень сознания, двигательный дефицит, чувствительные, речевые нарушения, наличие атаксии и неглекта [2]. Минимальный балл по шкале – 0 баллов, соответствующий отсутствию нарушений.

Нарушение жизнедеятельности оценивалось с помощью шкалы Рэнкин в первые сутки инсульта, через 14, 28 суток, 3, 6 месяцев и 1 год после инсульта. Шкала Рэнкин оценивает как степень нарушения функций, так и выраженность нарушений жизнедеятельности, в рутинной практике используется для определения реабилитационного потенциала и маршрутизации пациентов [2]. Минимальный балл 0, что отражает отсутствие каких-либо симптомов, максимальный – 5, отражающий грубое нарушение жизнедеятельности, полную зависимость от посторонней помощи.

Психическое состояние пациентов обследовалось и оценивалось неврологом при участии врача-психиатра Научного Центра Психического Здоровья с использованием клинического, клинико-психопатологического и клинико-катамнестического методов. Клиническое обследование пациентов включало тщательную

оценку жалоб пациента, данных анамнеза, в том числе следующих параметров: наличие депрессии ранее, депрессия в прединсультном периоде, алкоголизм, психические заболевания у родственников, симптомы астении (утомляемость и слабость) до инсульта, наличие когнитивных жалоб до инсульта. Анамнестические данные собирались с применением структурированного опросника.

Диагностика синдрома апатии проводилась в соответствии с критериями Marin и Starkstein (2000) начиная со второй недели заболевания: оценивалось наличие симптомов, относящихся к разным доменам. К поведенческому домену мы относили следующие симптомы: общее снижение активности, плохой уход за собой, уменьшение времени для занятий любимыми делами, недостаточное усердие при занятиях реабилитационными мероприятиями, беспомощность. Когнитивный домен включал следующие признаки: отсутствие интереса к здоровью, отсутствие интереса к новизне, отсутствие планов, аспонтанность речи. В связи с тем, что многие пациенты в остром периоде инсульта (а некоторые и в последующем) ограничены в общении с близкими, достаточно часто страдают социофобией и речевыми расстройствами, дать объективную оценку сохранности интереса к социальной ситуации не представлялось возможным, поэтому этот симптом когнитивного домена не был включен в анализ. Домен эмоций мог быть представлен симптомами: уплощенный аффект, отсутствие реакции на происходящие события.

Синдром апатии диагностировался, когда фиксировались нарушения в 2 или 3 доменах (2 домена достаточно для диагностики апатии в соответствии с критериями Robert P., 2009 [159]). Пациент попадал в группу пациентов с апатией независимо от срока её выявления.

Кроме того, оценивались симптомы, сопровождающие некоторые формы пассивного поведения: избегающие стратегии преодоления, представление о бесполезности реабилитации либо ощущение безнадежности, раздражение при попытках активизировать.

Диагностика депрессивных расстройств проводилась на основании критериев DSM-IV по рубрикам «большой депрессивный эпизод» (более 5 признаков,

обозначенных в DSM-IV), «малый депрессивный эпизод» (от 3 до 5 признаков DSM- IV). Для оценки когнитивных функций мы использовали: тест MMSE.

Деменция диагностировалась по критериям МКБ-10 по результатам клинического обследования, MMSE [2], теста зрительно-моторной координации (the trail making test) [151], 8-цветового теста Струпа [180] и теста лабиринтов Векслера [196].

Для выявления когнитивных нарушений в анамнезе мы использовали структурированный опросник пациентов и родственников, включавший вопросы о наличии в предынсультном периоде жалоб на нарушение памяти и внимания.

Для диагностики астении применялось структурированное клиническое собеседование (определялись признаки быстрой утомляемости, общего недомогания, повышенной чувствительности, ухудшения состояния здоровья при смене погоды) и специализированная Шкала оценки астении (использовалась исключительно у пациентов, не имеющих нарушений речи и когнитивных функций).

Исследование проводилось в несколько этапов:

- осмотр пациентов, соответствовавших критериям включения/исключения, сбор анамнеза;
- наблюдение за когортой с целью выявления симптомов апатии, депрессии и астении;
- оценка клинических характеристик апатии (частота развития, длительность, сроки выявления, частота поражения доменов апатии);
- в зависимости от наличия симптомов апатии, достаточных для диагностирования синдрома апатии; депрессии и/или астении – распределение пациентов в группы;
- сравнение групп пациентов в зависимости от характеристик очага поражения, тяжести инсульта, степени инвалидизации, выраженности когнитивных нарушений, данных анамнеза, регулярности приёма лекарственных препаратов, наличия критики к своему состоянию;
- оценка наличия у пациентов избегающих стратегий преодоления, раздражения при попытках активизировать, представление о бесполезности реабилитации, ощущения безнадёжности;

– оценка специфичности симптомов апатии (независимости их от депрессии и астении).

На протяжении 12 месяцев прослежено 186 пациентов (90% от общего числа включенных в когорту).

9 пациентов отказались участвовать в исследовании на промежутке времени от 28 дней до 12 месяцев после инсульта, 3 пациента скончались на пятой неделе исследования, 7 человек умерло в период до 6 месяцев. Причинами летального исхода являлись повторные нарушения мозгового кровообращения и инфаркты миокарда.

Пациенты получали идентичную базисную и дифференцированную терапию, включавшую контроль жизненно важных функций, реперфузию, антиоксидантную (этилметилгидрокипирдина скуцинат) и нейропротективную терапию, вторичную профилактику инсульта (применение антиагрегантных либо антикоагулянтных препаратов, гипотензивных препаратов, статинов).

2.2. Характеристики включенных в исследование пациентов

Среди включенных в исследование 207 пациентов было 117 (56%) мужчин и 90 (44%) женщин в возрасте от 36 до 90 лет, средний возраст больных составил 66 ± 12 лет (Рисунок 1).

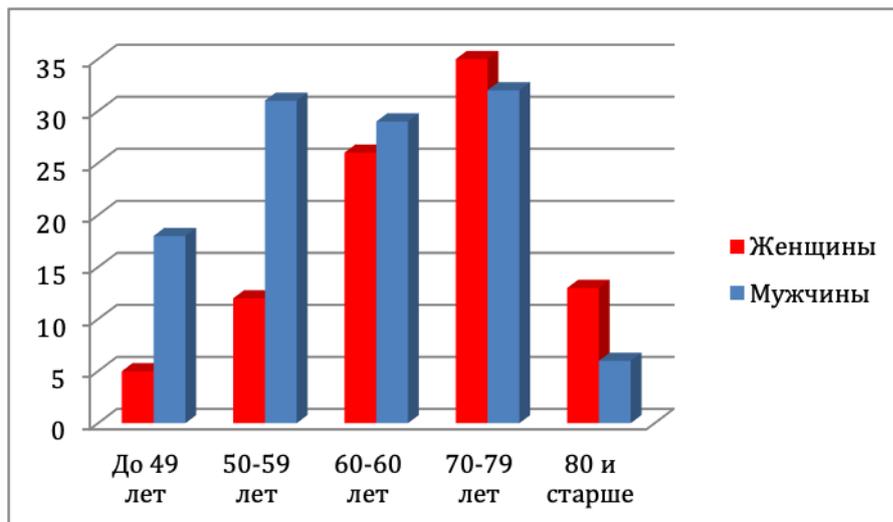


Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Распределение пациентов в соответствии критериям TOAST было следующим: атеротромботический вариант был у 98 пациентов (50%), кардиоэмболический вариант – у 36 больных (19%), лакунарный был у 32 пациентов (16%), у одного пациента диагностирован другой уточненный патогенетический вариант, 27 пациентов (14%) – инсульт неуточненной этиологии (Рисунок 2).

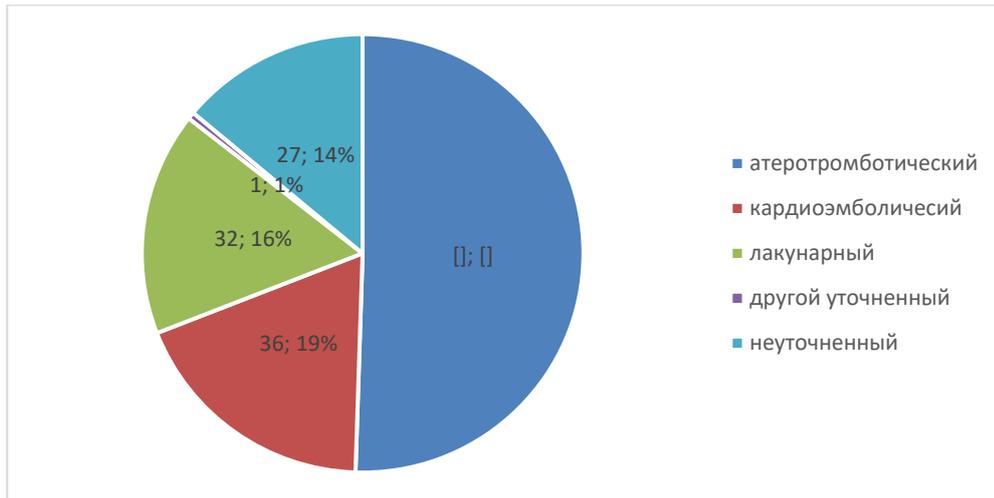


Рисунок 2 – Патогенетические варианты ишемического инсульта

Поражение правого полушария головного мозга наблюдалось у 86 пациентов (42%), левого полушария у 79 человек (38%), поражение ствола и мозжечка – у 42 (20%) пациентов (Рисунок 3).

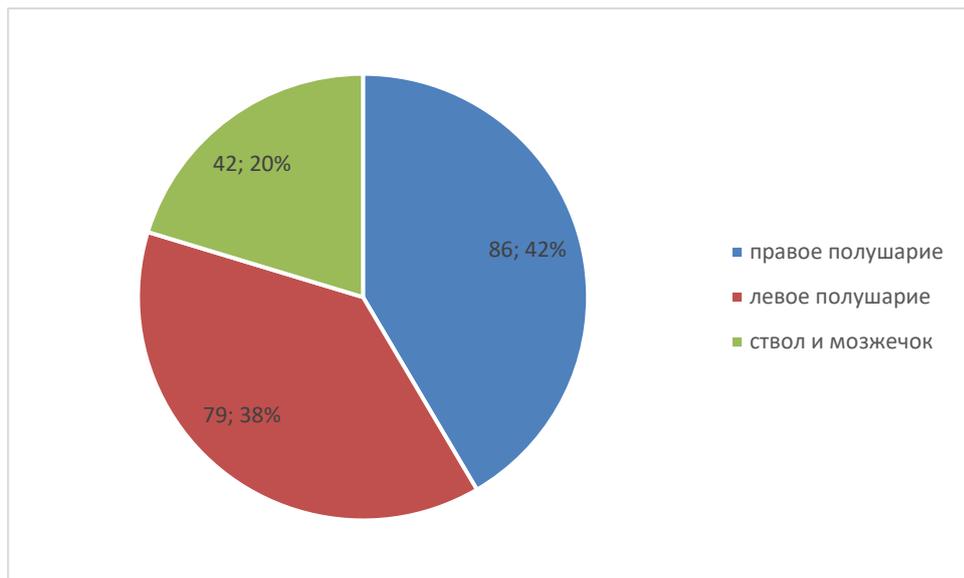


Рисунок 3 – Локализация церебрального инсульта

При оценке распределения локализации очагов поражения по данным нейровизуализации были получены следующие данные (Рисунок 4):

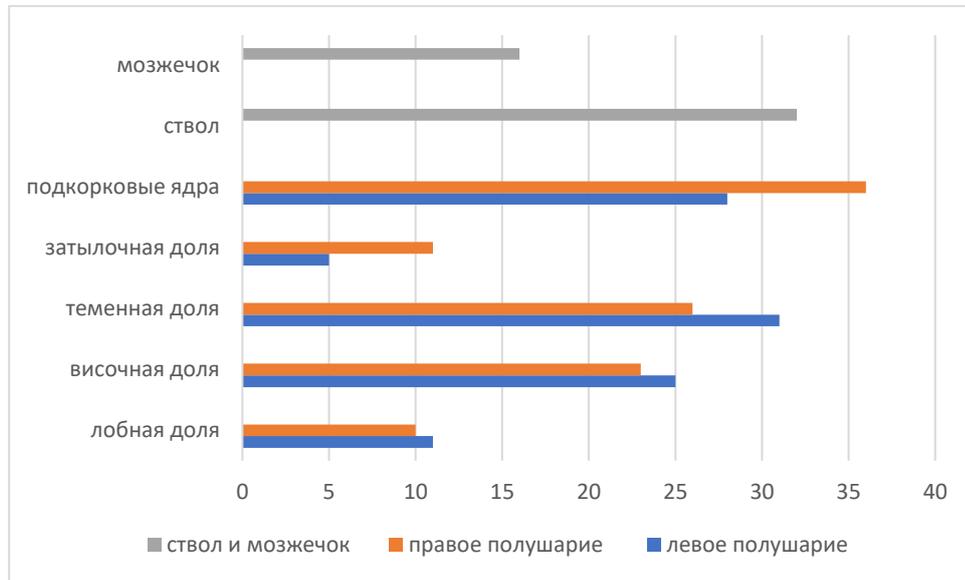


Рисунок 4 – Локализация церебрального инсульта

Выявленные при нейровизуализации области поражения головного мозга разделялись на группы соответственно площади поражения: малый размер – очаг некроза, диаметр которого не превышает 1 см, средний размер – 1–3 см, большой размер – это очаги с диаметром больше 3 см (Калашникова Л. А., 1990). Пациентам, у которых очаг не визуализировался, в том числе при повторных исследованиях, относились к группе «малый очаг». У большинства пациентов, включенных в исследование, был малый очаг поражения (Рисунок 5).

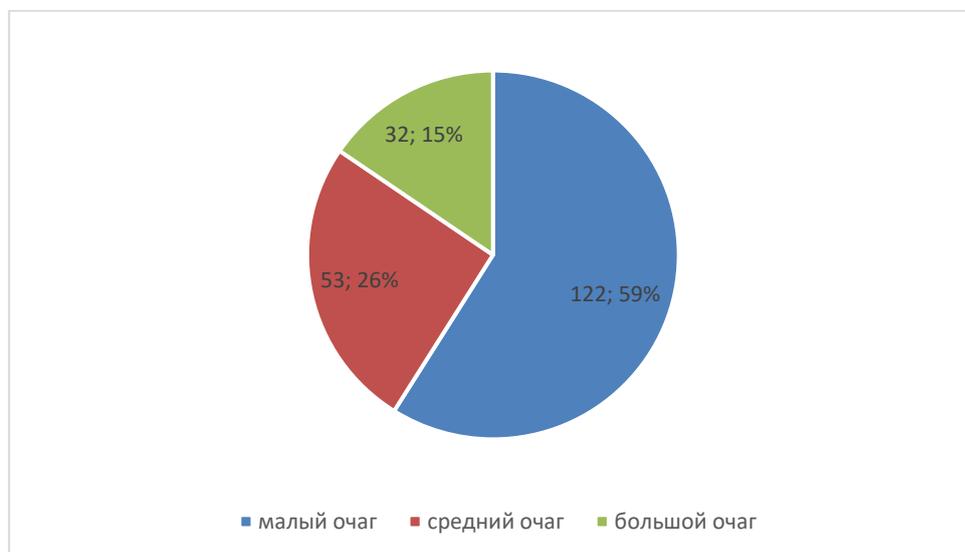


Рисунок 5 – Распределение очагов по объему очага поражения

В Таблице 2 представлены данные о социальных характеристиках когорты. Как видно из таблицы, большинство пациентов имеют высшее, либо среднее специальное образование. Касаясь семейного статуса, преобладают состоящие в браке, либо овдовевшие пациенты. По профессиональному статусу, большинство больных продолжает работать. Социально большинство пациентов являлись служащими.

Таблица 2 – Распределение пациентов с учетом социальных характеристик

<i>Социальная характеристика</i>	<i>Пациенты, абс.</i>	<i>Доля, %</i>
1) Уровень образования		
– начальное	6	3
– среднее	23	11
– среднее специальное	94	45
– неоконченное высшее	2	1
– высшее	82	40
Всего	207	
2) Семейный статус		
– холост/не замужем	3	1,4
– состоит в браке	127	61,4
– в разводе	17	8,2
– вдовец/ вдова	60	29,0
Всего	207	
3) Профессиональный статус		
– работают	86	41,6
– на пенсии по возрасту	74	35,7
– инвалиды	47	22,7
Всего	207	
4) Социальное положение		
– рабочие	21	10
– служащие	154	74
– военнослужащие	14	7
– научные сотрудники	6	3
– домохозяйки	12	6
Всего	207	

2.3. Статистическая обработка

Данные были обработаны с использованием методов математической статистики, включая методы описательной статистики и метод анализа достоверности различий. Анализ проводился с использованием программ: STATISTICA 10.0,

Microsoft Excel 2010. Обработка материала проводилась поэтапно: сначала производился подсчет параметров распределения в каждой группе (среднее значение, стандартное отклонение) по всем показателям; затем проводился анализ достоверности различий между группами по непараметрическому критерию Краскела – Уоллиса, непараметрическому критерию U Манна – Уитни, анализ достоверности различий между группами по качественному признаку с помощью непараметрического критерия хи-квадрат, углового преобразования Фишера.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Симптомы апатии и её частота

Для клинического анализа синдрома апатии, согласно критериям R. Marin, мы исследовали, прежде всего, поведенческую активность больного. Спонтанность и целеустремленность в повседневной активности (поддержание личной гигиены, выполнение утренних и вечерних процедур, общение с медицинскими работниками) и в рамках реабилитационных программ (плавное включение в новые виды деятельности, выполнение реабилитационных упражнений и прочее) было доступно при регулярном наблюдении пациентов. В связи с тем, что мы ориентировались на собственные наблюдения и наблюдения персонала, а сведения родственников о преморбидной вовлеченности в социальные отношения и изменениях заинтересованности в социальных контактах после инсульта были малодоступны, целеустремленность в социальной активности больного мы не оценивали.

Важной стороной оценки мотивации пациента было наблюдение его заинтересованности разговором с врачом, живости ассоциаций, эмоциональных реакций на полученную информацию и рекомендации, задаванием уточняющих вопросов, суждениями, которые актуальны для пациента в настоящее время. Такие наблюдения позволяли судить о эмоциональной и когнитивной сфере пациента. Дополнительную информацию об особенностях эмоциональных и когнитивных особенностях поведения больного можно было получить при проведении когнитивного обследования: в этой ситуации выявлялось, был ли пациент пассивно подчиняемым или страдал негативизмом, легко ли он включался в задание, насколько он был в состоянии сохранять целенаправленную активность на протяжении определенного времени, какие стратегии использовал, какие эмоции он испытывал в ситуации обследования, как он реагировал на свои ошибки и ободрения врача.

Исходя из проведенного клинического анализа в соответствии с критериями R. Marin были выделены следующие наиболее частые симптомы:

– симптомы эмоционального домена: (1) отсутствие эмоциональной реакции на происходящие события, (2) уплощенный аффект;

– симптомы когнитивного домена: (3) аспонтанность речи, (4) отсутствие планов, (5) отсутствие интереса к новизне, (6) отсутствие интереса к здоровью

– симптомы поведенческого домена: (7) беспомощность в быту, (8) недостаточная вовлеченность в программы реабилитации, (9) сокращение занятий любимыми делами, (10) неполноценный уход за собой, (11) общее снижение активности. Встречаемость симптомов представлена на Рисунке 6.

В ходе анализа симптомов, составляющих синдром постинсультной апатии, были получены следующие результаты: самым распространенным симптомом оказалось общее снижение активности (у 63 пациентов), а наименее частым – речевая аспонтанность (8 больных).

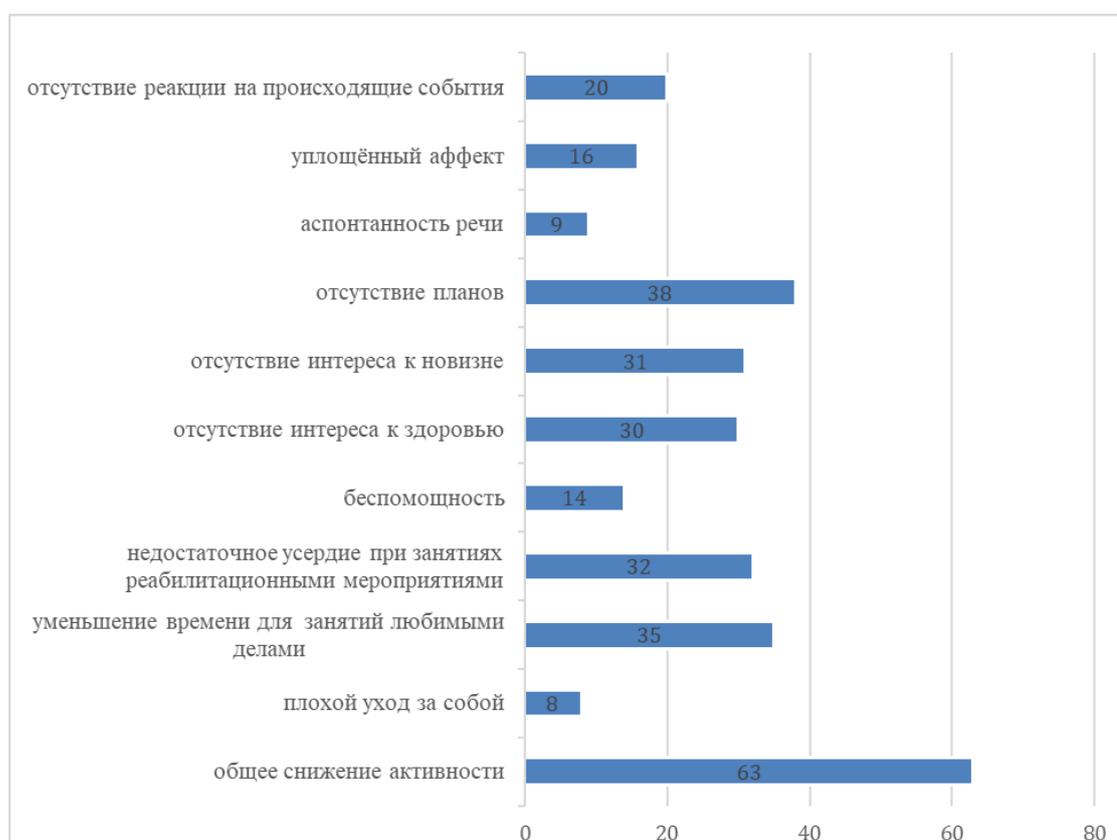


Рисунок 6 – Частота симптомов апатии во всей выборке пациентов

Поведенческие симптомы апатии были зафиксированы у 65 пациентов из всей группы (31%), когнитивные симптомы – у 54 пациентов (26%), а симптомы, относящиеся к эмоциональной сфере, наблюдались у 30 пациентов (15%). В общей

сложности, присутствие одного домена симптомов по критериям R. Marin было выявлено у 31 пациента, двух доменов – у 23 пациентов, а поражение трех доменов – у 24 пациентов (Рисунок 7).

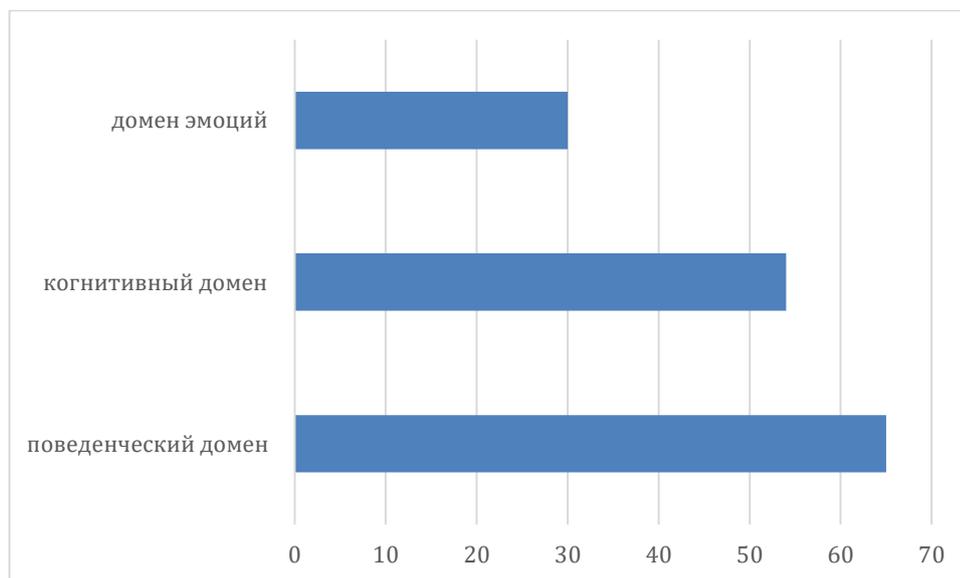


Рисунок 7 – Частота поражения доменов во всей выборке пациентов

Для выделения пациентов с наличием синдрома апатии мы воспользовались критериями Marin в модификации соответственно критериям Robert (2009), предполагающую диагностику синдрома апатии при наличии симптомов в 2 доменах, а не в 3. В данном исследовании была выделена группа апатии: пациенты, у которых присутствовали признаки поражения 2 или 3 доменов – 47 человек (23%).

Данная частота несколько ниже, чем средняя частота, указанная в систематических обзорах, изучавших постинсультную апатию, где указывается средняя распространённость 32–36% [188], однако вариативность распространённости апатии очень высока и составляет от 9 до 50%.

3.2. Сроки возникновения апатии

Апатия чаще всего возникала в остром периоде (22 пациента), в то время как в позднем восстановительном периоде она наблюдалась у всего двух больных (Рисунок 8). Кроме того, у шести пациентов признаки апатии проявлялись ещё до инсульта, после инсульта став более выраженными. В раннем восстановительном периоде апатия была выявлена у 17 больных.

Следует отметить, что у этих пациентов предпосылки для развития апатии могли появиться сразу же после инсульта, однако апатия могла быть диагностирована только после того, как пациент попадал в обычные домашние условия, где изменения его активности по сравнению с доболезненным уровнем становились более очевидными. Кроме того, в этой обстановке отсутствовали внешние активирующие влияния реабилитологов и персонала. В других случаях апатия не могла диагностироваться своевременно из-за спутанности сознания в остром периоде.

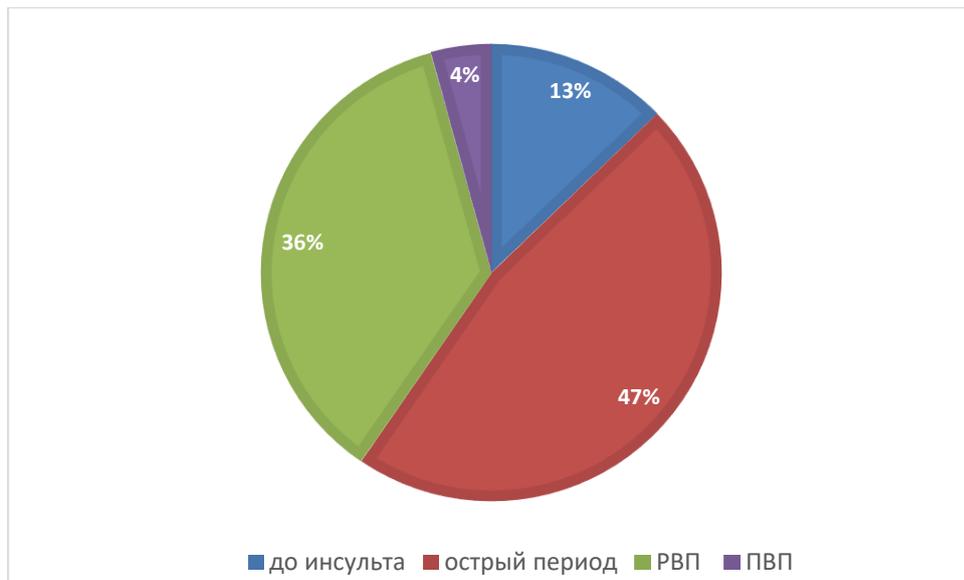


Рисунок 8 – Сроки развития постинсультной апатии

3.3. Длительность апатии

По продолжительности апатии были разделены на длительные (более 3 месяцев), средней продолжительности (от 1 до 3 месяцев) и короткие (менее месяца). Среди пациентов с наличием апатии, у которых был прослежен катамнез по длительности апатии (44 пациента), значительно чаще наблюдалась длительная апатия – 35 больных (Рисунок 9). Апатия средней длительности встречалась у шести пациентов, короткая у трех. Одна пациентка с апатией умерла на 28-й день после инсульта, два пациента с наличием апатии отказались от дальнейшего исследования после выписки из стационара на 21-е сутки после инсульта.

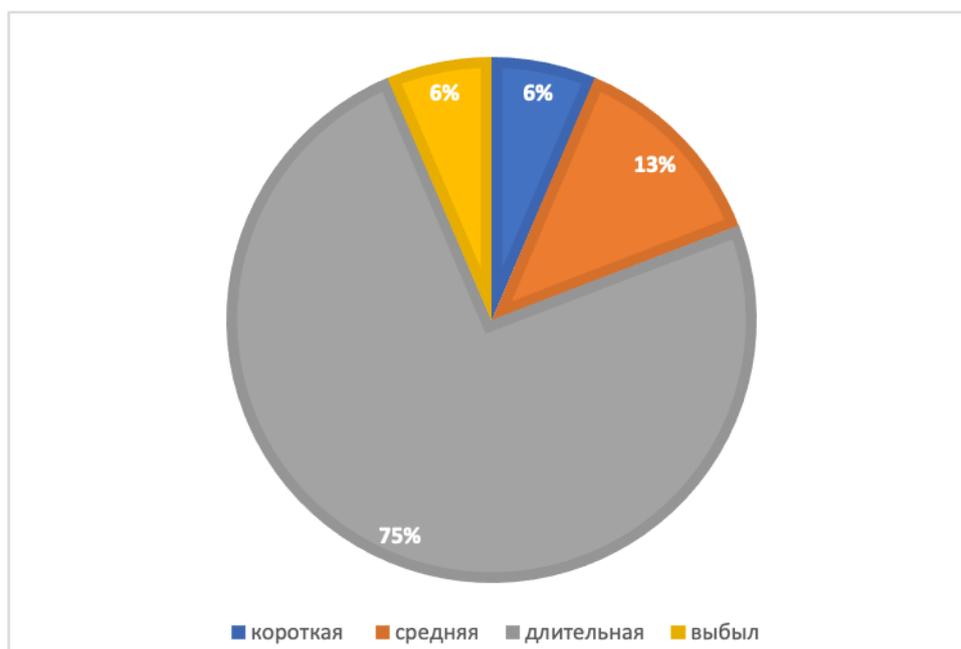


Рисунок 9 – Длительность апатии

Таким образом, в нашей когорте пациентов апатия после инсульта в основном характеризовалась затяжным течением.

Это в целом совпадает с данными предыдущих исследований, в которых апатия могла проявляться как в раннем периоде, так и отсрочено, а течение апатии могло быть затяжным [22, 109, 138, 184, 199], однако в ряде исследований было показано, что выраженность симптомов апатии могла уменьшаться со временем [57].

3.4. Другие психиатрические синдромы

При обследовании всей когорты на протяжении года наблюдения малая депрессия была выявлена у 85 больных, большая депрессия – у 16 больных. Утомляемость была диагностирована у 104 пациентов (Рисунок 6).

Изучение анамнестических данных показало, что депрессии в анамнезе наблюдались у 74 пациентов. У 27 больных отмечались симптомы когнитивного снижения до инсульта, у 23 утомляемость, у 24 слабодушие (недержание аффекта, слезливость, метеочувствительность).

Деменция после инсульта была диагностирована у 11 пациентов.

3.5. Формирование клинических групп

Наличие депрессии и астении создает дополнительные трудности в диагностике апатии, поскольку они также сопровождаются явлениями поведенческой пассивности.

При анализе клинических данных мы пришли к выводу, что разграничить эти состояния и апатию у многих пациентов в полной мере нельзя.

Кроме того, в случае присутствия нескольких симптомов они могут усиливать проявления друг друга [173]. Поэтому при создании клинических групп мы использовали трансдиагностический подход, предполагая, что такие группы будут более гомогенными (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по группам

	Число пациентов (% от всей когорты)	Группа
Изолированная апатия	6 (2,9%)	Ап
Апатия в сочетании с депрессией	9 (4,3%)	Ап + Д
Апатия в сочетании с астенией	6 (2,9%)	Ап + Аст
Апатия в сочетании с депрессией и астенией	26 (12,6%)	Ап + Д + Аст
Группа сравнения (пациенты без симптомов апатии (либо с симптомами одного домена) при отсутствии депрессии и астении)	65 (31,4%)	Нет расстройств

В целях сокращения объема представляемого материала и удобства изложения, пациенты, у которых не было симптомов апатии, либо было поражение только одного домена, но при этом отмечались симптомы депрессии, либо астении в данный анализ подгрупп не вошли.

Пациенты с изолированной апатией составили 13% от всех случаев синдрома апатии. Сочетание апатии и депрессии наблюдалось у 19% пациентов, апатии и астении – у 13%.

Пациенты с комбинированной психопатологией составляли 55% всех случаев синдрома апатии.

3.6. Сравнение выделенных групп пациентов

Мы проводили сравнительный анализ всех выделенных клинических групп пациентов, а также выполняли попарное сравнение каждой группы с конкретной психопатологией друг с другом и с группой сравнения.

3.6.1. Оценка влияния пола и возраста

Возрастно-половые характеристики пациентов в разных группах, а также сравнение групп отражены в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от наличия или отсутствия психопатологии

Показатели		Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
		n	%	N	%	n	%	N	%	n	%		
пол	М	45	69	4	67	7	78	4	67	12	46	5,159	0,271
	Ж	20	31	2	33	2	22	2	33	14	54		
		μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	Σ	μ	σ	Краскел	
Возраст		64,3	11,9	65,9	11,7	60	15,3	71,8	9,83	71,08	9,90	9,657	0,05 (*)

При сравнении групп по полу были обнаружены значимые различия между группой с сочетанной психопатологией и группой сравнения. В группе с сочетанной психопатологией было значимо большее количество женщин, в то время как в группе сравнения было значимо больше мужчин и меньше женщин ($\chi^2 = 4,226$, $p = 0,043$) (Рисунок 10). При сравнении других групп значимых отличий не выявлено.

Следовательно, наши результаты согласуются с данными из литературы, где, как правило, не обнаружено влияние пола на присутствие или отсутствие апатии [72, 56, 59]. Вместе с тем мы наблюдаем, что в группе с комбинированной психопатологией преобладают женщины над мужчинами, что часто характерно для депрессии, возникающей после инсульта [22].

В ходе сравнения по возрастным характеристикам по критерию Краскела – Уоллиса выявлены значимые различия между группами (Таблица 3) – пациенты из групп с апатией и астенией, а также те, кто принадлежит к группе с сочетанной психопатологией старше пациентов из других групп.

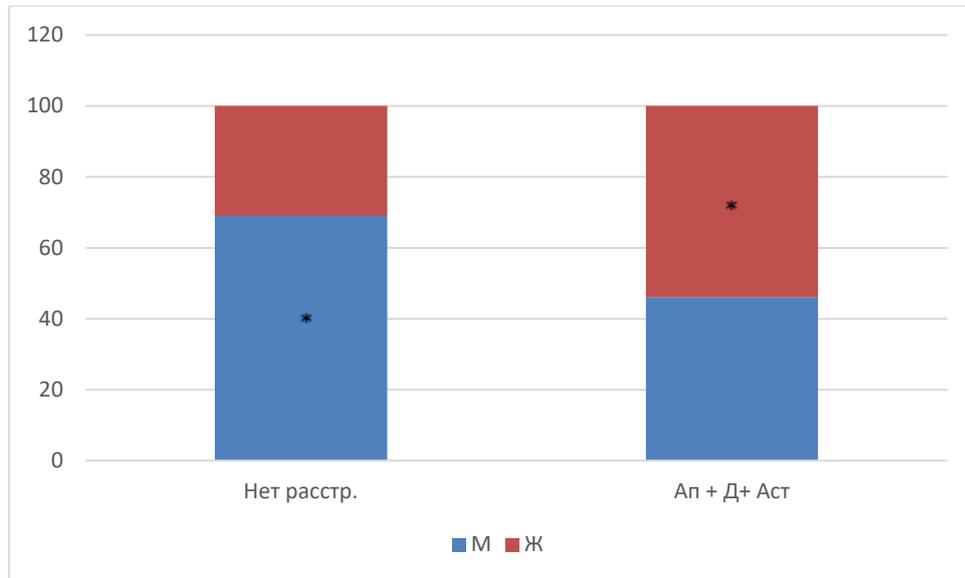


Рисунок 10 – Распределение пациентов по полу в группе с сочетанной психопатологией и в группе сравнения

В дальнейшем проводилось попарное сравнение групп по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Было установлено, что пациенты с комбинированными психопатологиями значительно старше тех, кто входит в группу с сочетанием апатии и депрессии, а также старше пациентов из группы сравнения. Кроме того, они также имеют тенденцию к более высокому среднему возрасту по сравнению с группой пациентов, страдающих исключительно апатией.

Далее группы сравнивались попарно по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Было выявлено, что пациенты из группы со смешанной психопатологией значимо старше пациентов из группы, в которой апатия сочеталась с депрессией и группы сравнения. Также видно, что они на уровне тенденции старше пациентов из группы с изолированной апатией. Кроме того, пациенты из группы, в которой апатия сочеталась с астенией на уровне тенденции старше пациентов из группы с изолированной апатией и пациентов, у которых апатия сочеталась с депрессией и пациентов группы сравнения. Таким образом, пациенты у которых апатия сочетается с астенией и депрессией, а также просто с астенией, старше пациентов других групп (Таблица 5). Это находит подтверждение в литературных источниках, указывающих на то, что более старший возраст выступает в качестве фактора риска как для постинсультной депрессии, так и для астении.

Таблица 5 – Сравнение групп попарно в зависимости от возраста

Показатели	Среднее	Стд. откл.	Среднее	Стд. откл.	U-эмп	p-value
	Нет расстр.		Ап			
Возраст	64,32	11,95	65,83	11,67	188,50	0,90
	Нет расстр.		Ап + Д			
Возраст	64,32	11,95	60,0	15,31	255,5	0,55
	Нет расстр.		Ап + Аст			
Возраст	64,32	11,95	71,83	9,83	112,5	0,09
	Нет расстр.		Ап + Д+ Аст			
Возраст	64,32	11,95	71,08	9,90	559,00	0,01*
	Ап		Ап + Д			
Возраст	65,83	11,67	60,0	15,31	19,00	0,38
	Ап		Ап + Аст			
Возраст	65,83	11,67	71,83	9,83	12,50	0,42
	Ап		Ап + Д+ Аст			
Возраст	65,83	11,67	71,08	9,90	53,00	0,24
	Ап + Д		Ап + Аст			
Возраст	60,0	15,31	71,83	9,83	25,50	0,14
	Ап + Д		Ап + Д+ Аст			
Возраст	60,0	15,31	71,08	9,90	60,50	0,03*
	Ап + Аст		Ап + Д+ Аст			
Возраст	71,83	9,83	71,08	9,90	75,00	0,90

В большинстве ранее проводимых исследований пациенты с апатией старше пациентов без апатии на 2–4 года [20, 16, 52, 163, 166, 172, 184]. В нашей работе пациенты с изолированной апатией старше больных из группы сравнения в среднем на 1,51 года, однако эта разница статистически незначима. При этом в группах, где апатия сочеталась с астенией отмечено значимое отличие по возрасту в сравнении с группой сравнения – коморбидные пациенты старше в среднем более чем на 5 лет.

3.6.2. Сравнение по параметрам очага поражения

Далее мы проводили сравнение между группами в зависимости от характеристик очага поражения головного мозга – подтип ишемического инсульта, локализация и размер очага поражения.

А. Сравнение пациентов с ишемическим инсультом по его подтипам

Каких-то значимых различий между группами в зависимости от подтипа ишемического инсульта выявлено не было, при сравнении групп попарно также различия не выявлены (Рисунок 12). На настоящий момент также нет чётких литературных данных о наличии взаимосвязи апатии с типом ишемического инсульта.

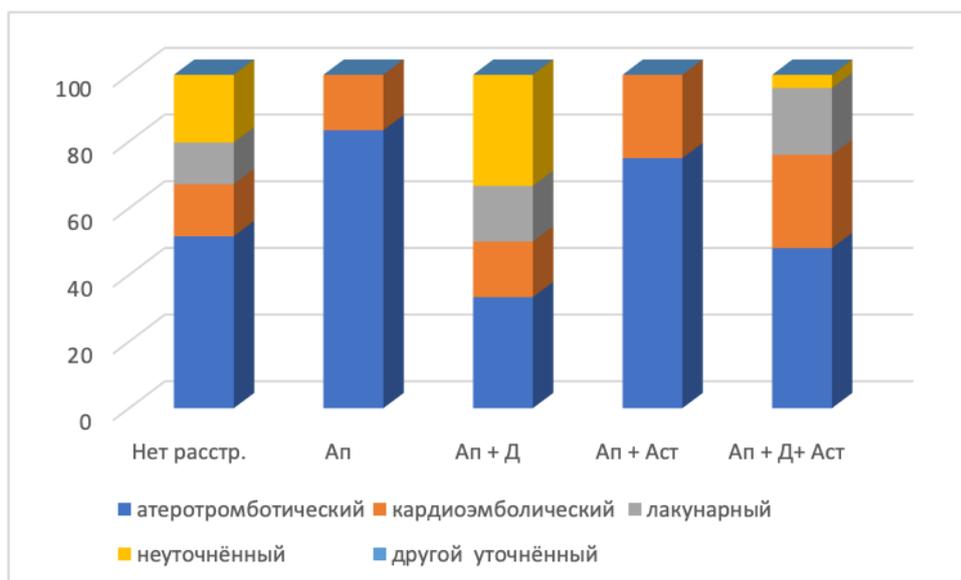


Рисунок 11 – Распределение пациентов в зависимости от подтипа ишемического инсульта

Б. Локализация очага поражения

При сравнении клинических групп между собой в зависимости от локализации очага поражения выявлены различия на уровне тенденции и видно, что очаги в левом полушарии преимущественно встречаются у пациентов с изолированной апатией, у пациентов с сочетанием апатии и депрессии, а также у пациентов с тремя синдромами одновременно. В то же время, очаги в правом полушарии чаще наблюдаются у пациентов с сочетанием апатии и астении (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение групп в зависимости от локализации очага поражения

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
	n	%	N	%	n	%	N	%	n	%		
Поражение S полушария	21	32,31	5	83,33	4	44,44	1	16,67	15	57,69	13,499	0,096
Поражение D полушария	30	46,15	1	16,67	3	33,33	4	66,67	10	38,46		
Ствол и мозжечок	14	21,54	0	0,00	2	22,22	1	16,67	1	3,85		

Далее, при сравнении групп попарно показано, что в группе с изолированной апатией значимо чаще наблюдались очаги в левом полушарии, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 6,292$, $p = 0,043$), также поражения левого полушария значимо чаще наблюдались в группе пациентов, у которых апатия сочеталась с депрессией и астенией по сравнению с группой сравнения ($\chi^2 = 6,802$, $p = 0,033$) (Рисунки 12, 13). Это соответствует данным литературы, согласно которым пациенты с инсультом в левом полушарии более склонны к развитию постинсультной депрессии [23], а также ряду исследований, указывающих на связь апатии с очагами в левом полушарии [149, 166].

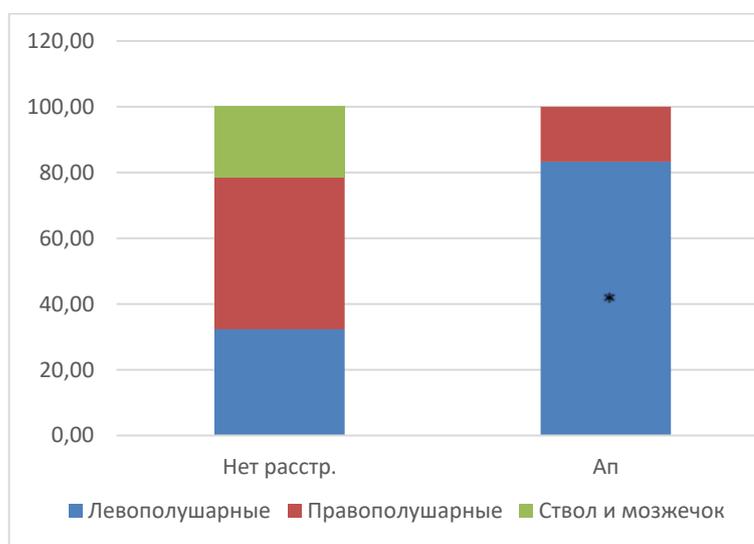


Рисунок 12 – Локализация очага поражения в группе сравнения и группе с изолированной апатией

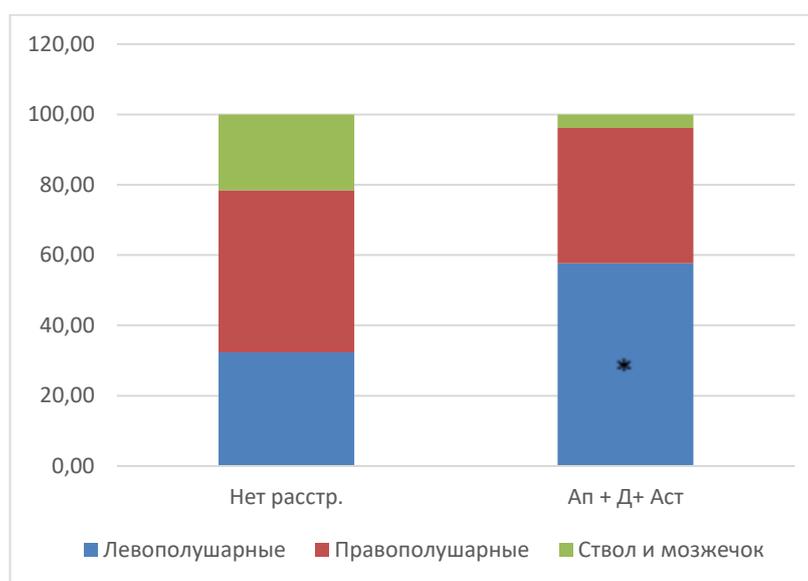


Рисунок 13 – Локализация очага поражения в группе сравнения и группе с сочетанной психопатологией

Также, в случае полушарных очагов мы проводили анализ взаимосвязи групп не только со стороной поражения, но и с локализацией в долях мозга (лобная, теменная, височная, затылочная); а также с поражением подкорковых ядер, наличием лейкоареоза и гидроцефалии.

При этом в случае поражения височной области найдены значимые различия в виде более частой встречаемости этих очагов в группе с изолированной апатией (Таблица 7). По другим параметрам локализации значимые различия не выявлены.

Таблица 7 – Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия поражения височной области

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
	n	%	N	%	n	%	N	%	n	%		
Нет очагов в височной доле	53	81,54	2	33,33	6	66,67	5	83,33	15	57,69	10,602	0,031
Есть очаги	12	18,46	4	66,67	3	33,33	1	16,67	11	42,31		

При сравнении групп попарно найдены и другие различия (Таблицы 8–10): в группе с изолированной апатией значимо чаще встречаются лобные и височные очаги, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 4,064$, $p = 0,044$ для лобных очагов, $\chi^2 = 7,312$, $p = 0,007$ для височных), а также височные очаги чаще встречаются в группе с сочетанной психопатологией, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 5,591$, $p = 0,018$). Однако, с учётом того, что группы маленькие, данные различия могут быть случайными и нуждаются в проверке на большей выборке пациентов.

Данные литературы в отношении связи апатии с локализацией очага церебрального поражения противоречивы.

Наши результаты показывают, что некоторую роль в этом играет гетерогенность апатии, которая может представлять собой различные клинические подтипы в случаях, когда наблюдается ее ассоциация с другими психопатологическими синдромами.

При сравнении групп по выявлению при нейровизуализации признаков гидроцефалии и лейкоареоза различий между всеми группами не выявлено (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия гидроцефалии и лейкоареоза

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%		
Нет гидроцефалии	48	73,85	6	100,00	7	77,78	4	66,67	16	61,54	4,112	0,391
Есть гидроцефалия	17	26,15	0	0,00	2	22,22	2	33,33	10	38,46		
Нет лейкоареоза	53	81,54	5	83,33	9	100,00	4	66,67	16	0	7,581	0,108
Есть лейкоареоз	12	18,46	1	16,67	0	0,00	2	33,33	10	38,46		

При этом при попарном сравнении группы сравнения и группы с сочетанной психопатологией выявлены значимые различия в зависимости от наличия или отсутствия лейкоареоза – он чаще встречается у пациентов из группы с сочетанной психопатологией (Таблица 9).

Таблица 9 – Сопоставление пациентов группы сравнения и группы с сочетанной психопатологией в зависимости от наличия или отсутствия лейкоареоза

	Нет расстр.		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
	n	%	N	%		
Нет лейкоареоза	53	81,54	16	61,54	4,052	0,044
Есть лейкоареоз	12	18,46	10	38,46		

Кроме того, лейкоареоз значимо чаще встречается в группе пациентов с апатией в сочетании с депрессией и астенией (38%), по сравнению с пациентами из группы, в которой апатия сочетается с депрессией (0%), $\chi^2 = 4,846$, $p = 0,028$. Других различий при попарном сравнении в зависимости от наличия лейкоареоза, а также при сравнении в зависимости от наличия гидроцефалии не выявлено.

В. Сравнение по размеру очага

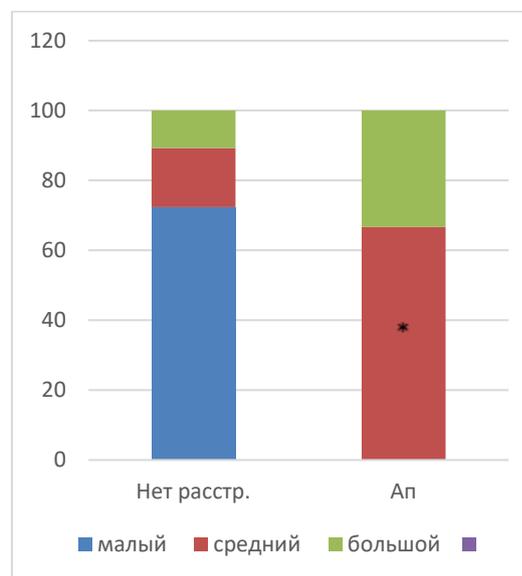
При сравнении по размеру очага выявлено, что между группами есть различия по критерию Хи квадрат и эти различия статистически значимы – малый размер чаще встречается в группе с апатией в сочетании с астенией, 83,33%.

Средний и большой размер – в группе с изолированной апатией, 66,67% и 33,33% (Таблица 10):

Таблица 10 – Распределение пациентов в зависимости от размера очага поражения

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%		
Малый	47	72,31	0	0,00	3	33,33	5	83,33	10	38,46	24,63	0,002
Средний	11	16,92	4	66,67	5	55,56	0	0,00	9	34,62		
Большой	7	10,77	2	33,33	1	11,11	1	16,67	7	26,92		

Различия сохраняются и при сравнении части групп попарно: средние очаги значимо чаще, а малые – значимо реже встречаются в группе с изолированной апатией ($\chi^2 = 12,978$, $p = 0,002$), в группе, в которой апатия сочетается с депрессией ($\chi^2 = 7,235$, $p = 0,027$), и в группе с сочетанной психопатологией, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 9,191$, $p = 0,01$), малые очаги в группе с изолированной апатией не встречаются совсем (Рисунки 14, 15). Кроме того, различия по размеру очага выявлены при сравнительном анализе между группой с изолированной апатией и группой с апатией в сочетании с астенией – малый размер чаще встречается в группе с апатией в сочетании с астенией, 88,33%, средний и большой размер – в группе с апатией, 66,67% и 33,33% ($\chi^2 = 9,333$, $p = 0,09$).

**Рисунок 14** – Сопоставление по размеру очага пациентов из группы с изолированной апатии и группы сравнения

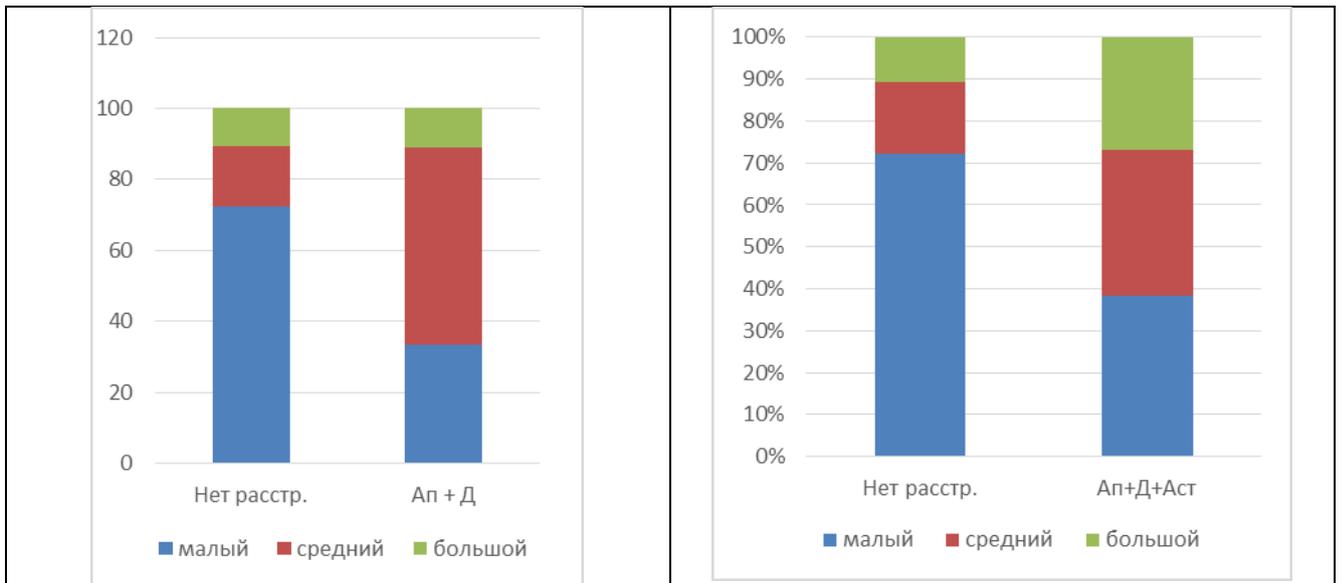


Рисунок 15 – Сопоставление по размеру очага пациентов из группы, в которой апатия сочетается с депрессией и группы сравнения; и пациентов из группы с сочетанной психопатологией и группы сравнения

В исследовании Нама S. и соавторов [92] у пациентов с наличием постинсультной апатией отмечался больший объем очага, при этом в большинстве проводимых ранее исследований не выявлено взаимосвязи между размером очага инсульта и наличием либо отсутствием апатии [188].

3.6.3. Сравнение по тяжести инсульта

При оценке тяжести инсульта по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США были получены следующие данные: в первые сутки от развития заболевания во всей когорте пациентов средний балл по NIHSS составил $9,08 \pm 6,79$; на 7-е сутки $7,26 \pm 5,06$; на 14-е сутки $5,84 \pm 4,71$; на 28-е сутки $4,37 \pm 4,07$; через 3 месяца $3,07 \pm 3,21$; через 6 месяцев $2,59 \pm 2,9$; через 12 месяцев средний балл был $2,31 \pm 2,71$. При распределении пациентов с учётом подгрупп получены следующие средние баллы по NIHSS (Таблица 11). У пациентов из групп с наличием психопатологии балл по NIHSS выше (Рисунок 16), при этом между группами существуют значимые различия по критерию Краскела – Уоллиса (Таблица 11):

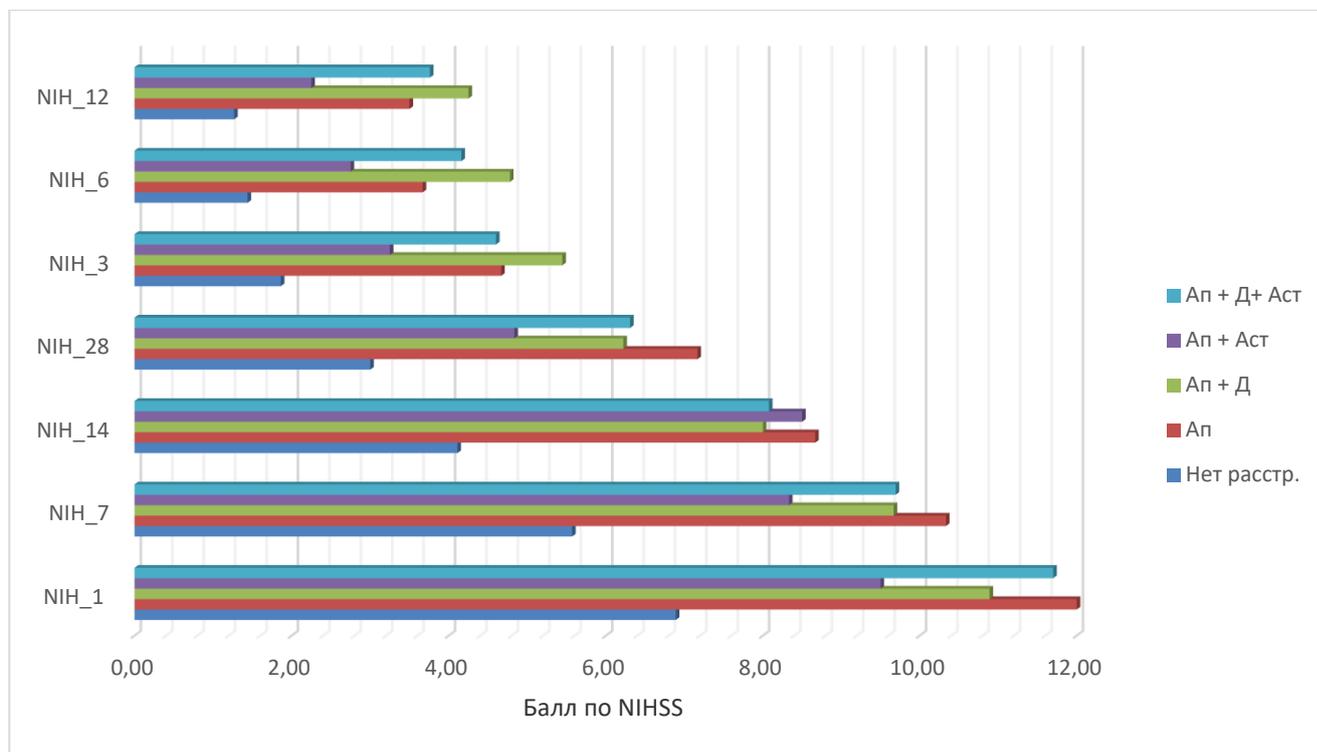


Рисунок 16 – Средний балл по NIHSS у пациентов разных группах в сроки на 1-е сутки, 7-е, 14-е, 28-е сутки, через 3, 6, 12 месяцев

Таблица 11 – Средний балл по NIHSS у пациентов в сроки на 1-е сутки, 7-е, 14-е, 28-е сутки, через 3, 6, 12 месяцев

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		Краскел	p-value
	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ		
NIH_1	6,89	3,63	12,00	7,80	10,89	6,64	9,50	5,54	11,7	6,52	14,672	0,005
NIH_7	5,57	2,87	10,33	7,76	9,67	5,83	8,33	5,43	9,69	6,75	11,636	0,020
NIH_14	4,11	1,95	8,67	8,14	8,00	4,24	8,50	9,01	8,08	5,90	14,977	0,005
NIH_28	3,00	1,75	7,17	6,21	6,22	3,63	4,83	5,67	6,31	5,86	10,304	0,036
NIH_3	1,86	1,41	4,67	3,56	5,44	2,88	3,25	4,50	4,60	4,70	18,759	0,001
NIH_6	1,44	1,12	3,67	3,27	4,78	2,59	2,75	3,50	4,16	4,27	20,149	0,001
NIH_12	1,27	1,04	3,50	3,15	4,25	2,25	2,25	3,20	3,76	4,04	19,570	0,001

При сравнении групп по NIHSS попарно, с использованием критерия Манна – Уитни, получены следующие результаты: при сравнении группы пациентов с апатией и пациентов из группы сравнения получены значимые различия по выраженности неврологического дефицита через 3 и 12 месяцев, в остальные периоды эти различия прослеживаются на уровне тенденции. При сравнении групп пациентов с наличием

апатии и депрессии, а также с наличием апатии в сочетании с депрессией и астенией с группой сравнения получены значимые различия почти во всех точках (Рисунки 17, 18, 19). У пациентов с наличием апатии и только астении значимых отличий по сравнению с группой сравнения по этому показателю не было, также не было отличий при сравнении групп с психопатологией друг с другом.

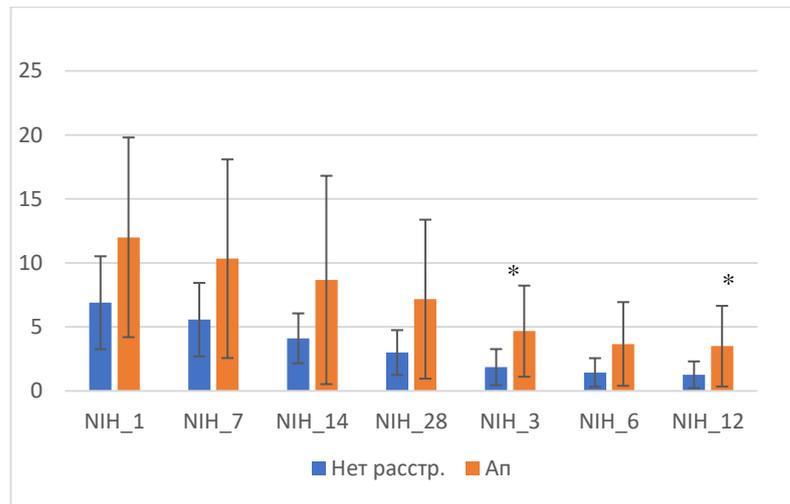


Рисунок 17 – Средние баллы по NIHSS у пациентов из группы с изолированной апатией и группы сравнения

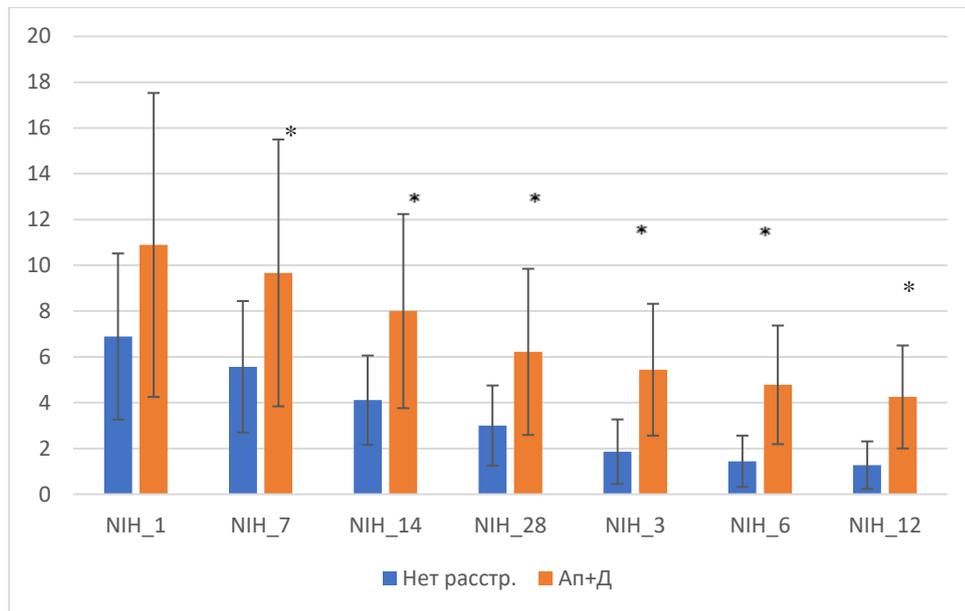


Рисунок 18 – Средние баллы по NIHSS у пациентов из группы, в которой апатия сочетается с депрессией и группы сравнения

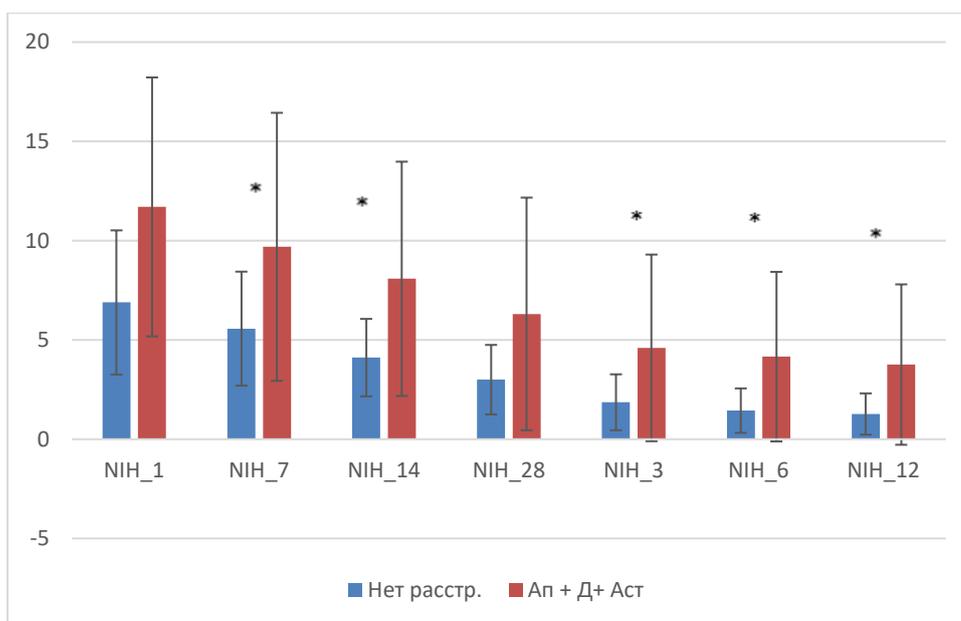


Рисунок 19 – Средние баллы по NIHSS у пациентов из группы с сочетанной психопатологией и группы сравнения

Таким образом, мы можем говорить о том, что апатия, в том числе в сочетании с другой психопатологией, особенной с депрессией, в данной выборке ассоциирована с более тяжёлым инсультом. В предыдущих исследованиях, таких как работа Tang W. K. [184], также была обнаружена связь между апатией и тяжестью инсульта. В исследовании, проведенном Chen L. [64] было выявлено, что наличие апатии коррелирует с показателями шкалы NIHSS в начале исследования.

3.6.4. Сравнение по степени инвалидизации

Способность к самообслуживанию и выраженность инвалидизации оценивалась по шкале Рэнкина. На первые сутки от развития заболевания во всей группе пациентов средний балл по этой шкале был $3,51 \pm 0,86$; на 7-е сутки $3,06 \pm 1,02$; на 14-е сутки $2,48 \pm 1,22$; на 28-е сутки $2,11 \pm 1,18$; через 3 месяца $1,73 \pm 1,18$; через 6 месяцев $1,36 \pm 1,18$ и через 12 месяцев средний балл составил $1,20 \pm 1,09$. Средние значения балла по шкале Рэнкина у пациентов из групп с наличием психопатологии выше, чем в группе сравнения (Рисунок 20), при этом по критерию Краскела – Уоллиса между группами существуют значимые различия (Таблица 12):

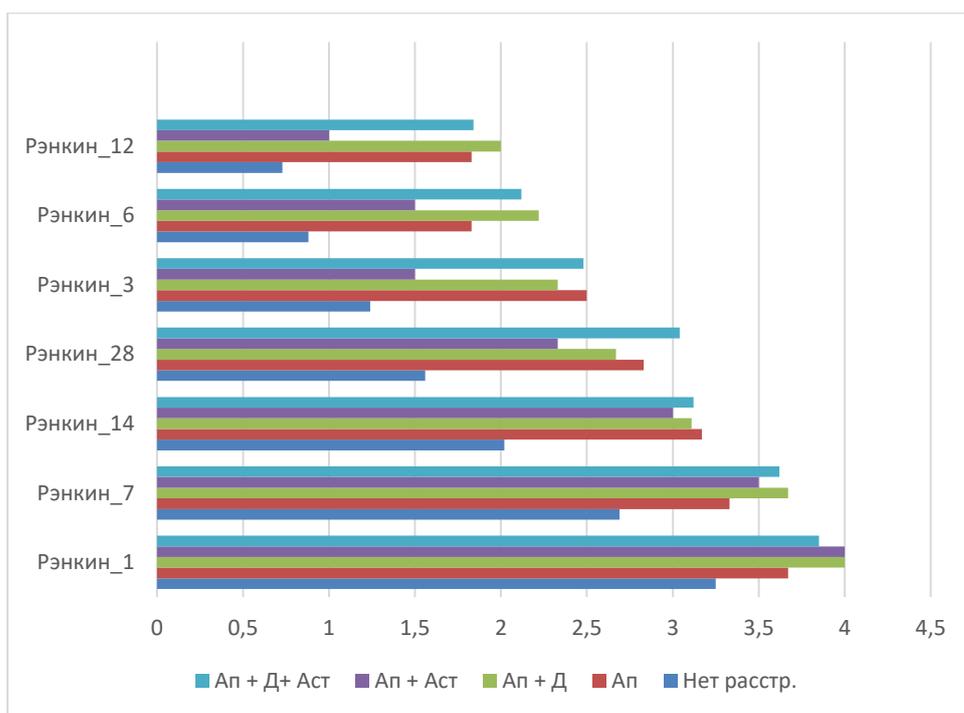


Рисунок 20 – Средний балл по шкале Рэнкина у пациентов разных подгрупп в сроки на 1-е сутки, 7-е, 14-е сутки, 21 день, через 3, 6, 12 месяцев

Таблица 12 – Средний балл по шкале Рэнкина у пациентов в сроки на 1-е сутки, 7-е, 14-е, 28-е сутки, через 3, 6, 12 месяцев

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		Краскел	p-value
	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ		
Рэнкин_1	3,25	0,85	3,67	0,82	4,00	0,71	4,00	0,00	3,85	0,83	15,785	0,003
Рэнкин_7	2,69	0,86	3,33	1,03	3,67	1,12	3,50	0,55	3,62	1,06	21,235	0,001
Рэнкин_14	2,02	0,97	3,17	1,17	3,11	1,17	3,00	1,67	3,12	1,28	20,137	0,001
Рэнкин_28	1,56	0,80	2,83	1,17	2,67	1,12	2,33	1,21	3,04	1,25	31,536	0,001
Рэнкин_3	1,24	0,88	2,50	1,22	2,33	0,87	1,50	1,73	2,48	1,26	23,845	0,001
Рэнкин_6	0,88	0,76	1,83	1,33	2,22	0,83	1,50	1,73	2,12	1,27	25,948	0,001
Рэнкин_12	0,73	0,70	1,83	1,33	2,00	0,71	1,00	1,41	1,84	1,31	24,360	0,001

Далее, при сравнении групп попарно, выявлено, что степень инвалидизации по шкале Рэнкина значимо выше у пациентов с апатией, чем у пациентов группы сравнения во все сроки, начиная с 14-х суток, а у пациентов с апатией в сочетании с депрессией и пациентов с наличием трех синдромов – во все сроки. Пациенты, у которых апатия сочеталась только с астенией, отличались значимо более высоким баллом по шкале Рэнкина, чем в группе сравнения на 1-е и 7-е сутки, в остальные сроки эта

разница была на уровне тенденции (Таблица 12). При сравнении групп с психопатологией друг с другом значимых различий не выявлено. Соответственно, пациенты с наличием апатии и апатии в сочетании с депрессией и/или с астенией в нашем исследовании имели больший уровень инвалидизации и больше зависели от посторонней помощи, чем пациенты без психопатологии. Согласно ряду ранее проводимых исследований постинсультная апатия отрицательно влияет на физические возможности пациентов, уменьшает их функциональную независимость [53, 63, 92, 166, 185].

3.6.5. Влияние апатии на динамику неврологического дефицита и степень инвалидизации

Для анализа изменений в показателях NIHSS и уровне инвалидизации пациентов на различных этапах заболевания использовался метод сравнительного анализа между измерениями в каждой группе. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия F-Фридмана. Во всех группах получены достоверные различия между замерами по параметрам NIHSS и степенью инвалидизации по шкале Рэнкина (Таблица 13). Таким образом, вне зависимости от наличия апатии, депрессии и астении у пациентов всех групп, отмечается положительная динамика неврологического статуса и снижение степени инвалидизации с течением времени.

Также мы провели анализ соотношения долей пациентов в каждой группе с легкой, средней и тяжелой степенью поражения по шкале NIHSS. Пациенты с неврологическим дефицитом, оцениваемым до 8 баллов по шкале NIHSS расценивались как пациенты с лёгким инсультом, пациенты с баллами 8–15 относились к среднему инсульту, тяжёлыми пациентами расценивались те, у кого неврологический дефицит составлял 16 и более баллов по шкале NIHSS.

Было выявлено, что в первые сутки тяжёлая степень неврологических нарушений чаще встречается у пациентов из группы с изолированной апатией (50%), на втором месте по выраженности неврологического дефицита пациенты, у которых апатия сочеталась с астенией (22%). К 7-м суткам количество пациентов с выраженными неврологическими нарушениями уменьшается (в группе с изолированной апатией – до 33%).

Таблица 13 – Динамика средних баллов по шкалам NIHSS и Рэнкина, сравнительный анализ по критерию Фридмана

Нет рас- стр.	1		7		14		28		3		6		12		F	p-уров.
	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ		
НИН	6,89	3,63	5,57	2,87	4,11	1,95	3,00	1,75	1,86	1,41	1,44	1,12	1,27	1,04	295,7	0,001
Рэнкин	3,25	0,85	2,69	0,86	2,02	0,97	1,56	0,80	1,24	0,88	0,88	0,76	0,73	0,70	272,1	0,001
Ап	1		7		14		28		3		6		12		F	p-уров.
	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ		
НИН	12,00	7,80	10,33	7,76	8,67	8,14	7,17	6,21	4,67	3,56	3,67	3,27	3,50	3,15	32,8	0,001
Рэнкин	3,67	0,82	3,33	1,03	3,17	1,17	2,83	1,17	2,50	1,22	1,83	1,33	1,83	1,33	29,7	0,004
Ап + Д	1		7		14		28		3		6		12		F	p-уров.
	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ		
НИН	10,9	6,6	9,7	5,8	8,0	4,2	6,2	3,6	5,4	2,9	4,8	2,6	4,3	2,3	44,4	0,001
Рэнкин	4,0	0,7	3,7	1,1	3,1	1,2	2,7	1,1	2,3	0,9	2,2	0,8	2,0	0,7	44,6	0,001
Ап + Аст	1		7		14		28		3		6		12		F	p-уров.
	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ		
НИН	9,5	5,5	8,3	5,4	8,5	9,0	4,8	5,7	3,3	4,5	2,8	3,5	2,3	3,2	21,9	0,001
Рэнкин	4,0	0,0	3,5	0,5	3,0	1,7	2,3	1,2	1,5	1,7	1,5	1,7	1,0	1,4	17,7	0,005
Ап + Д+ Аст	1		7		14		28		3		6		12		F	p-уров.
	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ		
НИН	11,7	6,5	9,7	6,8	8,1	5,9	6,3	5,9	4,6	4,7	4,2	4,3	3,8	4,0	123,8	0,001
Рэнкин	3,8	0,8	3,6	1,1	3,1	1,3	3,0	1,2	2,5	1,3	2,1	1,3	1,8	1,3	102	0,001

Также на 14-е сутки выраженность показателя снижается (в группе пациентов с сочетанием апатии и депрессии становится до 11%). В замере, который проводится на 3 месяце, отмечается существенное уменьшение числа пациентов с тяжёлыми неврологическими нарушениями во всех группах, и к замеру на 6 месяце у пациентов выявлены только средняя и лёгкая степень нарушений (Рисунок 21).

Таким образом, можно сказать, что динамика неврологических нарушений положительная, и с течением времени их степень существенно снижается.

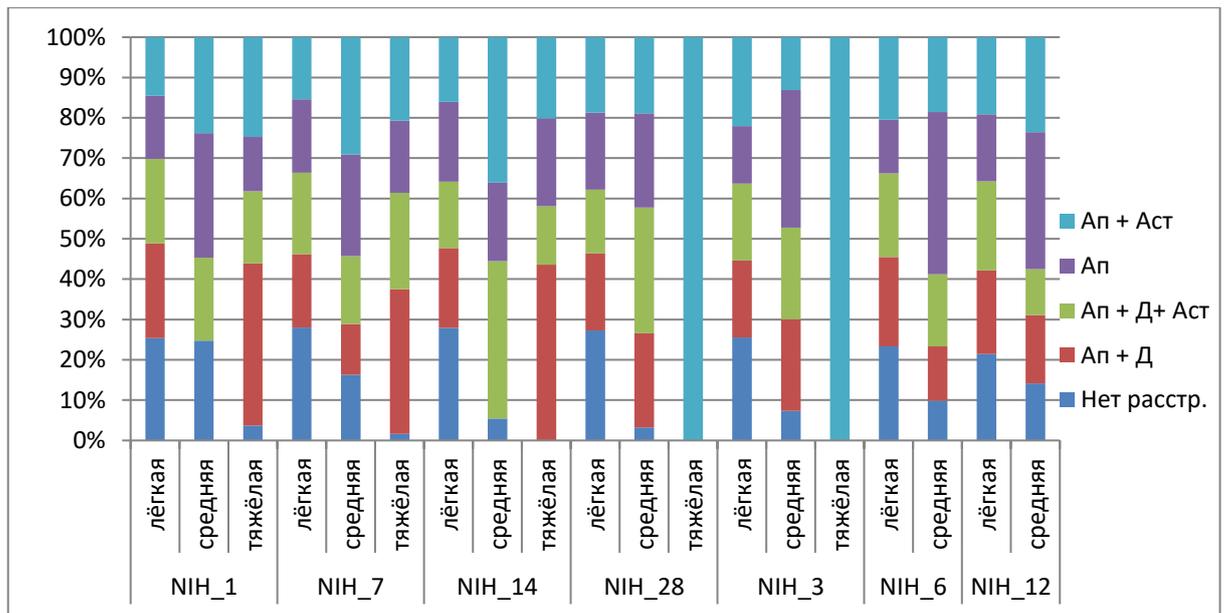


Рисунок 21 – Распределение больных по тяжести состояния на разные сроки наблюдения

3.6.7. Оценка связи с когнитивной дисфункцией

Согласно литературным данным, постинсультная апатия взаимосвязана с когнитивной дисфункцией [56, 59, 132].

В нашей работе в качестве показателя наличия когнитивной дисфункции мы оценивали три параметра: наличие когнитивных нарушений в анамнезе, балл по MMSE, полученный при осмотре в сроки на 1-е сутки, 7-е, 14-е сутки, 21 день, через 3, 6, 12 месяцев и наличие деменции (критерии МКБ-10).

В зависимости от наличия когнитивных нарушений в анамнезе, между группами выявлены значимые различия: они чаще встречались в группе с изолированной апатией, а также в группе пациентов, у которых апатия сочеталась с депрессией и в группе со смешанной психопатологией (Таблица 14):

Таблица 14 – Наличие когнитивных нарушений в анамнезе – различия между всеми группами

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		Краскел	p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Когнитивные нарушения в анамнезе (-)	54	83,08	4	66,67	6	66,67	5	83,33	16	61,54	12,007	0,017
Когнитивные нарушения в анамнезе (+)	11	16,92	2	33,33	3	33,33	1	16,67	10	38,46		

При сравнении групп по MMSE с использованием критерия Краскела – Уоллиса получены значимые различия между группами во все дни, кроме первых суток и 12 месяцев. При этом, сравнивая группы попарно по баллу MMSE с использованием критерия Манна – Уитни, показано, что на 7-е, 14-е, 28-е сутки, через 3 месяца балл был значимо ниже в группах с изолированной апатией, и сочетанной психопатологией, чем в группе сравнения; также через 14 суток балл был значимо ниже в группе пациентов, у которых апатия сочеталась с астенией, чем в группе сравнения. Кроме того, через 28 суток и 3 месяца балл значимо ниже у пациентов с сочетанием апатии и депрессии по сравнению с группой сравнения, а через 6 месяцев средний балл был значимо ниже только у пациентов с сочетанной психопатологией (Рисунок 22). Таким образом, когнитивная дисфункция, выявляемая по баллу MMSE, отмечалась преимущественно в группах с изолированной апатией и с сочетанной психопатологией сохраняясь в ней до поздних сроков. Однако, нами не было выявлено различий между группами по наличию или отсутствию комплексно оцениваемой деменции, ни при сравнении групп вместе, ни при сравнении попарно (Таблица 15).

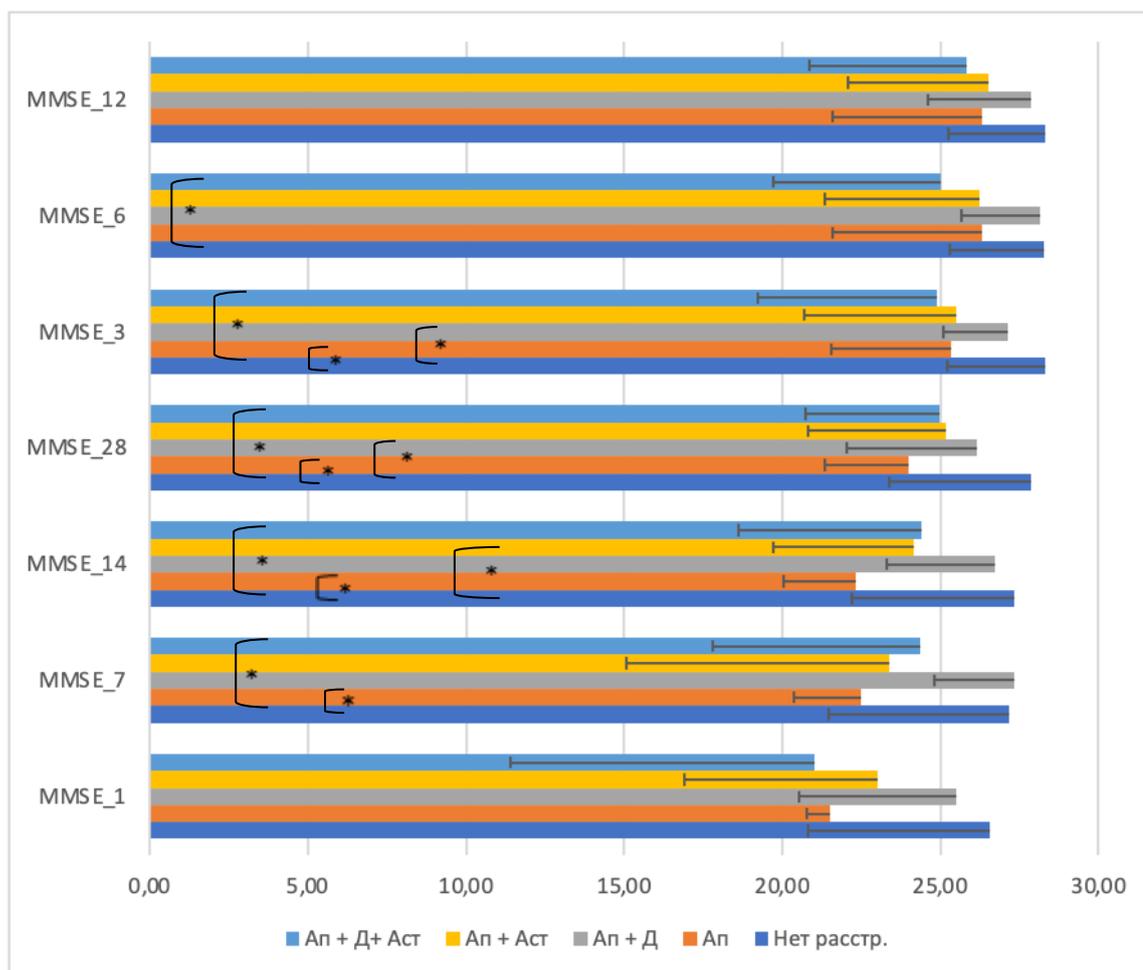


Рисунок 22 – Средний балл по MMSE у пациентов разных групп в сроки на 1-е сутки, 7-е, 14-е сутки, 21 день, через 3, 6, 12 месяцев

Таблица 15 – Наличие деменции – различия между группами

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Деменция (-)	59	90,77	5	83,33	9	100,00	5	83,33	23	88,46	1,727	0,786
Деменция (+)	6	9,23	1	16,67	0	0,00	1	16,67	3	11,54		

3.6.8. Оценка влияния регулярности приёма рекомендуемых лекарственных препаратов после инсульта

Мы сравнивали пациентов в зависимости от регулярности приёма рекомендованной терапии. Этот фактор отражал заинтересованность пациента в предотвращении повторного нарушения мозгового кровообращения.

После выписки из стационара пациентам назначали идентичную вторичную профилактику инсульта – антиагрегантные либо антикоагулянтные, гипотензивные препараты, статины, а также антиоксиданты (этилметилгидроксипирдина сукцинат).

В том случае, если пациент или его родственники отмечали частые нарушения схемы приёма лечения или пациент вообще не имел дома рекомендованных препаратов – в данной работе считалось, что у пациента нерегулярный приём лекарственных средств.

В результате анализа выявлены значимые различия между группами – чаще принимали рекомендованную терапию пациенты с апатией в сочетании с депрессией и пациенты с сочетанной психопатологией (Таблица 16).

Таблица 16 – Регулярность приёма лекарственных средств – различия между группами

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Регулярный прим лекарственных средств (-)	30	46,15	5	83,33	2	22,22	3	50,00	6	23,08	10,119	0,038
Регулярный прим лекарственных средств (+)	35	53,85	1	16,67	7	77,78	3	50,00	20	76,92		

При сравнении групп попарно пациенты из группы с сочетанной психопатологией значимо реже, чем пациенты из группы сравнения и группы пациентов с изолированной апатией нарушали режим приёма лекарственных средств (Таблицы 17, 18).

Таблица 17 – Регулярность приёма лекарственных средств у пациентов группы сравнения и группы с сочетанной психопатологией – различия между группами

	Нет расстр.		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
	n	%	N	%		
Регулярный приём лекарственных средств (-)	30	46,15	6	23,08	4,136	0,042
Регулярный приём лекарственных средств (+)	35	53,85	20	76,92		

Таблица 18 – Регулярность приёма лекарственных средств у пациентов с изолированной апатией и пациентов с сочетанной психопатологией – различия между группами

	Ап.		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
	n	%	N	%		
Регулярный приём лекарственных средств (-)	5	83,33	6	23,08	7,846	0,005
Регулярный приём лекарственных средств (+)	1	16,67	20	76,92		

Также выявлены значимые различия по этому параметру между пациентами из группы с изолированной апатией и группой пациентов, у которых апатия сочетается с депрессией и группой пациентов с сочетанной психопатологией: первые чаще нарушали регулярность приёма назначенных препаратов (Таблица 19).

Таблица 19 – Регулярность приёма лекарственных средств у пациентов с изолированной апатией и пациентов с сочетанием апатии и депрессии – различия между группами

	Ап.		Ап + Д		χ^2	p-value
	n	%	N	%		
Регулярный приём лекарственных средств (-)	5	83,33	2	22,22	5,402	0,02
Регулярный приём лекарственных средств (+)	1	16,67	7	77,78		

Между пациентами с изолированной апатией и группой сравнения различия выявлены на уровне тенденции ($\chi^2 = 3,038$, $p = 0,081$)

Таким образом, чаще нарушали приём рекомендованных препаратов пациенты с изолированной апатией.

3.6.9. Оценка связи с некоторыми анамнестическими данными

Далее мы проводили оценку ряда анамнестических данных, таких как наличие депрессии ранее, или в предынсультном периоде, алкоголизм, психические заболевания у родственников, такие симптомы астении как утомляемость и слабодушие (недержание аффекта, слезливость, метеочувствительность) до инсульта.

Для выявления данных факторов в анамнезе мы использовали структурированный опросник пациентов и родственников.

В результате анализа различий в зависимости от данных факторов получены значимые различия между группами по параметрам «психические заболевания у родственников» и «утомляемость до инсульта» – чаще встречались в группе пациентов, в которых постинсультная апатия сочеталась с депрессией (Таблица 20).

Таблица 20 – Наличие и отсутствие различных анамнестических факторов – различия между группами

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		χ^2	P-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Депрессия в анамнезе (-)	53	81,54	5	83,33	7	77,78	5	83,33	19	73,08	1,212	0,876
Депрессия в анамнезе (+)	11	16,92	1	16,67	2	22,22	1	16,67	7	26,92		
Депрессия в прединсультном периоде (-)	59	90,77	6	100,00	8	88,89	5	83,33	18	69,23	8,277	0,084
Депрессия в прединсультном периоде (+)	6	9,23	0	0,00	1	11,11	1	16,67	8	30,77		
Алкоголизм (-)	56	86,15	4	66,67	5	55,56	5	83,33	21	80,77	5,785	0,216
Алкоголизм (+)	9	13,85	2	33,33	4	44,44	1	16,67	5	19,23		
Психические заболевания у родственников (-)	62	95,38	6	100,00	6	66,67	5	83,33	24	92,31	9,956	0,041 (*)
Психические заболевания у родственников (+)	3	4,62	0	0,00	3	33,33	1	16,67	2	7,69		
Утомляемость до инсульта (-)	62	95,38	6	100,00	3	33,33	3	50,00	15	57,69	12,294	0,015 (*)
Утомляемость до инсульта (+)	3	4,62	0	0,00	6	66,67	3	50,00	11	42,31		
Слабодушие до инсульта (-)	52	80,00	5	83,33	4	44,44	5	83,33	22	84,62	8,364	0,079
Слабодушие до инсульта (+)	13	20,00	1	16,67	5	55,56	1	16,67	4	15,38		

При сравнении групп попарно найдены и другие различия: алкоголизм, психические нарушения у родственников, проявления утомляемости и слабодушия до инсульта значимо чаще встречались в группе у пациентов с сочетанием апатии и депрессии, чем в группе сравнения (Таблица 21).

Взаимосвязь апатии и употребления алкоголя показана в исследованиях [59, 81, 203].

Депрессия в прединсультном периоде и утомляемость до инсульта значимо чаще встречались в группе со смешанной психопатологией, чем в группе сравнения (Таблица 22).

Таблица 21 – Наличие и отсутствие различных анамнестических факторов у пациентов с сочетанием апатии и депрессии и группой сравнения – различия между группами

	Нет расстр		Ап + Д		χ^2	p-value
	n	%	N	%		
Алкоголизм (-)	56	86,15	5	55,56	5,111	0,024
Алкоголизм (+)	9	13,85	4	44,44		
Психические заболевания у родственников (-)	62	95,38	6	66,67	8,751	0,003
Психические заболевания у родственников (+)	3	4,62	3	33,33		
Утомляемость до инсульта (-)	62	95,38	3	33,33	9,022	0,003
Утомляемость до инсульта (+)	3	4,62	6	66,67		
Слабодушие до инсульта (-)	52	80,00	4	44,44	6,962	0,008
Слабодушие до инсульта (+)	13	20,00	5	55,56		

Таблица 22 – Наличие и отсутствие депрессии и утомляемости до инсульта у пациентов с сочетанной психопатологией и группой сравнения – различия между группами

	Нет расстр.		Ап + Д + Аст		χ^2	p-value
	n	%	N	%		
Депрессия в прединсультном периоде (-)	59	90,77	18	69,23	6,618	0,01
Депрессия в прединсультном периоде (+)	6	9,23	8	30,77		
Утомляемость до инсульта (-)	62	95,38	15	57,69	4,759	0,029
Утомляемость до инсульта (+)	3	4,62	11	42,31		

О недержании аффекта (слабодушии) до инсульта значимо чаще сообщали пациенты, у которых, апатия сочеталась с депрессией, чем в группе со смешанной психопатологией (Таблица 23).

Таблица 23 – Наличие и отсутствие слабодушия до инсульта у пациентов с депрессией и апатий и пациентов с сочетанной психопатологией – различия между группами

	Ап + Д		Ап + Д + Аст		χ^2	p-value
	n	%	N	%		
Слабодушие до инсульта (-)	4	44,44	22	84,62	5,648	0,017
Слабодушие до инсульта (+)	5	55,56	4	15,38		

3.7. Дополнительные симптомы апатии

В процессе нашего исследования мы обнаружили, что у пациентов с признаками поведенческой пассивности часто наблюдаются следующие симптомы: избегающие стратегии преодоления, раздражение при попытках активизировать. Кроме того, постинсультная апатия могла быть ассоциирована с такими симптомами как представление о бесполезности реабилитации, либо ощущение безнадежности. В связи с этим мы решили провести анализ групп на взаимосвязь с этими симптомами, которые не входят в критерии Marin, на наш взгляд, могут быть использованы для оценки апатии.

В результате сравнительного анализа получены значимые различия по всем показателям ($p = 0,001$): эти параметры в основном чаще встречаются у пациентов с наличием психопатологии, чем в группе сравнения; кроме того избегающие стратегии преодоления чаще встречались у тех пациентов, у которых апатия сочеталась с депрессией, а также в группе с сочетанной психопатологией, представление о бесполезности реабилитации – чаще в группе пациентов с апатией и депрессией, а раздражение при попытках активизировать – в группе с изолированной апатией (Таблица 24).

Таблица 24 – Дополнительные симптомы апатии – различия между группами

	Нет расстр.		Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д+ Аст		χ^2	p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Избегающие стратегии преодоления (-)	156	97,50	6	100,00	6	66,67	6	100,00	19	73,08	35,871	0,001
Избегающие стратегии преодоления (+)	3	1,88	0	0,00	3	33,33	0	0,00	7	26,92		
Представление о бесполезности реабилитации/безнадежность (-)	151	94,38	4	66,67	1	11,11	4	66,67	14	53,85	71,752	0,001
Представление о бесполезности реабилитации/безнадежность (+)	8	5,00	2	33,33	8	88,89	2	33,33	12	46,15		
Раздражение при попытках активизировать (-)	159	99,38	3	50,00	6	66,67	5	83,33	22	84,62	53,311	0,001
Раздражение при попытках активизировать (+)	0	0,00	3	50,00	3	33,33	1	16,67	4	15,38		

При сравнении групп попарно получены следующие значимые различия: представление о бесполезности реабилитации и негативизм значимо чаще встречаются во всех группах с психопатологией, чем в группе сравнения (Таблицы 25, 26, 27, 28), а избегающие стратегии преодоления значимо чаще встречаются в группах с апатией и депрессией и в группе с сочетанной психопатологией, чем в группе сравнения.

Таблица 25 – Дополнительные симптомы апатии в группе пациентов с изолированной апатией и группе сравнения – различия между группами

Показатели		Нет расстр.		Ап		χ^2	p-value
		N	%	N	%		
Избегающие стратегии преодоления	нет	156	97,50	6	100,00	0,115	0,734
	да	3	1,88	0	0,00		
Представление о бесполезности реабилитации/ безнадежность	нет	151	94,38	4	66,67	8,135	0,004
	да	8	5,00	2	33,33		
Негативизм	нет	159	99,38	3	50,00	80,972	0,001
	да	0	0,00	3	50,00		

Таблица 26 – Дополнительные симптомы апатии в группе пациентов с апатией и депрессией и группе сравнения – различия между группами

Показатели		Нет расстр.		Ап + Д		χ^2	p-value
		N	%	N	%		
Избегающие стратегии преодоления	нет	156	97,50	6	66,67	24,458	0,001
	да	3	1,88	3	33,33		
Представление о бесполезности реабилитации/ безнадежность	нет	151	94,38	1	11,11	69,513	0,001
	да	8	5,00	8	88,89		
Негативизм	нет	159	99,38	6	66,67	53,964	0,001
	да	0	0,00	3	33,33		

Таблица 27 – Дополнительные симптомы апатии в группе пациентов с апатией и астенией и группе сравнения – различия между группами

Показатели		Нет расстр.		Ап + Аст		χ^2	p-value
		N	%	N	%		
Избегающие стратегии преодоления	нет	156	97,50	6	100,00	0,115	0,734
	да	3	1,88	0	0,00		
Представление о бесполезности реабилитации/ безнадежность	нет	151	94,38	4	66,67	8,135	0,004
	да	8	5,00	2	33,33		
Негативизм	нет	159	99,38	5	83,33	26,662	0,001
	да	0	0,00	1	16,67		

Таблица 28 – Дополнительные симптомы апатии в группе с сочетанной психопатологией и группе сравнения – различия между группами

Показатели		Нет расстр.		Ап + Д + Аст		χ^2	p-value
		N	%	N	%		
Избегающие стратегии преодоления	нет	156	97,50	19	73,08	0,115	0,734
	да	3	1,88	7	26,92		
Представление о бесполезности реабилитации/ безнадёжность	нет	151	94,38	14	53,85	8,135	0,004
	да	8	5,00	12	46,15		
Негативизм	нет	159	99,38	22	84,62	26,662	0,001
	да	0	0,00	4	15,38		

Кроме того, представление о бесполезности реабилитации значимо чаще отмечалось у пациентов группы, в которой апатия сочеталась с депрессией (88,9%), чем в группе с изолированной апатией (33,3%, $\chi^2 = 5$, $p = 0,025$), апатией и астенией (33,3%, $\chi^2 = 5$, $p = 0,025$), и группы с сочетанной психопатологией (46,1%, $\chi^2 = 4,9$, $p = 0,028$). Других значимых различий при сравнении групп попарно не выявлено.

3.8. Критическое отношение к наличию апатии

Мы провели оценку критического отношения пациентов с постинсультной апатией к наличию у них этого состояния – жаловались ли они на апатию, считали ли её проблемой или естественным явлением. В результате было выявлено, что критическое отношение чаще всего сохраняется у пациентов со смешанной психопатологией (46%), а пациенты с изолированной апатией и апатией в сочетании с астенией отличаются отсутствием критического отношения к своему состоянию (Таблица 30).

Таблица 29 – Критическое отношение к наличию апатии – различия между группами

	Ап		Ап + Д		Ап + Аст		Ап + Д + Аст		χ^2	p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Критика к своему состоянию (-)	6	100%	6	77	6	100	14	54	7,815	0,05
Критика к своему состоянию (+)	0	0	3	33	0	0	12	46		

Этот факт показывает клинические различия апатии, наблюдаемой изолированно и апатии, сочетающейся с депрессией: как известно, апатия как симптом депрессивного синдрома сопровождается страданием пациента в связи с чувством собственной измененности (Marin, 1990).

3.9. Оценка специфичности симптомов апатии

Далее мы проанализировали симптомы апатии по Marin и дополнительные симптомы на предмет их возможной связи с большой депрессией, малой депрессией, а также с основными симптомами астении, такими как утомляемость и общая слабость, выявляемыми при клиническом интервью (Таблица 30).

Таблица 30 – Взаимосвязь симптомов апатии с наличием большой депрессии, малой депрессии, утомляемости, общей слабости

Симптом	Частота встречаемости, N	Взаимосвязь с большой либо малой депрессией, Хи-квадрат (p)	Взаимосвязь с утомляемостью, Хи-квадрат (p)	Взаимосвязь с общей слабостью, Хи-квадрат (p)
Общее снижение активности	63	36,98 (0,00)	14,41 (0,00)	17,95 (0,00)
Плохой уход за собой	7	12,48 (0,002)	1,88 (0,171)	2,71 (0,14)
Уменьшение времени для занятий любимыми делами	36	25,97 (0,00)	12,03 (0,001)	24,65 (0,00)
Недостаточное усердие при занятиях реабилитационными мероприятиями	32	20,2 (0,00)	4,12 (0,04)	10,55 (0,00)
Беспомощность	13	6,84 (0,033)	8,3 (0,004)	9,03 (0,003)
Отсутствие интереса к здоровью	30	1,54 (0,463)	0,3 (0,584)	0,05 (0,83)
Отсутствие интереса к новизне	32	22,07 (0,00)	5,001 (0,03)	5,86 (0,02)
Отсутствие планов	38	32,54 (0,00)	6,42 (0,01)	14,77 (0,00)
Аспонтанность речи	8	6,82 (0,00)	5,75 (0,02)	3,65 (0,06)
Избегающие стратегии преодоления	13	25,29 (0,00)	1,34 (0,25)	5,7 (0,02)
Представление о бесполезности реабилитации/ ощущение безнадежности	32	12,84 (0,002)	1,58 (0,21)	1,39 (0,24)
Плоский аффект	16	7,98 (0,018)	7,5 (0,006)	11,0 (0,001)
Отсутствие реакции на происходящие события	17	7,98 (0,021)	9,82 (0,002)	12,94 (0,00)
Раздражение при попытках активизировать	12	2,31 (0,315)	0,83 (0,361)	0,02 (0,901)

В результате было выявлено, что только два симптома апатии после инсульта могли считаться независимыми от астении и депрессии: отсутствие интереса к своему здоровью и раздражение при попытках активизировать – эти симптомы ближе всего (специфичны) к органическому снижению личности [144, 182]. Таким образом, эти два симптома могут быть использованы для более точного выявления апатии.

3.10. Клинические примеры

Для иллюстрации описанных выше клинических особенностей постинсультной апатии и соотношения её с астенией и депрессией приводятся следующие истории болезни.

Случай № 1

Пациентка Е., перенесла инсульт в 74 года.

Анамнез заболевания: заболела 09.06.2007, когда появились жалобы на невнятность речи, слабость в левых конечностях, шаткость при ходьбе. 10.06.2007 осмотрена врачом в поликлинике, по СМП госпитализирована в 31 ГКБ с подозрением на ОНМК, госпитализирована в неврологическое отделение.

Анамнез жизни

Семейный анамнез: дедушка со стороны матери страдал алкоголизмом, умер в 58 лет. Бабушка со стороны матери выросла в детдоме, воспитала троих детей, была очень строгой, умерла в 80 лет. Мать умерла в 73 года от рака кости. Была «горячей», властной. Отец работал печником, образование 4 класса. Был спокойным по характеру, умер в 76 лет. Пациентка имела три брата и одну сестру. Два брата умерли (один погиб на фронте, один в результате несчастного случая). Брат 1930 г.р., работал шахтером, умер в возрасте 80 лет от болезни сердца. Сестра 1935 г.р. – окончила техникум, работала на заводе. Замужем за военным, есть дети.

Пациентка росла впечатлительной, часто переживала из-за всего, была стеснительной. Была трудолюбивой, любила петь, считала себя самой веселой в компании. Ощущала себя любимым ребенком. Ценила отношения с братом и сестрой, на протяжении жизни поддерживала их. Окончила 8 классов и зуботехническую

школу. В 1954 году вышла замуж, после рождения ребенка находилась в декретном отпуске. Других детей не сохраняла, так как «была трудная жизнь», по поводу абортов не переживала. В последствии работала в ателье мастером. Любила шить, вышивать. Немного ревновала мужа, так как работа сталкивала его с другими девушками. Тревожилась, когда дочь и муж задерживалась, долго не приходя домой. Часто тревожилась по незначительным поводам. В семье считала себя главной, последнее слово было за ней.

Перенесенные заболевания: в детстве переболела скарлатиной, корью, коклюшем. Менструации с 10 лет, регулярные безболезненные. 3 беременности, 2 аборта.

После родов появилась склонность к избыточному весу, старалась ограничивать себя в еде, но часто переела в вечернее время. Более чем за 30 лет до инсульта перенесла оперативное лечение по поводу заболевания почки. Очень боялась смерти от онкологии, тревожно ждала результатов биопсии, успокоилась при известии об отсутствии онкологического процесса. После операции отмечалось расхождение швов, пришлось 4 месяца провести в постели, что было для пациентки крайне тяжело, но настроение не снижалось. В 55 лет начались «приливы», колебаний настроения не отмечала.

Около 20 лет страдала артериальной гипертонией. Повышение АД сопровождалось появлением головной боли в затылочной области, тревогой, часто вызывала СМП, после проведения инъекции успокаивалась. Контролировала АД утром и вечером, регулярно принимала эналаприл, нифедипин. Примерно с того же времени периодически при ходьбе стала ощущать тянущую боль под лопаткой, принимала нитросорбид. Тревожилась во время приступа, каждый раз ждала, что остановится сердце, потом успокаивалась.

В 1988 году после смерти мужа в течение года тосковала, ходила на кладбище, не могла говорить о нем без слез, перед глазами прокручивалась картины его смерти. По прошествии года состояние нормализовалось.

Со временем стала ощущать свой возраст, некоторую беспомощность, о смерти не задумывалась, была фаталистом. В 1990 г. получила вторую группу инвалидности по общим заболеваниям. В последние годы чаще стала забывать имена и фамилии знакомых, куда положила какую-либо вещь, телефоны родных, забывала, зачем зашла в комнату, стала хуже считать в уме. Примерно за 5 лет до заболевания нарушился сон – стала с трудом засыпать. За 1,5 года до заболевания переехала к дочери, чувствовала себя неуютно, «как в зоопарке», было не с кем общаться, но настроение выражено не снижалось. Пациентка ходила по магазинам, смотрела по телевизору любимые кинофильмы, новости. Иногда готовила, пекла пироги.

По поводу инсульта сильно не расстраивалась, думала, что пойдет на поправку, хотя сильно испугалась.

Состояние при поступлении: Состояние средней тяжести. Дыхание самостоятельное, ритмичное, ЧДД 18 в мин., аускультативно ослаблено, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 72 в 1 мин., АД 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Перистальтика выслушивается. Стул в норме. Функции тазовых органов контролирует. Температура тела 36,6 °С.

Неврологический статус: в сознании. Речь дизартрична. Продуктивному контакту доступна. Инструкции выполняет. Менингеальный синдром отрицательный. Глазные щели D = S, зрачки D = S, средней ширины, фотореакции вялые. Глазодвигательных нарушений нет. Сглажена левая носогубная складка. Язык девирует влево. Глоточные рефлексы живые, S = D. Левосторонний гемипарез до 3 баллов в руке, 4 баллов в ноге. Мышечный тонус S <= D. Сухожильные рефлексы повышены, средней живости, S >= D. Патологический рефлекс Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. NIHSS 7 баллов, по шкале Рэнкина 4 балла.

Результаты клинико-диагностического обследования

Клинический анализ крови: цветовой показатель 0,93, эритроциты $3,76 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 114 г/л, тромбоциты $348 \times 10^9/л$, лейкоциты $9,0 \times 10^9/л$, СОЭ 10 мм/ч.

Клинический анализ мочи: реакция кислая, удельный вес 1020, белок отсутствует, сахар отсутствует, лейкоциты 0-1 в поле зрения, эритроцитов нет.

Биохимический анализ крови: мочевины 13,2 ммоль/л, креатинин 88 мкмоль/л, билирубин 9,7 мкмоль/л, АЛТ-23 МЕ, АСТ-11 МЕ, КФК- 36 МЕ, K^+ 4,34 ммоль/л, Na^+ 139 ммоль/л, глюкоза крови натощак 5,7 ммоль/л.

Рентгенография легких: Легкие без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Признаки диффузного пневмосклероза.

ЭКГ: синусовый ритм. ЭОС не отклонена. Гипертрофия левого желудочка с перегрузкой в систолу.

Дуплекс магистральных отделов головы: стенозирующий атеросклероз МАГ: стеноз просвета правой сонной артерии в бифуркации до 45–50% гетерогенной АСБ. Выраженная непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков. Нельзя исключить стеноз правой ВСА на интракраниальном уровне

КТ головного мозга. Ишемический инсульт в бассейне центральных ветвей правой средней мозговой артерии. Церебральная микроангиопатия.

Диагноз. Ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии, атеротромботический патогенетический вариант. Атеросклероз сосудов головного мозга. Хроническая ишемическая болезнь головного мозга. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Ожирение 1-й ст.

Состояние через 7 дней после инсульта

Психический статус: при осмотре мимика пациентки очень живая, спокойная, пациентка улыбается. Часто меняет положение рук, головы. Откровенно рассказывает о себе, задаёт интересующие ее вопросы, говорит врачу комплименты. Сообщила, что несколько расстроена из-за того, что не может пока ходить. Тревогу отрицает, утверждает, что от жизни все равно ничего уже ждать не приходится. Рассчитывает с помощью тренировки достичь восстановления силы в конечностях. Слышала, что у нее инсульт, но не знает, что это такое, связывает его возникновение с гипертонией и переживаниями за внука. Считает, что болеть будет долго. С трудом засыпает, ранние пробуждения. Аппетит в норме.

NIHSS 7 баллов, по шкале Рэнкина 4 балла.

Состояние через 28 дней после инсульта

Психический статус: мимика спокойная. Откровенна, делится своими потаенными переживаниями. Настроение считает нормальным. Считает, что лучше не стало, наоборот стало хуже («пришла только со слабой рукой»), думает, что может быть произошел второй инсульт, легко разубеждаема. Тревога уменьшилась, потому что сейчас «ближе к выписке, ближе к дому». Сравнивает свое текущее состояние с таковым после оперативного лечения, когда после длительного лежания ноги были ватными, трудно было ходить, считает, что и сейчас «расходится». О том, как будет дома не думает, собирается поехать на дачу (рассчитывает, что отвезут на машине). Говорит о том, что предстоит только физкультура и физкультура. Вечером старается не думать ни о чем. Определила для себя, что болеть будет 1 год. Засыпает хорошо, Аппетит в норме.

Неврологический статус: в сознании. Речь дизартрична. Продуктивному контакту доступна. Инструкции выполняет. Наросла сила в левых конечностях до 4,5 баллов в руке, 3 баллов в ноге дистально, проксимально 4 балла.

MMSE 30. NIHSS 6 баллов, по шкале Рэнкина 4 балла.

После выписки мало передвигалась по квартире, часами просиживая в своей комнате, так как от физической нагрузки быстро утомлялась. Голос стал тихим, и, хотя часто просила о чем-либо, поговорить с ней, включить радио, привести себя в порядок и помыться, но нередко оставалась отрешенной, не так радовалась гостям, не стремилась к общению, как раньше. Таблетки принимала сама.

При осмотре через 3 месяца

Психический статус: выражение лица спокойно-сосредоточенное, губы несколько сжаты. Лицо не оживляется улыбкой. Вежливо, но несколько отстранено участвует в беседе, легко включается, даёт скорее формальные, хотя довольно развернутые ответы. Быстро утомилась, попросила оставить ее в покое, от большинства когнитивных тестов отказалась. Говорит о том, что ощущает общую слабость, беспомощность, ничего хорошего от здоровья не ждать не приходится. Отмечает одышку,

утомляемость: «нет сил». С трудом засыпает, в вечерние часы думает о будущем и о ситуации с внуком. Аппетит нормальный.

MMSE 28. NIHSS 5 баллов, по шкале Рэнкина 3 балла.

После назначения фенотропила в дозе 1 таб. в сутки состояние не изменилось. На протяжении последующего периода сохранялась пассивность.

Личность пациентки характеризовалась акцентуацией по тревожно-мнительному типу, что проявлялось ее склонностью к тревожным реакциям, в частности ипохондрическим. Пациентка перенесла неосложненную реакцию утраты, длительных периодов снижения настроения не было. За некоторое время до инсульта появилась инсомния. Образ жизни и мировоззрение пациентки характеризовалось яркой возрастной окраской.

В остром периоде инсульта реакция пациентки напоминает реакцию на любую другое заболевание, которое она переносила: усиливается тревожность, несколько больше нарушается сон. Это, как и другие проявления (явная вовлеченность в состояние дел внука) свидетельствовали об отсутствии постинсультной апатии на тот момент. Однако, после выписки из стационара пациентка стала более пассивной, отрешенной, что объяснялось в том числе выраженным астеническим синдромом, а не только депрессией или органическим снижением личности. Об этом свидетельствует сохранность инициативы со стороны пациентки, сохранность интереса к проблемам семьи, серьезное отношение к проблемам со своим здоровьем. Создавалось впечатление, что пассивность пациентки более представляет ограничительное поведение, а не отсутствие инициативы. Можно отметить некоторую пессимистическую окраску некоторых высказываний, однако явных проявлений снижения настроения не отмечается, присутствует небольшая тревожность, которая вытекает из личностных особенностей.

Таким образом, у пациентки присутствовали поведенческий компонент синдрома апатии в виде поведенческой пассивности, частично обусловленный присутствием выраженного соматогенного астенического синдрома и эмоциональный его компонент.

Случай № 2

Пациент М., перенес инсульт в 36 лет.

Жалобы при поступлении

Анамнез заболевания: заболел 16.03.2011 вечером около 21–00, когда возвращаясь домой с работы, почувствовал головную боль, головокружение, появилась слабость в верхних конечностях, нарушилась координация. 17.03.2011 в связи с сохранением вышеуказанной симптоматики вызвана СМП, доставлен в 31 ГКБ, госпитализирован в НРО, где отмечалось нарастание симптоматики.

Анамнез жизни: перенесенные заболевания: страдал гипертонической болезнью с макс АД 240/140 мм рт. ст., регулярной гипотензивной терапии не получал. Госпитализация по поводу стенокардии (боли во время длительной ходьбы). Множественные травмы головы, сотрясения мозга (во время службы в армии).

Курит 18 лет 1 пачку в сутки. Женат, имеет двоих детей.

Аллергоанамнез: отрицает.

Наследственность. Пациент отмечал, что похож на отца – «немного в себе». Родители страдали гипертонической болезнью, Отец умер после перенесенного инфаркта миокарда, тетка по материнской линии перенесла 3 ОНМК.

Детство и юность. По характеру был закрытый, молчаливый, упрямый. В школе любимым предметом было черчение. Увлекался баскетболом. Закончил 11 классов.

Трудовой анамнез. Работал грузчиком, дворником, автодиспетчером такси, позже на других неквалифицированных работах, требовавших физическую силу. Перед началом заболевания – сборщиком заказов в супермаркете.

Психические нарушения в анамнезе. Злоупотреблял алкоголем, выпивал до 1 литра водки 1 раз в неделю. Фобии: страх стоматолога. Жалобы на слабость, нарушения настроения, памяти отсутствовали. В прединсультном периоде снижения числа контактов не отмечалось. Отношения с детьми и женой хорошие, есть друзья, которым «может излить душу».

Объективно при поступлении: состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, повышенного питания. Кожные покровы нормальной окраски,

влажности. Периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. АД – 160/90 мм рт. ст. ЧСС – 72 в мин. Язык влажный. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Мочеиспускание не нарушено.

Неврологический статус 17.03.2011: в сознании, вял, сонлив. Грубая дизартрия. Анозогнозия. Аспонтанен. Продуктивному контакту малодоступен. Менингеальный синдром справа в виде симптомов Бехтерева, Мондонеи. Синдром Горнера справа.

Черепные нервы: I – обоняние не нарушено II – левосторонняя гемианопсия. III, IV, VI – Поворот головы и глазных яблок вправо, парез взора влево. Зрачки D = S. округлые, соответствуют освещению, фотореакции живые, нистагма нет. V – чувствительность на лице не нарушена. VII – Центральный прозопарез слева. VIII – Слух сохранен. IX – Глоточные рефлексы средней живости, симметричные. X – Глотание, фонация не нарушены. XI – положение головы не нарушено. XII – Легкая девиация языка влево.

Левосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 0,5 баллов в проксимальных отделах и парез в дистальных отделах с низким мышечным тонусом. Сухожильные рефлексы снижены с двух сторон, S < D. Левосторонняя гемигипестезия поверхностных видов чувствительности. Патологический рефлекс Бабинского слева. Функции тазовых органов не контролирует.

NIHSS 13, по шкале Рэнкина 4 балла.

Результаты клинико-диагностического обследования

Клинический анализ крови: цветовой показатель 0,93, гемоглобин 134 г/л; эритроциты $4,80 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $303 \times 10^9/л$, лейкоциты $8,4 \times 10^9/л$, СОЭ 35 мм/ч.

Клинический анализ мочи: реакция кислая, удельный вес 1020, белок отсутствует, сахар отсутствует, лейкоциты 1-2 в поле зрения, эритроцитов нет.

Биохимический анализ крови: общий белок 74,4 г/л, мочевины 5,0 ммоль/л, креатинин 89 мкмоль/л, Билирубин – 6,3; Холестерин общ. – 5,7; Триглицериды–

2,5; АЛТ 8 МЕ, АСТ 13 МЕ, К – 4,8 ммоль/л; Na 143 ммоль/л, Хлор – 105 ммоль/л; глюкоза 5,3 ммоль/л.

Коагулограмма: АЧТВ – 40,5; ПТИ – 83; МНО – 1,13. Фибриноген – 588.

КСР 18.03.2008 – отриц. НСV – 18.03.2008 отрицат.

НBS-антиген – 18.03.2008 отрицат.

Метод ИФА: Антитела к ВИЧ 18.03.2008 отрицат.

Коагулогические исследования: на фоне снижения активности факторов внутреннего пути образования протромбиназы повышен средний индекс тромбогенности за счет гиперфибриногемии и высокого уровня тромбинемии (РФМК).

Агрегатограмма: результаты свидетельствуют о выраженном блокировании пула хранения тромбоцитов и повышении порога чувствительности к низким дозам индукторов.

КТ головного мозга: данных за ОНМК на момент исследования не выявлено.

КТ головного мозга: КТ-признаки ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА (в виде множественных ишемических лакун в корковых отделах лобно-височно-теменной долей и зоне подкорковых ядер справа).

КТ почек и надпочечников: данных за диффузные, очаговые, объемные образования надпочечников не получено. Диффузные изменения в паренхиме печени, поджелудочной железы.

ТК УЗДГ: кровоток в экстракраниальных сосудах симметричный, достаточный. Наблюдается незначительное повышение индекса периферического сопротивления в правой ОСА. Правая ВСА не лоцирована в связи с активностью пациента. Кровоток по ПА симметричный, достаточный. Кровоток в левой ГА антеградный, умеренно сниженный, по правой ГА ретроградный, усиленный. Нельзя исключить наличие препятствий (стеноз, тромбоз?) в правой ВСА до отхождения ГА. В сифонах ВСА наблюдается асимметрия кровотока около 30%, D>S. Кровоток по ПМА, ЗМА симметричный, достаточный, по СМА наблюдается асимметрия кровотока около 45%, D<S.

ДС МАГ: стенозирующий атеросклероз БЦА: стеноз в области бифуркации правой ОСА до 35–40% средней эхогенности АСБ, слева – концентрическое стенозирование ОСА в области бифуркации и устья ВСА до 35–45%. Нельзя исключить тромбоз правой ВСА (не полностью перекрывающий просвет артерии). Коллатеральный тип кровотока по правой СМА. Позвоночные артерии проходимы.

Рентгенография органов грудной клетки: застойное полнокровие легких.

УЗИ брюшной полости: диффузные изменения в печени.

ЭКГ: синусовый ритм. ЭОС не отклонена. Умеренная гипертрофия левого желудочка со снижением кровоснабжения в заднебоковой стенке.

Холтеровское мониторирование сердца: синусовый ритм с невыраженной циркадной динамикой (циркадный индекс 1,163). Не обнаружены ЖЭС. Пароксизмов нарушений ритма не выявлено. Ишемически значимой динамики ST-T не отмечено. Показатели variability ритма сердца умеренно снижены.

ЭХО-КГ: симметрическая гипертрофия ЛЖ.

Диагноз: ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии (атеротромботический вариант). Атеросклероз сосудов головного мозга. Гипертоническая болезнь 3-й степени, риск 4.

Состояние через 7 дней после инсульта

Неврологический статус: в сознании. Контактен ограниченно (быстро истощается, не полностью выполняет инструкции). Ориентирован. Речь: дизартрия. Снижен фон настроения. Менингеальных знаков нет. Тенденция к повороту головы и глаз вправо. Синдром Горнера справа. Зрачки D = S, фотореакции живые, симметричные. Центральный прозопарез слева. Язык девирует влево. Левосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 1 балла в проксимальных отделах, и парезии в дистальных отделах с низким мышечным тонусом в руке и спастическим в ноге. Сухожильные рефлексы снижены с двух сторон, S < D. Левосторонняя поверхностная гемигипестезия. Патологический рефлекс Бабинского слева. Функции тазовых органов не контролирует.

NIHSS 11, по шкале Рэнкина 4 балла.

Психический статус: лицо резко гиперемировано, глаза открыты, взгляд напряженный, смотрит в сторону. Хмур. Отвечает после длительных пауз, уже когда кажется, что не ответит. Однако, бывают редкие моменты, когда отвечает достаточно быстро и ревностно; они быстро сменяются длительными периодами замедленных речевых оборотов. О душевных переживаниях рассказывает неохотно или отрицает их совсем (отмечает вдруг спонтанно в другой части разговора), отворачиваясь к стенке, отводя взгляд в сторону. Время от времени трясет ногой, часто быстро перебирает пальцами, трогает лоб, накручивает волосы на палец, эти движения усиливаются при просьбах рассказать о причинах тревоги. Отмечает также тоску, которая иногда бывает загрудинной (в моменты усиления переживаний). Говорит, что все безразлично и ничто не радует. Ощущение, что дефект осознает мало (называет своими проблемами при настоящем расспросе). При оценке координации – складывание листа – пытается воткнуть листок между пальцами больной руки, недоуменно смотрит на то, что лист падает. Видит правую часть надписей, листа. В картине воспринимает фрагменты, некоторые заштрихованные предметы.

MMSE 21; шкала Гамильтона (депрессия – 13, тревога – 17)

14 дней после инсульта

Неврологический статус: в сознании. Контактен. Ориентирован. Легкая дизартрия. Снижен фон настроения. Менингеальных знаков нет. Тенденция к повороту головы и глаз вправо Синдром Горнера справа. Левосторонняя гемианопсия. Центральный прозопарез слева. Дисфагия. Легкая девиация языка влево. Левосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 1 балл в руке, 3 баллов в ноге. Мышечный тонус с элементами спастичности слева. Сухожильные рефлексы снижены с двух сторон, S>D. Координаторные пробы выполняет с атаксией левой ногой. Левосторонняя гемигипестезия поверхностных видов чувствительности. Патологический рефлекс Бабинского слева. Функции тазовых органов контролирует.

NIHSS 10, по шкале Рэнкина 4 балла.

Психический статус: лицо несколько гиперемировано. Достаточно контактен, порой сразу отвечает на вопрос, порой после паузы, изредка смотрит куда-то

вниз и не отвечает. Часто смотрит исподлобья. Выражения грусти на лице нет. Подавленность отрицает, но говорит, что не нравится беспомощность, что раньше дома мог строить, а теперь ничего не может. Говорит, что нужно было следить за АД. Планирует выздороветь. При выполнении тестов непостоянно игнорирует левую сторону. В момент несостоятельности появляется пунцовый румянец на лице, расстраивается, больше медлит с ответом, на ободрение не оживляется. Сон, аппетит в норме.

MMSE 26; шкала Гамильтона (депрессия – 13, тревога – 12), тест «лабиринты» –18, BCRS 2.

28 дней после инсульта

Неврологический статус: выросла мышечная сила в левых конечностях до 3 баллов в ноге, 2 баллов в руке, уменьшилась дизартрия, дисфагия. Ходит с опорой на трость на небольшие расстояния.

NIHSS 8, по шкале Рэнкина 3 балла.

Психический статус: выглядит вялым, несколько хмурым, грустным. На вопрос о настроении появляется румянец. Рассказывая о переживаниях готов заплакать. Многократно упоминает свою беспомощность, невозможность ходить. Сравнивает себя с беспомощным соседом, который перенес инсульт, называет себя и его ростком, который только на грядку – сажать и поливать. Тревожит, что дома ничего не может сделать, стал беспомощным, боится, что может упасть. Считает, что восстановление идет слишком медленно, хотел бы почувствовать себя менее ограниченным в движениях. Сомневается, что будет занимать достойное положение в семье, так как «ничего не может». Тем не менее, хочет домой, чтобы увидеть детей. Не знает, что делать, чтобы поправиться. Сон поверхностный, аппетит в норме.

MMSE 26; шкала Гамильтона (депрессия – 12, тревога – 18)

После выписки находился дома. Был пассивным, целыми днями смотрел телевизор. Приемом лекарств руководила мать, был подчиняемым.

3 месяца после инсульта

Неврологический статус: в сознании. Контактен. Ориентирован. Легкая дизартрия. Менингеальных знаков нет. Левосторонняя гемианопсия. Асимметрия носогубных складок. Легкая девиация языка влево. Левосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 3 баллов в руке, 4 баллов в ноге. Мышечный тонус с элементами спастики слева. Сухожильные рефлексы повышены слева. Координаторные пробы выполняет с атаксией левыми конечностями. Легкая левосторонняя гемигипестезия поверхностных видов чувствительности. Патологический рефлекс Бабинского слева. Функции тазовых органов контролирует.

NIHSS 7, по шкале Рэнкина 3 балла.

Психический статус: мимика скорее нейтральная, отвечает односложно, иногда несколько оживляется. Сообщает, жизнью более или менее доволен, но когда что-то не получается, бывает тоскливо. Настроение в целом ровное, но иногда наступает апатия. Скуки не испытывает – хватает впечатлений от телевизора. Старается не обращать внимание на панику матери. Ухудшения памяти не отмечает. В ответ на эмоциональные стимулы к глазам подкатывают слезы. Сообщает, что после того как упал боится ходить самостоятельно, особенно на улицу. Сон, аппетит в норме.

MMSE 29; шкала Гамильтона (депрессия – 8, тревога – 5), BCRS 2.

За последующие месяцы улучшилась походка, стал прогуливаться до магазина. В то же время оставался пассивным, большую часть времени ничем не занимался. Отказывался заниматься реабилитацией, мать характеризовала состояние больного как «пофигизм». Начал курить.

6 месяцев после инсульта

Неврологический статус: выросла мышечная сила в левых конечностях до 4 баллов, значительно уменьшились речевые, чувствительные нарушения. NIHSS 5, по шкале Рэнкина 2 балла.

Психический статус: мимика невеселая, глаза заплаканные. Отвечает резко-вато. Сидит в фривольной позе, покачиваясь на стуле. Жалуется, что нет сдвигов в состоянии. Настроение снижено без суточной динамики, временами испытывает тоску, в другие периоды – апатию, тревогу отрицает. Не верит, что восстановится.

Отмечает, что в моменты, когда удается пройтись, эмоциональное состояние несколько улучшается. Часто на эмоциональные фразы к глазам подступают слезу. Трудности засыпания, аппетит хороший, суицидальные мысли отрицает.

MMSE 30; шкала Гамильтона (депрессия – 10, тревога – 7), тест «лабиринты Векслера» –18, BCRS 1.

За последующие месяцы пациент поправился на 28 кг, диагностирован сахарный диабет 2-го типа, стал принимать глюкофаж. Появились жалоб на боли в груди. При обследовании выявили стенокардию напряжения. Продолжал курить. Редко выходил на прогулки, не читал, изредка делала упражнения.

12 месяцев после инсульта

Неврологический статус: в сознании. Контактен. Ориентирован. Речь в норме. Менингеальных знаков нет. Левосторонняя гемианопсия. Лицо симметрично, язык по средней линии. Левосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 4 баллов Мышечный тонус с элементами спастичности слева. Сухожильные рефлексы повышены слева. Координаторные пробы выполняет с атаксией левыми конечностями. Нарушение чувствительности отрицает. Патологический рефлекс Бабинского слева. Функции тазовых органов контролирует.

NIHSS 3, по шкале Рэнкина 2 балла.

Психический статус: выглядит хмурым, не смотрит в лицо врача. Иногда улыбается. Сидит, развалившись. Отвечает на вопросы после паузы, иногда надолго задумывается перед ответом. Жалобы на нарушения потенции. По вечерам испытывает тоску, на протяжении дня – апатию. Считает, что ничего не изменится, от него мало что зависит, надежды поправиться нет. Иногда испытывает тревожное предчувствие, что что-то может случиться. В ответ на эмоциональные стимулы текут слезы Существенных изменений памяти не отвечает.

MMSE 30; шкала Гамильтона (депрессия – 6, тревога – 14), тест «лабиринты Векслера» –18, BCRS 1.

Пациент в остром периоде инсульта перенес тревожную депрессию, при стихании которой обнаружили признаки органической апатии (безинициативность,

пассивность, подчиняемость), которая на сроке 3 месяца сочеталась с подпороговыми депрессивными симптомами, на сроке 6 и 12 месяцев – с малой депрессией (тоскливо-апатической с последующем присоединением тревоги). Гиподинамия пациента сопровождалась набором веса и ухудшением соматического состояния, это демонстрирует негативное влияние апатии и депрессии на соматическое благополучие пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире пациенты с нарушениями мозгового кровообращения представляют одну из наиболее важных и, одновременно, сложных групп больных. Сегодня портрет пациента с нарушением мозгового кровообращения изменился – заболевание молодеет, оно все чаще встречается среди лиц молодого возраста. Тенденция к увеличению числа вновь установленных случаев в общей популяции растет с каждым годом, что ставит проблему в разряд наиболее социально значимых ввиду крайне высокого уровня инвалидизации и летальных исходов. Последние два показателя являются ведущими точками приложения усилий для поиска и разработки новых алгоритмов и методик помощи таким пациентам, охватывающих также и важную проблему психических расстройств в постинсультный период, к которым относится апатия.

Ключевым фактором эффективности мероприятий в постинсультном периоде, безусловно, является комплексный, междисциплинарный подход, позволяющий не только осуществлять физическую реабилитацию пациента, но также и создавать фундамент устойчивой адаптации к новым условиям существования. Важнейшим аспектом дезадаптации у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения является, безусловно, фактор нарушения психической сферы, внутренний конфликт пациента с окружающей его действительностью, истощающий его когнитивный, эмоциональный потенциал, и деструктивно влияющий на социальную сферу больного в качественном и количественном отношении [22].

Страдает и субъективная оценка качества жизни таких пациентов, это явление, безусловно, представляет собой следствие совокупного влияния факторов клинического, функционального состояния больного и ассоциированных нарушений психического статуса. Клинический прогноз, длительность госпитализации, утрата трудоспособности и даже уровень смертности – для всех этих показателей постинсультные нарушения психической сферы и, в частности, апатия, являются доказанными неблагоприятными факторами [23].

Апатия является частым осложнением инсульта, которое снижает эффективность реабилитации [1, 92, 132], утяжеляет уход [57, 188], негативным образом сказывается на общем здоровье пациентов [22, 99].

В настоящее время нет однозначных представлений по наличию взаимосвязи постинсультной апатии с возрастными-половыми, анамнестическими особенностями пациентов, клиническими и нейровизуализационными характеристиками инсульта. Также к настоящему времени не вполне изучены клинические особенности и структура синдрома постинсультной апатии.

В связи с этим, в задачи настоящего исследования входило:

- 1) определение частоты развития и особенностей течения постинсультной апатии;
- 2) выявление структуры постинсультной апатии, специфичности симптомов-критериев апатии и ассоциированных с апатией психиатрических синдромов;
- 3) сопоставление выявленных апатических нарушений с демографическими данными и данными анамнеза пациентов, перенесших церебральный инсульт;
- 4) исследование взаимосвязи постинсультной апатии с локализацией очага поражения, степенью тяжести заболевания;
- 5) изучение влияния постинсультной апатии на восстановление неврологических функций и адаптацию больного в быту с учётом ее сочетания с другой психопатологией.

Для решения этих задач был использован дизайн исследования, предусматривающий проспективное наблюдение когорты больных, перенесших ишемический инсульт. В соответствии с критериями включения в исследование входили пациенты в постинсультном периоде. Обследование проводилось в первые сутки, через 7, 28 дней, 4 недели, 3 месяца, полгода и год после инсульта.

В соответствии с задачами обследования пациентов осуществлялось несколькими специалистами: неврологом и психиатром. Данное решение позволило оценить соотношение и динамику неврологических нарушений и психического статуса в период наблюдения.

Для диагностики синдрома апатии мы использовали критерии R. Marin (2000) с некоторой модификацией. Согласно данным критериям, для диагностики апатии должны присутствовать следующие пункты: 1) сокращение целенаправленного поведения, 2) уменьшение целенаправленного познания, 3) снижение выраженности эмоций, сопутствующих целенаправленному поведению. Поскольку в исследованном нами контингенте мы сталкивались с теми же сложностями, что и в контингенте пациентов с деменциями, мы ориентировались на модификацию критериев Robert (2009), предполагающую диагностику синдрома апатии при наличии симптомов в 2 доменах, а не в 3.

Кроме того, мы отказались от определения интереса к социальной ситуации, общению с родственниками, так как это не было доступно наблюдению в остром периоде инсульта, а у инвалидизированных пациентов и в последующем: контакты с родственниками были у них объективно редкими, а интерес к этим встречам мог оцениваться крайне субъективно.

Поскольку в ходе нашей работы с пациентами было выявлено, что у пациентов с явлениями поведенческой пассивности нередко встречаются следующие симптомы: избегающие стратегии преодоления, раздражение при попытках активизировать, представление о бесполезности реабилитации, либо ощущение безнадежности, мы исследовали их частоту и специфичность.

В данной работе получена частота синдрома постинсультной апатии равная 23%. Данная частота несколько ниже, чем средняя частота, указанная в систематических обзорах, изучавших постинсультную апатию. Это может быть обусловлено тем, что в данном исследовании для выявления апатии были использованы не только опросники и шкалы, но и тщательное клиническое наблюдение за пациентами.

Несмотря на то, что выявление постинсультной апатии является одной из важнейших задач реабилитации, этому препятствует ряд трудностей. Прежде всего, апатия является одним из многочисленных психических нарушений постинсультного периода и редко встречается изолированно. При этом во многом частая коморбидность тех или иных синдромов отражает наличие патогенетической связи между синдромами [172].

Кроме того, многие эти синдромы появляются задолго до инсульта: у многих пациентов предынсультный период характеризуется наличием признаков цереброваскулярной болезни (когнитивными жалобами, слабодушием и апатией), а ряд больных переносили психические расстройства, что предрасполагало их к постинсультным психическим нарушениям

Наконец, апатия является многокомпонентным синдромом (имеет когнитивную, эмоциональную, поведенческую составляющую), а также в критериях упоминаются другие ее клинические черты (например, соотношение с негативизмом). Все это делает задачу выявления апатии крайне сложной и требует дополнительных исследований, изучающих ее структуру, специфичность симптомов, соотношение с другими психопатологическими синдромами.

Особенностью любых психопатологических синдромов является их частая косиндромальность и сложные внутренние отношения друг с другом. В связи с этим современные классификации все чаще отказываются от категориальных разграничений (когда каждый синдром представляет собой отдельную диагностическую единицу с четко очерченными границами) в пользу дименсионального подхода. В дименсиональном подходе каждый синдром исследуется количественно и рассматривается как некий континуум различных состояний, который описывает определённую часть психических страданий пациента и часто сочетается с другими психиатрическими синдромами, которые описывают другие проблемные зоны (DSM 5th edn., 2013). Схожим образом соотношение между синдромами исследует трансдиагностический подход, сравнивающий и комбинирующий отдельные синдромы с целью обнаружения общих патогенетических механизмов. Поскольку в постинсультном периоде сплетение аффективных, психотических, органических симптомов наиболее высоко, трансдиагностические и дименсиональные подходы в исследовании постинсультной психической патологии наиболее применимы.

Мы использовали трансдиагностический подход при выделении клинических групп. При таком разделении пациентов мы руководствовались данными литературы о том, что и апатия, и депрессия, и астения характеризуются явлениями пове-

денческой пассивности. Поскольку разграничение этих состояний является сложной диагностической проблемой и не всегда возможно (а высокая частота одновременного присутствия синдромов отражает патогенетические связи между ними), мы выделили группу пациентов с изолированной апатией, а также группы с одновременным присутствием апатии и депрессии, апатии и астении, и с наличием всех трех синдромов.

Такое разграничение оказалось плодотворным, поскольку нам удалось обнаружить, что группы не идентичны по особенностям поражения мозга, факторам риска, данным анамнеза и клиническим свойствам апатии.

При сравнении групп выявлены следующие особенности:

У пациентов с изолированной апатией очаг локализовался в левом полушарии, наиболее часто в височных и лобных областях, очаг был чаще среднего размера, в отличие от пациентов из группы без психопатологических расстройств. Изолированная апатия часто была ассоциирована с нерегулярным приемом лекарственных средств.

У пациентов с апатией и депрессией очаг был чаще среднего размера. Кроме того, чаще отмечались психические заболевания в наследственном анамнезе, алкоголизм, явления слабодушия и утомляемости до инсульта.

Пациенты с одновременным присутствием апатии и астении были старше пациентов из группы сравнения, групп с изолированной апатией и с сочетанием апатии и депрессии.

У пациентов с одновременным наличием апатии, астении и депрессии очаг чаще локализовался в левом полушарии, у них чаще встречаются очаги в височной доле, чаще отмечался лейкоареоз, очаг был чаще среднего размера, чем в группе сравнения. Пациенты из этой группы старше пациентов из группы сравнения, групп с изолированной апатией и с сочетанием апатии и депрессии. Эти пациенты наиболее часто сообщали о депрессиях в прединсультном периоде. Уменьшение активности у этих пациентов не сопровождалось уменьшением внимания к своему здоровью: эти больные чаще (так же, как и пациенты с сочетанием апатии и депрессии), чем пациенты других групп регулярно принимали лекарственные препараты.

При оценке наличия в группах дополнительных симптомов апатии, не входящих в критерии Marin, выявлено, что представление о бесполезности реабилитации и негативизм значимо чаще встречаются во всех группах с психопатологией, чем в группе сравнения. Избегающие стратегии преодоления значимо чаще встречаются в группе с апатией и депрессией и в группе с сочетанной психопатологией, чем в группе сравнения.

Следует отметить, что все четыре группы отличались общими особенностями: большей исходной тяжестью инсульта и более тяжелой инвалидизацией по сравнению с пациентами из группы сравнения, эти различия сохранялись при последующем наблюдении.

Также для них (за исключением группы с сочетанием апатии и депрессии) было характерно когнитивное снижение: когнитивные жалобы в прединсультном периоде и более низкий балл MMSE в отдельные сроки.

Различались группы и по наличию критики к своему состоянию. Пациенты с изолированной апатией и пациенты с одновременным присутствием апатии и депрессии отличались отсутствием критического отношения. У пациентов со смешанной психопатологией чаще других отмечалась сохранность критики к своему состоянию.

Полученные данные позволяют показать закономерности, характерные для апатических, депрессивных расстройств и астении. Так, известно, что астения появляется у более пожилых пациентов [94], депрессия – у пациентов с большей наследственной отягощенностью и склонностью к психическим заболеваниям [22, 23], тогда как для других расстройств большее влияние может оказывать кумулятивное сосудистое поражение мозга [15, 23]. Руководствуясь тем, что в группе с тремя психопатологическими синдромами в отличие от группы с апатией и депрессией совсем другие факторы риска, можно предположить, чем депрессивное расстройство у пациентов этой группы может иметь другой характер (быть сосудистыми, ассоциированными с цереброваскулярной болезнью) [33]. Это частично подтверждается наличием лейкоареоза у этих больных, отсутствием наследственной отягощенности, а также присутствием депрессивных расстройств в доинсультном периоде (как отражение связи депрессии и цереброваскулярной болезни).

Интересно, что особенностью группы с сочетанием трех психопатологических синдромов является большая комплаентность к лекарственному лечению. Это может быть следствием депрессии (для таких состояний характерно не отсутствие интереса к своему здоровью, а наоборот повышенное внимание к нему). Но этот факт требует дополнительных подтверждений, поскольку в нашем исследовании не учитывалось, помогают ли родственники в организации приема лекарственных препаратов, и большая комплаентность может означать большее участие родственников в уходе за более возрастными и более тяжелыми пациентами. Кроме того, большая комплаентность может быть связана с тем, что именно эти пациенты чаще сохраняли критическое отношение к своему состоянию.

Отсутствие комплаентности в группе с изолированной апатией, по-видимому, является следствием недостаточного интереса пациента к своей судьбе и своему здоровью.

Тот факт, что пациенты всех групп с психопатологией отличаются более тяжелым инсультом, степенью инвалидизации и когнитивным дефицитом подчеркивает связь апатических расстройств с органическим поражением мозга.

Вторым аспектом работы являлось изучение структуры синдрома апатии, исследование специфичности симптомов-критериев апатии и ассоциированных с апатией синдромов.

Поведенческие изменения при апатии фиксировались наиболее часто (в 31%), но именно они были наименее специфичными, так как хорошо коррелировали с наличием депрессии и астении.

Симптомы когнитивного домена, присутствовали у 26% пациентов. При этом симптом данного домена - отсутствие интереса к своему здоровью – был более специфичным для апатии – корреляций этого нарушения с наличием депрессии и астении не отмечалось.

Эмоциональный домен был поражен реже (у 15% пациентов), и симптомы поражения этого домена было трудно разграничить от симптомов других психопатологических расстройств.

Также установлено, что характерным для апатии было наличие негативизма (раздражения при попытках активизации), поскольку корреляций этого состояния с наличием депрессии и астении не наблюдалось. Избегающие стратегии преодоления и представления о бесполезности реабилитации, напротив, были более характерны для депрессивных расстройств (они коррелировали с наличием депрессии и чаще наблюдались в группах с депрессивным синдромом), что подтверждает данные, известные в литературе [80, 135].

Установление симптомов, специфичных для органического расстройства личности (апатии) – отсутствие интереса к своему здоровью и негативизм – позволит совершенствовать диагностику апатии в практической работе мультидисциплинарной бригады.

Кроме того, мы оценили сроки возникновения и длительность апатии. Установлено, что апатия чаще всего развивается в остром периоде инсульта, реже всего – в позднем восстановительном периоде. По продолжительности чаще наблюдается длительная апатия.

Таким образом, задача диагностики апатии в данном исследовании решена с помощью применения новой методологии – «трансдиагностического» разграничения пациентов, в зависимости от присутствия апатии, депрессии и астении. При применении этого подхода была выявлена гетерогенность клинических групп по характеристикам поражения мозга, демографическим характеристикам, анамнестическим данным, особенностям поведения пациента в постинсультном периоде, критике к своему состоянию. Это показывает, что данный подход может быть полезным как в клинической практике, так и как новый клинический подход в дальнейших исследованиях.

Выявленная распространенность постинсультной апатии, её ассоциация с неблагоприятной динамикой функционального состояния нервной системы и низкой эффективностью реабилитационных мероприятий в целом, доказывает важность рутинной диагностики и лечения этого состояния в составе комплексного междисциплинарного подхода.

В когорте наблюдаемых больных частота развития апатии на протяжении первого года после перенесенного церебрального инсульта составляет 23%. Установлено, что апатия чаще всего развивается в остром периоде инсульта, реже всего – в позднем восстановительном периоде. По продолжительности чаще наблюдаются длительные апатии.

С помощью трансдиагностического подхода выделено несколько клинических групп пациентов: пациенты с изолированной апатией (13% пациентов с апатией), апатией и депрессией (19%), апатией и астенией (13%), одновременным присутствием всех трех синдромов (55%). Эти группы отличались по факторам риска возникновения, особенностям очага поражения, анамнестическим данным, а также по особенностям, ассоциированным с апатией синдромов.

Пациенты с одновременным присутствием апатии и астении, а также пациенты с одновременным присутствием всех трех синдромов статистически значимо старше пациентов из других групп; изолированная апатия, а также изолированная апатия и апатия в сочетании с двумя психопатологическими синдромами статистически значимо ассоциирована с большей исходной тяжестью инсульта и степенью инвалидизации, по сравнению с пациентами без психопатологии. Эти различия сохраняются и в динамике.

У пациентов группы с сочетанием апатии, депрессии и астении статистически значимо чаще наблюдается поражение левого полушария, особенно височных долей, а также чаще отмечается лейкоареоз по сравнению с группой пациентов без психопатологии. Поражение лобных долей более характерно для пациентов с изолированной апатией ($p = 0,44$ при сравнении с группой сравнения). Наличие очага средних размеров характерно для пациентов с изолированной апатией и пациентов с апатией и депрессией ($p = 0,02$).

Когнитивное снижение наиболее выражено в группах с изолированной апатией и с сочетанной психопатологией и статистически значимо отличается от группы пациентов без психопатологии. Пациенты с одновременным присутствием депрессии и апатии статистически значимо отличаются большей частотой психических заболеваний у родственников, наличием алкоголизма в анамнезе. Пациенты

с изолированной апатией и апатией в сочетании с астенией отличаются отсутствием критического отношения к наличию у них апатии ($p = 0,05$).

При анализе специфичности симптомов апатии было выявлено, что отсутствие интереса к своему здоровью и негативизм не коррелировали с наличием депрессии и астении и являлись специфичными для апатии. Выявлено, что приверженность фармакотерапии среди пациентов с изолированной апатией была самой низкой по сравнению с другими группами ($p = 0,038$).

ВЫВОДЫ

1. В когорте наблюдаемых больных частота развития апатии на протяжении первого года после перенесенного церебрального инсульта составляет 23%. Установлено, что апатия чаще всего развивается в остром периоде инсульта, реже всего – в позднем восстановительном периоде. По продолжительности чаще наблюдаются длительные апатии.

2. С помощью трансдиагностического подхода выделено несколько клинических групп пациентов: пациенты с изолированной апатией (13% пациентов с апатией), апатией и депрессией (19%), апатией и астенией (13%), одновременным присутствием всех трех синдромов (55%). Эти группы отличались по факторам риска возникновения, особенностям очага поражения, анамнестическим данным, а также по особенностям, ассоциированным с апатией синдромов.

3. Пациенты с одновременным присутствием апатии и астении, а также пациенты с одновременным присутствием всех трех синдромов статистически значимо старше пациентов из других групп; изолированная апатия, а также изолированная апатия и апатия в сочетании с двумя психопатологическими синдромами статистически значимо ассоциирована с большей исходной тяжестью инсульта и степенью инвалидизации, по сравнению с пациентами без психопатологии. Эти различия сохраняются и в динамике.

4. У пациентов группы с сочетанием апатии, депрессии и астении статистически значимо чаще наблюдается поражение левого полушария, особенно височных долей, а также чаще отмечается лейкоареоз по сравнению с группой пациентов без психопатологии. Поражение лобных долей более характерно для пациентов с изолированной апатией ($p = 0.44$ при сравнении с группой сравнения). Наличие очага средних размеров характерно для пациентов с изолированной апатией и пациентов с апатией и депрессией ($p = 0,02$).

5. Когнитивное снижение наиболее выражено в группах с изолированной апатией и с сочетанной психопатологией и статистически значимо отличается от группы пациентов без психопатологии. Пациенты с одновременным присутствием

депрессии и апатии статистически значимо отличаются большей частотой психических заболеваний у родственников, наличием алкоголизма в анамнезе. Пациенты с изолированной апатией и апатией в сочетании с астенией отличаются отсутствием критического отношения к наличию у них апатии ($p = 0,05$).

6. При анализе специфичности симптомов апатии было выявлено, что отсутствие интереса к своему здоровью и негативизм не коррелировали с наличием депрессии и астении и являлись специфичными для апатии. Выявлено, что приверженность фармакотерапии среди пациентов с изолированной апатией была самой низкой по сравнению с другими группами ($p = 0,038$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется выявлять апатию в постинсультном периоде, при этом целесообразно учитывать её коморбидность с другой психопатологией, в частности – депрессией и астенией.

2. Целесообразно учитывать наличие апатии после инсульта при планировании реабилитационных мероприятий.

3. При подозрении на апатию у пациента в постинсультном периоде целесообразно привлекать психиатров, психотерапевтов, психологов с целью коррекции психиатрических нарушений и повышения качества жизни пациента и процесса реабилитации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

БДГ – быстрые движения глаз

КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

КТ – компьютерная томография

МКБ – международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СМП – скорая медицинская помощь

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭЭГ – энцефалограмма

ADL – Activities of Daily Living (Индекс повседневной активности)

DAIR – Dementia Apathy Interview and Rating (Интервью и шкала апатии при деменции)

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам)

LARS – The Lille apathy rating scale (Лильская шкала апатии)

NIHSS – Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США

MFI – Multidimensional Fatigue Inventory (Многомерный инструмент для оценки усталости)

MMSE – Mini-Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова, А. С. Апатия в структуре психических и неврологических расстройств позднего возраста / А. С. Аведисова, А. Б. Гехт, К. В. Захарова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6. – С. 77–85.
2. Белова, А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А. Н. Белова. – М. : Практическая медицина, 2018. – С. 180–181, 273–277.
3. Боголепова, А. Н. Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями / А. Н. Боголепова, С. Г. Бурд, А. В. Лебедева, Е. А. Коваленко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 43–48.
4. Боголепова А. Н. Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии / А. Н. Боголепова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 18–23.
5. Вознесенская Т. Г. Синдром апатии / Т. Г. Вознесенская // Неврологический журнал. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 4–10.
6. Гехт, Е. И. Депрессия после инсульта: опыт применения ципрамила / Е. И. Гехт, А. Н. Боголепова, И. Б. Сорокина // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2002. – № 5. – С. 36–39.
7. Гусев, Е. И. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт / Е. И. Гусев, А. Б. Гехт, А. Н., Боголепова И. Б. Сорокина // Инсульт. – 2001. – № 3. – С. 28–31.
8. Гусев, Е. И. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2003. – № 8. – С. 4–9.
9. Гусев, Е. И. Проблема инсульта в РФ: время активных совместных действий / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 8.
10. Гусев, Е. И. Результаты 3-летнего катамнестического наблюдения за больными с ишемическим инсультом (по материалам Банка данных по инсульту) / Е. И. Гусев, Г. Шимригк, А. Хаас [и др.] // Неврол. журн. – 2002. – № 5. – С. 10–14.
11. Захаров, В. В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В. В. Захаров, Т. Г. Вознесенская. – М. : МЕД пресс, 2018. – Глава 2. – С. 146–152, 174–177.
12. Иванова, Г. Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития / Г. Е. Иванова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 13. – С. 9–13.
13. Калашникова, Л. А. Синдром Снеддона – артериопатия с преимущественным поражением мозга и кожи в виде ливедо : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Калашникова Людмила Андреевна. – Москва, 1990.

14. Кутлубаев, М. А. Постинсультная усталость / М. А. Кутлубаев, Л. Р. Ахмадеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – С. 60–66.
15. Кутлубаев, М. А. Симптомы патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов после церебрального инсульта / М. А. Кутлубаев, Л. Р. Ахмадеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 16–21.
16. Кутлубаев, М. А. Постинсультная апатия // М. А. Кутлубаев, Л. Р. Ахмадеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 112. – С. 99–102.
17. Мартынов, М. Ю. Цитопротективная и нейротрофическая терапия при церебральном инсульте / М. Ю. Мартынов, А. Н. Ясаманова, И. А. Щукин [и др.] // Клиницист. – 2013. – № 1 (7). – С. 14–20.
18. Назаров, О. С. Влияние различных видов постинсультной депрессии на восстановление нарушенных функций у больных, перенесших церебральный инсульт : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Назаров Олег Станиславович. – Москва, 2008. – 186 с.
19. Нодель, М. Р. Апатия при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель, Н. Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 9–15.
20. Петрова, Е. А. Аффективные расстройства у больных с церебральным инсультом : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 / Петрова Елизавета Алексеевна. – Москва, 2012. – 275 с.
21. Петрова, Е. А. Клинические особенности постинсультной апатии / Е. А. Петрова, Е. В. Понежевская, М. А. Савина, В. И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – № 12 (112). – С. 15–20.
22. Савина, М. А. Постинсультные депрессии : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Савина Мария Александровна. – Москва, 2006. – 189 с.
23. Савина, М. А. Постинсультные психические нарушения: клинико-статистические, клинические, клинико-патогенетические, прогностические аспекты : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.06 / Савина Мария Александровна. – Москва, 2016. – 420 с.
24. Савина, М. А. Депрессии в постинсультном периоде: факторы риска и подходы к терапии / М. А. Савина // Ремедиум Приволжье. – 2019. – № 8 (176).
25. Савина, М. А. Постинсультная апатия / М. А. Савина // Психическое здоровье. – 2021. – № 3. – С. 53–73.
26. Скворцова, В. И. Патогенез и новые лечебные технологии при мозговых инсультах / В. И. Скворцова // Конгресс «Актуальные вопросы неврологии», Санкт-Петербург, 16–17 декабря 2005 г.
27. Скворцова, В. И. Основы ранней реабилитации больных с острым нарушением мозгового кровообращения / В. И. Скворцова. – М. : Литтерра, 2006. – 104 с.
28. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : Федеральный закон от

21.11.2011 № 323-ФЗ.

29. Шаклунова, Н. В. Клинические и патогенетические особенности развития тревожно-депрессивных расстройств у больных с церебральным инсультом : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 / Шаклунова Наталия Владимировна. – Москва, 2013. – 180 с.

30. Шмонин, А. А. Биопсихосоциальная модель пациента с инсультом: роль факторов среды в реабилитации / А. А. Шмонин, М. Н. Мальцева, Е. В. Мельникова, Г. Е. Иванова // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18, № 2-1. – С. 14–19.

31. Aarsland, D. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease / D. Aarsland, J. L. Cummings, J. P. Larsen // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 16. – P. 184–191.

32. Aharon-Peretz, J. Behavioral differences between white matter lacunar dementia and Alzheimer's disease: a comparison on the Neuropsychiatric Inventory / J. Aharon-Peretz, D. Kliot, R. Tomer // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2000. – Vol. 11. – P. 294–298.

33. Alexopoulos, G. S. Clinically defined vascular depression / G. S. Alexopoulos, B. S. Meyers, R. C. Young [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 1997 Apr. – Vol. 154, No. 4. – P. 562–565.

34. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 5th edn. – Washington, DC : American Psychiatric Association, 2013.

35. Andersson, S. Emotional activation during therapeutic interaction in traumatic brain injury: effect of apathy, self-awareness and implications for rehabilitation / S. Andersson, P. M. Gundersen, A. Finset // *Brain Inj.* – 1999. – Vol. 13. – P. 393–404.

36. Andersson, S. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity / S. Andersson, J. M. Krogstad, A. Finset // *Psychol. Med.* – 1999. – Vol. 29. – P. 447–456.

37. Ando, T. Effects of nefiracetam on the levels of brain-derived neurotrophic factor and synapsin I mRNA and protein in the hippocampus of microsphere-embolized rats / T. Ando, N. Takagi, K. Takagi, [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005 Jan 10. – Vol. 1–3 (507). – P. 49–56.

38. Andreasen, N. C. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability / N. C. Andreasen // *Arch Gen Psychiatry*. – 1982 Jul. – Vol. 7 (39). – P. 784–788.

39. Angelelli, P. Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study / P. Angelelli, S. Paolucci, U. Bivona [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004 Jul. – Vol. 1 (110). – P. 55–63.

40. Angeleri, F. The influence of depression, social activity, and family stress on functional outcome after stroke / F. Angeleri, V. A. Angeleri, N. Foschi, [et al.] // *Stroke*. – 1993 Oct. – Vol. 24(10). – P. 1478–1483.

41. Astrom, M. Psychosocial function and life satisfaction after stroke / M. Astrom, K. Asplund,

T. Astrom // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23. – P. 527–531.

42. Baker, J. T. Functional connectomics of affective and psychotic pathology / J. T. Baker, D. G. Dillon, L. M. Patrick [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2019 Apr 30. – Vol. 18 (116). – P. 9050–9059.

43. Barbier, D. La dépression du sujet âgé. Aspects cliniques = Depression in the elderly. Clinical aspects / D. Barbier // *Presse Med.* – 2001 Feb 24. – Vol. 7 (30). – P. 339–340. [In French].

44. Barkus, E. Transdiagnostic Perspective on Social Anhedonia / E. Barkus, J. C. Badcock // *Front Psychiatry*. – 2019 Apr 24. – Vol. 10. – Article 216.

45. Barnhart, W. G. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review / W. G. Barnhart, E. N. Makela, M. J. Latocha // *J. Psychiatry Proc.* – 2004. – Vol. 10. – P. 196–199.

46. Barrash, J. Acquired personality disturbances associated with bilateral damage to ventromedial prefrontal region / J. Barrash, D. Tranel, S. W. Anderson // *Dev. Neuropsychol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 355–338.

47. Bartoli, F. Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis / F. Bartoli, N. Lillia, A. Lax [et al.] // *Stroke Res. Treat.* – 2013. – Article ID 862978.

48. Benejam, B. Quality of life and neurobehavioral changes in survivors of malignant middle cerebral artery infarction / B. Benejam, J. Sahuquillo, M. A. Poca [et al.] // *J. Neurol.* – 2009 Jul. – Vol. 7 (256). – P. 1126–1133.

49. Benoit, M. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: relation between apathy and regional cerebral perfusion / M. Benoit, I. Dygai, O. Migneco [et al.] // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 1999. – Vol. 10. – P. 511–517.

50. Bhatia, K. P. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man / K. P. Bhatia, C. D. Marsden // *Brain*. – 1994 Aug. – Vol. 117 (Pt 4). – P. 859–876.

51. Bogdan, A. Pharmacologic Approaches for the Management of Apathy in Neurodegenerative Disorders / A. Bogdan, V. Manera, A. Koenig, R. David // *Front Pharmacol.* – 2020 Jan 23. – Vol. 10. – Article 1581.

52. Brodaty, H. Do people become more apathetic as they grow older? A longitudinal study in healthy individuals / H. Brodaty, A. A. Altendorf, P. Sachdev // *Int. Psychogeriatr.* – 2010. May. – Vol. 22, No. 3. – P. 426–436.

53. Brodaty, H. Frequency and clinical, neuropsychological and neuroimaging correlates of apathy following stroke – the Sydney Stroke Study / H. Brodaty, P. S., Sachdev A. Withall [et al.] // *Psychol. Med.* – 2005 Dec. – Vol. 35, No. 12. – P. 1707–1716.

54. Brodaty, H. Meta-analysis on nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia / H. Brodaty, C. Arasaratnam // *Am. J. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 169, No. 9. – P. 946–953.

55. Brown, D. S. Clinical and demographic correlates of apathy in Parkinson's disease / D. S. Brown, M. J. Barrett, J. L. Flanigan, S. A. Sperling // *J. Neurol.* – 2019. Feb. – Vol. 266, No. 2. – P. 507–514.
56. Caeiro, L. Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis / L. Caeiro., J. M. Ferro, J. Costa // *Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 35, No. 1. – P. 23–39.
57. Caeiro, L. Apathy in acute stroke patients / L. Caeiro, J. M. Ferro, M. L. Figueira // *Eur. J. Neurol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1468–1331.
58. Cameron, J. I. Stroke survivors' behavioral and psychological symptoms are associated with informal caregivers' experiences of depression / J. I. Cameron, A. M. Cheung, D. L. Streiner [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2006. Feb. – Vol. 87, No. 2. – P. 177–183.
59. Carnes-Vendrell, A. Depression and Apathy After Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Prevalence, Evolution, and Predictors / A. Carnes-Vendrell, J. Deus, J. Molina-Seguin [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019 Nov 7. – Vol. 9. – Article 16248.
60. Carota, A. A prospective study of predictors of poststroke depression / A. Carota, A. Berney, S. Aybek [et al.] // *Neurology.* – 2005 Feb 8. – Vol. 64, No. 3. – P. 428–433.
61. Carrera, E. The thalamus and behavior: effects of anatomically distinct strokes / E. Carrera, J. Bogousslavsky // *Neurology.* – 2006 Jun 27. – Vol. 66, No. 12. – P. 1817–1823.
62. Cerejeira, J. Behavioral and psychological symptoms of dementia / J. Cerejeira, L. Lagarto, E. B. Mukaetova-Ladinska // *Front Neurol.* – 2012. – Vol. 3. – Article 73.
63. Chen, L. C-Reactive Protein Can Be an Early Predictor of Poststroke Apathy in Acute Ischemic Stroke Patients / L. Chen, S. Xiong, Y. Liu [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2018 Jul. – Vol. 27, No. 7. – P. 1861–1869.
64. Chen, L. Comparison of motor relearning program versus Bobath approach for prevention of poststroke apathy: a randomized controlled trial / L. Chen, S. Xiong, Y. Liu [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2019. Mar. – Vol. 28, No. 3. – P. 655–664.
65. Clarke, D. E. Apathy in dementia: clinical and sociodemographic correlates / D. E. Clarke, R. van Reekum, M. Simard [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2008. Summer. – Vol. 20, No. 3. – P. 337–347.
66. Cummings, J. L. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia / J. L. Cummings, M. Mega, K. Gray [et al.] // *Neurology.* – 1994. Dec. – Vol. 44, No. 12. – P. 2308–2314.
67. Daffner, K. R. Pathophysiology underlying diminished attention to novel events in patients with early AD / K. R. Daffner, D. M. Rentz, L. F. Scinto [et al.] // *Neurology.* – 2001. May 22. – Vol. 56, No. 10. – P. 1377–1383.
68. Del Ser, T. Dementia with lewy bodies: findings from an international multicentre study / T.

Del Ser, I. McKeith, R. Anand [et al.] // *Int. J. Geriatr Psychiatry*. – 2000. Nov. – Vol. 15, No. 11. – P. 1034–1045.

69. Demirtas-Tatlidede, A. Akinetic mutism without a structural prefrontal lesion / A. Demirtas-Tatlidede, S. Z. Bahar, H. Gurvit // *Cogn. Behav. Neurol.* – 2013. Jun. – Vol. 26, No. 2. – P. 59–62.

70. den Brok, M. G. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis / M. G. den Brok, J. W. van Dalen, W. A. van Gool [et al.] // *Mov. Disord.* – 2015. May. – Vol. 30, No. 6. – P. 759–769.

71. Doody, R. S. Positive and negative neuropsychiatric features in Alzheimer's disease / R. S. Doody, P. Massman, R. Mahurin, S. Law // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1995. – Vol. 7, No. 1. – P. 54–60.

72. Douven, E. Imaging Markers of Post-Stroke Depression and Apathy: a Systematic Review and Meta-Analysis / E. Douven, S. Köhler, M. M. F. Rodriguez [et al.] // *Neuropsychol. Rev.* – 2017. – Vol. 27, No. 3. – P. 202–219.

73. Douven, E. Baseline Vascular Cognitive Impairment Predicts the Course of Apathetic Symptoms After Stroke: The CASPER Study / E. Douven, J. Staals, W. M. Freeze [et al.] // *Am. J. Geriatr Psychiatry*. – 2018 Mar. – Vol. 26, No. 3. – P. 291–300.

74. Douven, E. Imaging markers associated with the development of post-stroke depression and apathy: Results of the Cognition and Affect after Stroke – a Prospective Evaluation of Risks study / E. Douven, J. Staals, W. M. Freeze [et al.] // *Eur. Stroke J.* – 2020 Mar. – Vol. 5, No. 1. – P. 78–84.

75. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) in Europe. Chapter 4. History of the specialty: where PRM comes from // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* – 2018 Apr. – Vol. 54, No. 2. – P. 186–197.

76. Fairburn, C. G. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment / C. G. Fairburn, Z. Cooper, R. Shafran. – DOI 10.1016/s0005-7967(02)00088-8 // *Behav. Res. Ther.* – 2003 May. – Vol. 41, No. 5. – P. 509–528.

77. Ferrero-Arias, J. The efficacy of nonpharmacological treatment for dementia-related apathy / J. Ferrero-Arias, M. Goñi-Imízcoz, J. González-Bernal [et al.] // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 2011. Jul–Sep. – Vol. 25, No. 3. – P. 213–219.

78. Ferro, J. M. Poststroke emotional and behavior impairment: a narrative review / J. M. Ferro, L. Caeiro, C. Santos // *Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 197–203.

79. Filley, C. M. Neurobehavioral presentations of brain neoplasm / C. M. Filley, B. K. Kleinschmidt-DeMasters // *West J. Med.* – 1995. – Vol. 163. – P. 19–25.

80. Finset, A. Coping strategies in patients with acquired brain injury: relationships between coping, apathy, depression and lesion location / A. Finset, S. Andersson // *Brain Inj.* – 2000. – Vol. 14. – P. 887–905.

81. Fishman, K. N. Apathy, not depressive symptoms, as a predictor of semantic and phonemic fluency task performance in stroke and transient ischemic attack / K. N. Fishman, A. R. Ashbaugh, K. L. Lanctôt [et al.] // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 2018. – Vol. 40, No. 5. – P. 449–461.
82. Fishman, K. N. The Role of Apathy and Depression on Verbal Learning and Memory Performance After Stroke / N. Fishman, A. R. Ashbaugh, K. L. Lanctôt [et al.] // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2019 May 1. – Vol. 34, No. 3. – P. 327–336.
83. Fuller, T. Shared Genetics of Psychiatric Disorders / T. Fuller, V. Reus. – DOI 10.12688/f1000research.18130.1 // *F1000Res.* – 2019. Sep 12. – Vol. 8. – Article AF1000 Faculty Rev-1626.
84. Fusar-Poli, P. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review / P. Fusar-Poli, M. Solmi, N. Brondino [et al.]. – DOI 10.1002/wps.20631 // *World Psychiatry.* – 2019. Jun. – Vol. 18, No. 2. – P. 192–207.
85. Galynker, I. Methylphenidate treatment of negative symptoms in patients with dementia / I. Galynker, C. Ieronimo, C. Miner [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1997. – Vol. 9, No. 2. – P. 231–239.
86. Ghika-Schmid, F. The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: a prospective study of 12 cases / F. Ghika-Schmid, J. Bogousslavsky // *Ann. Neurol.* – 2000. Aug. – Vol. 48, No. 2. – P. 220–227.
87. Glodzik-Sobanska, L. Reduced prefrontal N-acetylaspartate in stroke patients with apathy / L. Glodzik-Sobanska, A. Slowik, A. Kieltyka [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2005. Nov 15. – Vol. 238, No. 1-2. – P. 19–24.
88. Godefroy, O. Novel decision making in patients with prefrontal or posterior brain damage / O. Godefroy, M. Rousseaux // *Neurology.* – 1997. – Vol. 49. – P. 695–701.
89. Goldfine, A. M. Quantifying Poststroke Apathy With Actimeters / A. M. Goldfine, B. Dehbandi, J. M. Kennedy [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 28, No. 3. – P. 199–204.
90. Grace, J. Frontal systems behavior scale. Professional manual / J. Grace, P. F. Malloy. – Lutz, FL : Psychological Assessment Resources, 2001.
91. Hackett, M. L. Neuropsychiatric outcomes of stroke / M. L. Hackett, S. Köhler, J. T. O'Brien, G. E. Mead // *Lancet Neurol.* – 2014 May. – Vol. 13, No. 5. – P. 525–534.
92. Hama, S. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia / S. Hama, H. Yamashita, M. Shigenobu [et al.] // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2007 Apr. – Vol. 257, No. 3. – P. 149–152.
93. Harris, A. L. Post-stroke apathy and hypersomnia lead to worse outcomes from acute rehabilitation / A. L. Harris, J. Elder, N. D Schiff. [et al.] // *Transl. Stroke Res.* – 2014. Apr. – Vol. 5, No. 2. –

P. 292–300.

94. Hinkle, J. L. American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing and Stroke Council. Poststroke Fatigue: Emerging Evidence and Approaches to Management: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / J. L. Hinkle, K. J. Becker, J. S. Kim [et al.] // *Stroke*. – 2017. Jul. – Vol. 48, No. 7. – P. e159–e170.

95. Hoffmann, M. The impact of stroke on emotional intelligence / M. Hoffmann, L. B. Cases, B. Hoffmann, R. Chen. – DOI 10.1186/1471-2377-10-103 // *BMC Neurol*. – 2010. – Vol. 10. – P. 103.

96. Hoffmann, M. Etiology of frontal network syndromes in isolated subtentorial stroke / M. Hoffmann, L. B. Cases // *Behav. Neurol*. – 2008. – Vol. 20, No. 3. – P. 101–105.

97. Hollocks, M. J. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes / M. J. Hollocks, A. J. Lawrence, R. L. Brookes [et al.] // *Brain*. – 2015. Dec. – Vol. 138, Pt 12. – P. 3803–3815.

98. Hulme, C. Non-pharmacological approaches for dementia that informal carers might try or access: a systematic review / C. Hulme, J. Wright, T. Crocker // *Int. Geriatr. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 25, No. 7. – P. 756–763.

99. Husain, M. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach / M. Husain, J. P. Roiser // *Nat. Rev. Neurosci*. – 2018. Aug. – Vol. 19, No. 8. – P. 470–484.

100. Hussain, M. A. Apathy is associated with poorer abstinence self-efficacy in individuals with methamphetamine dependence / M. A. Hussain, J. E. Iudicello, E. E. Morgan [et al.] ; the TMARC Group // *Addict. Behav. Rep*. – 2021.

101. Inwood, B. Ethics and human action in early stoicism / B. Inwood. – Oxford : Clarendon Press, 1985.

102. Ishii, S. Apathy: a common psychiatric syndrome in the elderly / S. Ishii, N. Weintraub, J. R. Mervis // *J. Am. Med. Dir. Assoc*. – 2009. – Vol. 10, No. 6. – P. 381–393.

103. Jin, J. Nefiracetam improves the impairment of local cerebral blood flow and glucose utilization after chronic focal cerebral ischemia in rats / J. Jin, S. Watabe, T. Yamamoto // *Pharmacology*. – 2002. – Vol. 64. – P. 119–125.

104. Jorge, R. E. Apathy following stroke / R. E. Jorge, S. E. Starkstein, R. G. Robinson // *Can J. Psychiatry*. – 2010. Jun. – Vol. 55, No. 6. – P. 350–354.

105. Jouvent, E. Apathy is related to cortex morphology in CADASIL: A sulcal-based morphometry study / E. Jouvent, S. Reyes, J. F. Mangin [et al.] // *Neurology*. – 2011. Apr 26. – Vol. 76, No. 17. – P. 1472–1477.

106. Kang, S. Y. Anterior cerebral artery infarction: stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients / S. Y. Kang, J. S. Kim // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70. – P. 2386–2393.

107. Kant, R. Prevalence of apathy following head injury / R. Kant, J. D. Duffy, A. Pivovarnik //

Brain Inj. – 1998. – Vol. 12. – P. 87–92.

108. Kaufer, D. I. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale / D. I. Kaufer, J. L. Cummings, D. Christine [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 1998 Feb. – Vol. 46, No. 2. – P. 210–215.

109. Kennedy, J. M. Natural history of poststroke apathy during acute rehabilitation / J. M. Kennedy, D. A. Granato, A. M. Goldfine // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2015. – Vol. 27, No. 4. – P. 333–338.

110. Kim, J. S. Post-stroke Mood and Emotional Disturbances: Pharmacological Therapy Based on Mechanisms / J. S. Kim // J. Stroke. – 2016. Sep. – Vol. 18, No. 3. – P. 244–255.

111. Kitano, Y. Effects of Nefiracetam, a novel pyrrolidone-type nootropic agent, on the amygdala-kindled seizures in rats / Y. Kitano, C. Komiyama, M. Makino [et al.] // Epilepsia. – 2005 Oct. – Vol. 46, No. 10. – P. 1561–1568.

112. Kraepelin, E. Dementia praecox and paraphrenia / E. Kraepelin. – Edinburgh : ES Livingstone, 1919.

113. Kraus, M. F. Effect of amantadine hydrochloride on symptoms of frontal lobe dysfunction in brain injury: case studies and review / M. F. Kraus, P. M. Maki // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 1997. – Vol. 9. – P. 222–230.

114. Kumral, E. Bilateral thalamic infarction: Clinical, etiological and MRI correlates / E. Kumral, D. Evyapan, K. Balkir, S. Kutluhan // Acta Neurol. Scand. – 2001. Jan. – Vol. 103, No. 1. – P. 35–42.

115. Kuzis, G. Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia / G. Kuzis, L. Sabe, C. Tiberti [et al.] // Neurology. – 1999 Apr 22. – Vol. 52, No. 7. – P. 1403–1407.

116. Landes, A. M. Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease / A. M. Landes, S. D. Sperry, M. E. Strauss // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2005. – Vol. 17, No. 3. – P. 342–349.

117. Lane-Brown, A. T. Apathy after acquired brain impairment: a systematic review of non-pharmacological interventions / A. T. Lane-Brown, R. L. Tate // Neuropsychol. Rehabil. – 2009. Aug. – Vol. 19, No. 4. – P. 481–516.

118. Lavretsky, H. Clinical and neuroradiologic features associated with chronicity in late-life depression / H. Lavretsky, I. M. Lesser, M. Wohl, B. L. Miller // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 1999. Fall. – Vol. 7, No. 4. – P. 309–316.

119. Le Heron, C. The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour / C. Le Heron, M. A. J. Apps, M. Husain // Neuropsychologia. – 2018 Sep. – Vol. 118, Pt B. – P. 54–67.

120. Levy, M. L. Apathy is not depression / M. L. Levy, J. L. Cummings, L. A. Fairbanks [et al.] // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 1998. – Vol. 10, No. 3. – P. 314–319.

121. Levy, R. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits / R. Levy, B. Dubois // *Cereb. Cortex.* – 2006. – Vol. 16. – P. 916–28.
122. Litvan, I. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration / I. Litvan, J. L. Cummings, M. S. Mega // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 65. – P. 717–721.
123. Lopez, O. L. Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer's disease / O. L. Lopez, S. Zivkovic, G. Smith [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2001. Winter. – Vol. 13, No. 1. – P. 56–60.
124. Mansell, W. Transdiagnostic psychiatry goes above and beyond classification / W. Mansell. – DOI 10.1002/wps.20680 // *World Psychiatry.* – 2019 Oct. – Vol. 18, No. 3. – P. 360–361.
125. Marin, R. S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale / R. S. Marin, R. C. Biedrzycki, S. Firinciogullar // *Psychiatry Res.* – 1991. – Vol. 38. – P. 143–162.
126. Marin, R. S. The sources of convergence between measures of apathy and depression / R. S. Marin, S. Firinciogullari, R. C. Biedrzycki // *J. Affect Disord.* – 1993. – Vol. 28, No. 1. – P. 7–14.
127. Marin, R. S. Disorders of diminished motivation / R. S. Marin, P. A. Wilkosz // *J. Head Trauma Rehabil.* – 2005 Jul-Aug. – Vol. 20, No. 4. – P. 377–388.
128. Marin, R. S. Differential diagnosis and classification of apathy / R. S. Marin // *Am. J. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 147. – P. 22–30.
129. Marin, R. S. Apathy: a neuropsychiatric syndrome / R. S. Marin // *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 1991. – Vol. 3. – P. 243–254.
130. Marsh, N. V. Caregiver burden at 1 year following severe traumatic brain injury / N. V. Marsh, D. A. Kersel, J. H. Havill, J. W. Sleight // *Brain Inj.* – 1998. Dec. – Vol. 12, No. 12. – P. 1045–1059.
131. Mauri, M. The utility of NIRS technology for exploring emotional processing in children / M. Mauri, A. Crippa, A. Bacchetta [et al.]. – DOI 10.1016/j.jad.2020.06.004 // *J. Affect Disord.* – 2020 Sep 1. – Vol. 274. – P. 819–824.
132. Mayo, N. E. Getting on with the rest of your life following stroke: a randomized trial of a complex intervention aimed at enhancing life participation post stroke / N. E. Mayo, S. Anderson, R. Barclay [et al.] // *Clin. Rehabil.* – 2015. – Vol. 29, No. 12. – P. 1198–1211.
133. Mayo, N. E. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke / N. E. Mayo, L. K. Fellows, S. C. Scott [et al.] // *Stroke.* – 2009 Oct. – Vol. 40, No. 10. – P. 3299–3307.
134. McGilchrist, I. Thalamo-frontal psychosis / I. McGilchrist, L. H. Goldstein, D. Jadresic, P. Fenwick // *Br. J. Psychiatry.* – 1993 Jul. – Vol. 163. – P. 113–115.
135. McIntyre, A. Coping strategies and personality traits among individuals with brain injury and depressive symptoms / A. McIntyre, S. Mehta, S. Janzen [et al.] // *NeuroRehabilitation.* – 2020. – Vol. 47, No. 1. – P. 25–34.

136. McTeague, L. M. Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness / L. M. McTeague, M. S. Goodkind, A. Etkin. – DOI 10.1016/j.jpsychires.2016.08.001 // *J. Psychiatr. Res.* – 2016. Dec. – Vol. 83. – P. 37–46.
137. McTeague, L. M. Identification of Common Neural Circuit Disruptions in Emotional Processing Across Psychiatric Disorders / L. M. McTeague, B. M. Rosenberg, J. W. Lopez [et al.]. – DOI 10.1176/appi.ajp.2019.18111271 // *Am. J. Psychiatry.* – 2020 May 1. – Vol. 177, No. 5. – P. 411–421.
138. Mikami, K. Prevention of poststroke apathy using escitalopram or problem-solving therapy / K. Mikami, R. E. Jorge, D. J. Moser [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 21, No. 9. – P. 855–862.
139. Mitelman, S. A. Transdiagnostic neuroimaging in psychiatry: A review / S. A. Mitelman. – DOI 10.1016/j.psychres.2019.01.026 // *Psychiatry Res.* – 2019 Jul. – Vol. 277. – P. 23–38.
140. Mok, V. C. Executive dysfunction and left frontal white matter hyperintensities are correlated with neuropsychiatric symptoms in stroke patients with confluent white matter hyperintensities / V. C. Mok, A. Wong, K. Wong [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2010. – Vol. 30. – P. 254–260.
141. Montoya-Murillo, G. The impact of apathy on cognitive performance in the elderly / G. Montoya-Murillo, N. Ibarretxe-Bilbao, J. Peña, N. Ojeda // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2019. May. – Vol. 34, No. 5. – P. 657–665.
142. Moretti, R. Neural Correlates for Apathy: Frontal-Prefrontal and Parietal Cortical-Subcortical Circuits / R. Moretti, R. Signori // *Front Aging Neurosci.* – 2016. – Vol. 8. – Article 289.
143. Moriguchi, S. Potentiation of N-methyl-D-aspartate-induced currents by the nootropic drug nefiracetam in rat cortical neurons / S. Moriguchi, W. Marszalec, X. Zhao [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. Oct. – Vol. 307, No. 1. – P. 160–167.
144. Mortby, M. E. Apathy: a separate syndrome from depression in dementia? A critical review / M. E. Mortby, A. Maercker, S. Forstmeier. – DOI 10.3275/8105. // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2012. Aug. – Vol. 24, No. 4. – P. 305–316.
145. Narahashi, T. Mechanisms of action of cognitive enhancers on neuroreceptors / T. Narahashi, S. Moriguchi, X. Zhao [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2004. Nov. – Vol. 27, No. 11. – P. 1701–1706.
146. Nishio, Y. Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction / Y. Nishio, M. Hashimoto, K. Ishii, E. Mori // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 82. – P. 1195–1200.
147. Nobis, L. Apathy in Alzheimer's disease / L. Nobis, M. Husain // *Curr. Opin. Behav. Sci.* – 2018. Aug. – Vol. 22. – P. 7–13.
148. Okada, K. Poststroke apathy and regional cerebral blood flow / K. Okada, S. Kobayashi, S. Yamagata [et al.] // *Stroke.* – 1997. Dec. – Vol. 28, No. 12. – P. 2437–2441.
149. Onoda, K. Post-stroke apathy and hypoperfusion in basal ganglia: SPECT study / K. Onoda,

Y. Kuroda, Y. Yamamoto [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 31, No. 1. – P. 6–11.

150. Paradiso, S. Frontal lobe syndrome reassessed: comparison of patients with lateral or medial frontal brain damage / S. Paradiso, E. Chemerinski, K. M. Yazici [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1999 Nov. – Vol. 67, No. 5. – P. 664–667.

151. Partington, J. E. Partington's Pathway Test / J. E. Partington // *The Psychological Service Center. Bulletin.* – 1949. – Vol. 1. – P. 9–20.

152. Paulsen, J. S. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease / J. S. Paulsen, R. E. Ready, J. M. Hamilton [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2001 Sep. – Vol. 71, No. 3. – P. 310–4.

153. Perren, F. The syndrome of combined polar and paramedian thalamic infarction / F. Perren, S. Clarke, J. Bogousslavsky // *Arch. Neurol.* – 2005 Aug. – Vol. 62, No. 8. – P. 1212–1216.

154. Qi, S. IMAGEN Consortium. Reward Processing in Novelty Seekers: A Transdiagnostic Psychiatric Imaging Biomarker / S. Qi, G. Schumann, J. Bustillo [et al.]. – DOI 10.1016/j.biopsych.2021.01.011 // *Biol. Psychiatry.* – 2021 Oct 15. – Vol. 90, No. 8. – P. 529–539.

155. Rabkin, J. G. Relationships among apathy, depression, and cognitive impairment in HIV/AIDS / J. G. Rabkin, S. J. Ferrando, F. van Gorp [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2000. Vol. 12, No. 4. – P. 451–457.

156. Racine, S. E. Voluntary emotion regulation in anorexia nervosa: A preliminary emotion-modulated startle investigation / S. E. Racine, K. T. Forbush, J. E. Wildes [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpsychires.2016.02.014 // *J. Psychiatr. Res.* – 2016 Jun. – Vol. 77. – P. 1–7.

157. Reichman, W. E. Negative symptoms in Alzheimer's disease / W. E. Reichman, A. C. Coyne, S. Amirneni [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. Mar. – Vol. 153, No. 3. – P. 424–426.

158. Resnick, B. Use of the Apathy Evaluation Scale as a measure of motivation in elderly people / B. Resnick, S. I. Zimmerman, J. Magaziner, A. Adelman // *Rehabil. Nurs.* – 1998. – Vol. 23, No. 3. – P. 141–147.

159. Robert, P. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders / P. Robert, C. U. Onyike, A. F. Leentjens [et al.] // *Eur. Psychiatry.* – 2009. Mar. – Vol. 24, No. 2. – P. 98–104.

160. Robert, P. H. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment / P. H. Robert, S. Clairet, M. Benoit [et al.] // *Int. J. Geriatr Psychiatry.* – 2002. Dec. – Vol. 17, No. 12. – P. 1099–1105.

161. Robinson, R. G. Double-blind randomized treatment of poststroke depression using nefiracetam / R. G. Robinson, R. E. Jorge, K. Clarence-Smith // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2008. Spring. – Vol. 20, No. 2. – P. 178–184.

162. Robinson, R. G. Neuropsychiatric consequences of stroke / R. G. Robinson // *Annu. Rev. Med.* – 1997. – Vol. 48. – P. 217–229.

163. Sagen, U. Screening for anxiety and depression after stroke: comparison of the hospital anxiety and depression scale and the Montgomery and Asberg depression rating scale / U. Sagen, T. G. Vik, T. Moum [et al.] // *J. Psychosom. Res.* – 2009. Oct. – Vol. 67, No. 4. – P. 325–332.
164. Sagnier, S. The Influence of Stroke Location on Cognitive and Mood Impairment. A Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping Study / S. Sagnier, F. Munsch, A. Bigourdan [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2019 May. – Vol. 28, No. 5. – P. 1236–1242.
165. Sansone, R. A. SSRI-Induced Indifference / R. A. Sansone, L. A. Sansone // *Psychiatry (Edgmont)*. – 2010. Oct. – Vol. 7, No. 10. – P. 14–8.
166. Santa, N. Apathy and functional recovery following first-ever stroke / N. Santa, H. Sugimori, K. Kusuda [et al.] // *Int. J. Rehabil. Res.* – 2008 Dec. – Vol. 31, No. 4. – P. 321–326.
167. Sepehry, A. A. Pharmacological Therapy for Apathy in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. A. Sepehry, M. Sarai, G. R. Hsiung // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2017. May. – Vol. 44, No. 3. – P. 267–275.
168. Sims A. Symptoms in the mind / A. Sims. – London : Saunders, 2003.
169. Smets, E. M. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E. M. Smets, B. Garssen, B. Bonke, J. C. De Haes // *J. Psychosom. Res.* – 1995. Apr. – Vol. 39, No. 3. – P. 315–325.
170. Sockeel, P. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease / P. Sockeel, K. Dujardin, D. Devos [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2006 May. – Vol. 77, No. 5. – P. 579–584.
171. Starkstein, S. E. Anosognosia is a significant predictor of apathy in Alzheimer's disease / S. E. Starkstein, S. Brockman, D. Bruce, G. Petracca // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2010. – Vol. 22, No. 4. – P. 378–383.
172. Starkstein, S.E. Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Efficacy Study of Nefiracetam to Treat Poststroke Apathy / S.E. Starkstein, S. Brockman, K.K. Hatch [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2016. – Vol. 25(5). – P. 1119–1127.
173. Starkstein, S. E. Apathy following cerebrovascular lesions / S. E. Starkstein, J. P. Fedoroff, T. R. Price [et al.] // *Stroke.* – 1993. Nov. – Vol. 24, No. 11. – P. 1625–1630.
174. Starkstein, S. E. The nosological position of apathy in clinical practice / S. E. Starkstein, A. F. G. Leentjens // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 79, No. 10. – P. 1088–1092.
175. Starkstein, S. E. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease / S. E. Starkstein, H. S. Mayberg, T. J. Preziosi [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 1992. Spring. – Vol. 4, No. 2. – P. 134–139.
176. Starkstein, S. E. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease / S. E. Starkstein, G. Petracca, E. Chemerinski, J. Kremer // *Am. J. Psychiatry.* – 2001 Jun. – Vol. 158, No. 6. – P. 872–877.

177. Starkstein, S. E. Apathy and withdrawal / S. E. Starkstein // *Int. Psychogeriatr.* – 2000. Supplement 1. – Vol. 12. – P. 135–138.
178. Strauss, G. P. A Transdiagnostic Review of Negative Symptom Phenomenology and Etiology / G. P. Strauss, A. S. Cohen. – DOI 10.1093/schbul/sbx066. // *Schizophr. Bull.* – 2017. Jul. – Vol. 43, No. 4. – P. 712–719.
179. Strauss M. E., Sperry S. D. An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease / M. E. Strauss, S. D. Sperry // *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* – 2002 Sep. – Vol. 15, No. 3. – P. 176–183.
180. Stroop, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions / J. R. Stroop // *Journal of Experimental Psychology.* – 1935. – Vol. 18. – P. 643–642.
181. Stuss, D. T. Differentiation of states and causes of apathy, in *The Neuropsychology of Emotion* / D. T. Stuss, R. van Reekum, K. J. Murphy ; edited by J. Borod. – New York : Oxford University Press, 2000. – P. 340–363.
182. Sugawara, N. Ankle brachial pressure index as a marker of apathy in a community-dwelling population / N. Sugawara, N. Yasui-Furukori, T. Umeda [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2011. Apr. – Vol. 26, No. 4.
183. Tagariello, P. Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs? A critical review / P. Tagariello, P. Girardi, M. Amore. – DOI 10.1016/j.archger.2008.09.002 // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2009. – Vol. 49, No. 2. – P. 246–249.
184. Tang, W. K. Location of infarcts and apathy in ischemic stroke / W. K. Tang, Y. K. Chen, H. J. Liang [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 35, No. 6. – P. 566–571.
185. Tang, W. K. Apathy after stroke: potential risk factors and magnetic resonance imaging markers / W. K. Tang, L. K. Wong, V. C. Mok [et al.] // *Hong Kong Med. J.* – 2018 Jun. – Supplement 3 (3). – P. 18–20.
186. Tasca, G. A., Balfour L. Eating disorders and attachment: a contemporary psychodynamic perspective / G. A. Tasca, L. Balfour. – DOI 10.1521/pdps.2014.42.2.257 // *Psychodyn. Psychiatry.* – 2014 Jun. – Vol. 42, No. 2. – P. 257–276.
187. Tay, J. Apathy, but not depression, predicts all-cause dementia in cerebral small vessel disease / J. Tay, R. G. Morris, A. M. Tuladhar [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2020.
188. Thomas, P. Family, Alzheimer's disease and negative symptoms / P. Thomas, J. P. Clément, C. Hazif-Thomas, J. M. Léger // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2001 Feb. – Vol. 16, No. 2. – P. 192–202.
189. van Dalen, J. W. Poststroke apathy / J. W. van Dalen, E. P. Moll van Charante, P. J. Nederkoorn [et al.] // *Stroke.* – 2013. Mar. – Vol. 44, No. 3. – P. 851–860.
190. van der Mast, R. C. Vascular disease and apathy in old age. The Leiden 85-Plus Study / R. C. van der Mast, D. J. Vinkers, M. L. Stek [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2008. Mar. – Vol. 23,

No. 3. – P. 266–271.

191. van Reekum, R. Apathy: why care? / R. van Reekum, D. T. Stuss, L. Ostrander // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2005. – Vol. 17, No. 1. – P. 7–19.

192. Vanes, L. D. Transdiagnostic neuroimaging markers of psychiatric risk: A narrative review / L. D. Vanes, R. J. Dolan. – DOI 10.1016/j.nicl.2021.102634. // *Neuroimage Clin.* – 2021. – Vol. 30. – P. 102634.

193. Varanese, S. Apathy, but not depression reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease / S. Varanese, B. Perfetti, M. F. Ghilardi, A. Di Rocco // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 3 (6). – P. e17846.

194. Vijayaraghavan, L. Abulia: a delphi survey of British neurologists and psychiatrists / L. Vijayaraghavan, E. S. Krishnamoorthy, R. G. Brown, M. R. Trimble // *Mov. Disord.* – 2002 Sep. – Vol. 17, No. 5. – P. 1052–1057.

195. Watanabe, M. D. Successful methylphenidate treatment of apathy after subcortical infarcts / M. D. Watanabe, E. M. Martin, O. A. DeLeon [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1995. – Vol. 7, No. 4. – P. 502–504.

196. Wechsler, D. Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children / D. Wechsler. – Third Edition. – San Antonio, TX : The Psychological Corporation, 1991.

197. Whyte, E. M. An open-label pilot study of acetylcholinesterase inhibitors to promote functional recovery in elderly cognitively impaired stroke patients / E. M. Whyte, E. J. Lenze, M. Butters [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 26, No. 3. – P. 317–321.

198. Williams, A. What bothers caregivers of stroke victims? / A. Williams // *J. Neurosci Nurs.* – 1994 Jun. – Vol. 26, No. 3. – P. 155–161.

199. Withall, A. A longitudinal study examining the independence of apathy and depression after stroke: the Sydney Stroke Study / A. Withall, H. Brodaty, A. Altendorf, P. S. Sachdev // *Int. Psychogeriatr.* – 2011 Mar. – Vol. 23, No. 2. – P. 264–273.

200. Wood, S. The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents. Characterization and measurement / S. Wood, J. L. Cummings, M. A. Hsu [et al.] // *Am J. Geriatr. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 8, No. 1. – P. 75–83.

201. World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision. – Geneva : World Health Organization, 1992.

202. Yamagata, S. Impaired novelty processing in apathy after subcortical stroke / S. Yamagata, S. Yamaguchi, S. I. Kobayashi // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 1935–1940.

203. Yang, S. R. Voxel-based analysis of fractional anisotropy in post-stroke apathy / S. R. Yang, X. Y. Shang, J. Tao [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 1 (10).

204. Yarrington, J. S. Fear-potentiated startle predicts longitudinal change in transdiagnostic

symptom dimensions of anxiety and depression / J. S. Yarrington, M. Vinograd, A. L. Williams [et al.]. – DOI 10.1016/j.jad.2022.05.080 // *J. Affect Disord.* – 2022 Aug 15. – Vol. 311. – P. 399–406.

205. Zhao, Q. F. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis / Q. F. Zhao, L. Tan, H. F. Wang [et al.] // *J. Affect Disord.* – 2016.

206. Zhao, X. Post-stroke dementia: nootropic drug modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors / X. Zhao, J. Z. Yeh, T. Narahashi // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 939. – P. 179–186.

207. Zhu, C. W. Why Do They Just Sit? Apathy as a Core Symptom of Alzheimer Disease / C. W. Zhu, H. T. Grossman, M. Sano // *Am. J. Geriatr Psychiatry.* – 2019. Apr. – Vol. 27, No. 4. – P. 395–405.

Приложение А
(справочное).
Шкала апатии R. Marin

Инструкция: Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы, оценивая каждое утверждение по шкале от 0 до 3, где:

0: Никогда

1: Иногда

2: Часто

3: Всегда

Я чувствую себя безразличным к тому, что происходит вокруг меня.

Мне трудно начинать новые дела или проекты.

Я часто чувствую себя уставшим или истощенным без особой причины.

У меня есть проблемы с концентрацией внимания.

У меня нет энергии для выполнения повседневных задач.

Я избегаю социальных взаимодействий.

Мне неинтересно то, что раньше приносило удовольствие.

Мне трудно принимать решения.

Мне все равно, что происходит со мной или с другими людьми.

Я избегаю ответственности.

У меня нет цели в жизни.

Я избегаю новых ситуаций или изменений.

Мне трудно выполнять повседневные обязанности.

У меня нет мотивации что-либо делать.

Интерпретация результатов:

0–14: Низкий уровень апатии

15–28: Умеренный уровень апатии

29–42: Высокий уровень апатии

Приложение Б
(справочное).
Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

Фамилия И.О. _____ Дата _____

Уровень сознания:

0: Ясное сознание

1: Оглушение

2: Сопор

3: Кома

Вопросы к пациенту (возраст и текущий месяц):

0: Правильный ответ на оба вопроса

1: Правильный ответ на один вопрос

2: Неправильный ответ на оба вопроса

Команды (открыть и закрыть глаза, сжать и разжать руку):

0: Выполняет обе команды правильно

1: Выполняет одну команду правильно

2: Не выполняет ни одной команды

Взор:

0: Нормальный

1: Частичный паралич взора

2: Полный паралич взора

Поле зрения:

0: Нормальное

1: Частичная утрата

2: Полная утрата

Лицо:

0: Нормальное

1: Асимметрия лица

2: Полный паралич одной стороны лица

Двигательная функция руки:

0: Нормальная

1: Легкий парез

2: Умеренный парез

3: Выраженный парез

4: Полный паралич

Двигательная функция ноги:

0: Нормальная

1: Легкий парез

2: Умеренный парез

3: Выраженный парез

4: Полный паралич

Атаксия конечностей:

0: Нет атаксии

1: Атаксия в одной конечности

2: Атаксия в двух конечностях

Чувствительность:

0: Нормальная

1: Легкое снижение чувствительности

2: Полная утрата чувствительности

Речь:

0: Нормальная

1: Легкая афазия

2: Умеренная афазия

3: Тяжелая афазия или мутизм

Приложение В
(справочное).
Шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS)

Фамилия И.О. _____ Дата _____

0. Нет симптомов
1. Нет значительной инвалидизации: симптомы присутствуют, но способны выполнять все обычные обязанности и виды деятельности
2. Легкая инвалидизация: не могут выполнять все предыдущие виды деятельности, но способны заботиться о себе без посторонней помощи
3. Умеренная инвалидизация: нуждаются в некоторой помощи, но способны ходить без посторонней помощи
4. Выраженная инвалидизация: неспособны ходить без посторонней помощи и нуждаются в помощи при уходе за собой
5. Тяжелая инвалидизация: прикованы к постели, нуждаются в постоянной помощи и уходе
6. Смерть

Приложение Г
(справочное).
MMSE (Mini-Mental State Examination)

Фамилия И.О. _____ Дата _____

Ориентация во времени (максимум 5 баллов):

Какой сейчас год?

Какой сейчас сезон?

Какой сейчас месяц?

Какой сегодня день недели?

Какое сегодня число?

Ориентация в пространстве (максимум 5 баллов):

В какой стране мы находимся?

В каком штате/области?

В каком городе?

В каком месте (больница, дом)?

На каком этаже/в какой комнате?

Запоминание (максимум 3 балла):

Назовите три предмета, которые нужно запомнить (например, яблоко, стол, монета). Пациент должен повторить их.

Внимание и счет (максимум 5 баллов):

Попросите пациента вычесть 7 из 100 и продолжать вычитание (100, 93, 86, 79, 72).

Альтернативный вариант: попросите пациента произнести слово "мир" наоборот.

Вспоминание (максимум 3 балла):

Попросите пациента назвать три предмета, которые он запомнил ранее.

Язык и понимание (максимум 9 баллов):

Покажите два предмета и попросите назвать их (например, часы и карандаш) (2 балла).

Попросите повторить фразу: "Нет если, и, или но" (1 балл).

Попросите выполнить трехступенчатую команду (например, возьмите бумагу правой рукой, сложите ее пополам и положите на пол) (3 балла).

Попросите написать осмысленное предложение (1 балл).

Попросите скопировать рисунок из двух пересекающихся пятиугольников (1 балл).

Максимальный общий балл по MMSE – 30 баллов.

Приложение Д
(справочное).
Шкала тяжести астении (Fatigue Severity Scale)

ШКАЛА ТЯЖЕСТИ АСТЕНИИ (FATIGUE SEVERITY SCALE)

Фамилия И.О. _____ Дата _____

В течение последней недели я нашел, что...	не согласен ←→ согласен						
	1	2	3	4	5	6	7
Моя мотивация ниже, когда я устал	1	2	3	4	5	6	7
Упражнения приводят к усталости	1	2	3	4	5	6	7
Я быстро устаю	1	2	3	4	5	6	7
Усталость вмешивается в мое физическое самочувствие	1	2	3	4	5	6	7
Утомление часто создает мне проблемы	1	2	3	4	5	6	7
Утомление препятствует длительной физической нагрузке	1	2	3	4	5	6	7
Усталость мешает выполнению определенных дел и обязанностей	1	2	3	4	5	6	7
Усталость находится в числе трех основных симптомов, выводящих меня из строя	1	2	3	4	5	6	7
Утомление мешает моей работе, семейной или общественной жизни	1	2	3	4	5	6	7

Приложение Е
(обязательное).

Протокол постинсультных психических нарушений

ФИО _____

1. Внешний вид

Мимика _____
Голос _____
Речь _____

Отношение к обследованию _____

Активность в беседе _____

Сон 1 ночь _____

Сон потом _____

Аппетит _____

2. Жалобы

- Жалоб нет Обеспокоен текущими делами на работе и дома
- На неврологические нарушения (активно, при расспросе) _____
- _____
- на другие соматические симптомы (А, ПР), в т.ч. _____
- _____
- Боли (А, ПР) _____
- На привычные, не угрожающие жизни симптомы (активно) _____
- _____
- На психическое состояние (А, ПР) _____

Что самое тяжелое в ситуации _____

3. Отношение к болезни

- Целенаправленно расспрашивает врачей _____
- Знает, что происходит в организме (3 и более точных деталей) _____
- Знает о факторах риска (3 и более) _____
- Представление о причинах _____

- отрицание заболевания приуменьшение его значения и последствий
- своя версия диагноза (его обоснование) или причин происшедшего
- Сутяжные реакции

4. Видение будущего

Какие видит перспективы _____

- Строит планы, не учитывая болезненного состояния _____
- Нет четкой картины будущего _____
- Фантазирует, как должно было бы быть _____
- Делает предположения о течении инсульта, исходя из «чужой» модели _____

5. Потребности

- фрустрирован _____
- в информации _____

- в сочувствии, поддержке _____
- в руководстве (совете) _____

6. Целеполагание

Цель _____

- не думал об этом _____
- не может поставить с помощью врача _____
- краткосрочная _____
- долгосрочная _____
- структурирует цель _____
- «полное восстановление» _____

7. Ресурсы, препятствия и способы достижения цели

- Поиск путей решения проблемы _____

- Собственное видение лечения _____
- Ответственность возлагает на себя _____
- Ответственность лежит на других _____

8. Яркие впечатления

- положительные (самочувствие, люди, клиника) _____
(эмоции, умозаключения) _____
- отрицательные _____
- отсутствуют _____

9. Мышление

- мысли отсутствуют _____
- мысли «ни о чем определенном» _____
- содержание определяется внеш. стимулами _____
- перебивающие мысли _____
- возвращающиеся мысли _____
- обдумывается текущая ситуация (аффект?) _____
(о себе, о других) _____
- обдумывается будущее (аффект?) _____
- воспоминания _____

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Депрессивный синдром: большой малый субсиндромальный

- Нарушения сна
- Апатия
- Безднадежность
- Тревога
- ГТР

- Паническое расстройство
- Мания Гипомания
- Катастрофическая реакция
- Агрессивность
- Бред
- Обманы восприятия
- Патологический смех
- Патологический плач
- Аспонтанность
- Анозогнозия**
- синдром чужой руки
- Слабость
- Утомляемость
- Гиперестезия
- Слабодушие
- Метеочувствительность

Депрессивный синдром: большой малый субсиндромальный

DSM-IV 1 Подавленность

Чем усугубляется _____

Чем облегчается _____

Произвольный контроль _____)

Способы регулирования состояния _____

Колебания интенсивности в зависимости от внешней ситуации, содержания мыслей _____

Суточные вариации хуже утром плохо в течение дня хуже вечером

DSM-IV 2 Апатия, сниженный интерес и способность получать удовольствие

Адинамия Абулия Тоска Тревога (первичная, вторичная)

Витальная тоска Витальная тревога

Тревога рассматривается как проявление депрессии _____

DSM-IV Изменение веса Нарушение аппетита

DSM-IV Нарушение сна (сонливость)

DSM-IV Психомоторное возбуждение (Заторможенность)

DSM-IV Утомляемость (Отсутствие энергии)

DSM-IV Чувство вины (Ощущение никчемности)

DSM-IV Неспособность концентрироваться

DSM-IV Суицидальные мысли жить больше не стоит мысли покончить собой

намерения

Ипохондрические идеи _____

Ипохондрические опасения _____

Чувство одиночества _____

Сенестопатии Алгии Телесные фантазии _____

Плаксивость _____

Раздражительность _____

Ведущее переживание связано с последствиями инсульта _____

Ведущее переживание – душевный дискомфорт _____

И то, и другое _____

Безнадежность

Будущее рассматривается в темных тонах _____

Отсутствие надежды, энтузиазма, веры _____

«Нет выбора» _____

Считает, что не сможет улучшить положение дел _____

Тревога

Чем усугубляется _____

Чем облегчается _____

Связана с недостатком информации _____

Произвольный контроль _____

Способы регулирования состояния _____

Описывается словами _____

За грудиной (щемление, движение, сдавливание)

Тревога «когнитивная»

Содержание _____

беспричинная семья

здоровье работа

финансы pets

Тревога соматизированна

Астения

Быстрая утомляемость

Общее недомогание

Метеочувствительность

Чувствительность

Когнитивные нарушения

Преобладающие нарушения _____

Снижение уровня суждений

Нелепые идеи _____

Эмоциональное притупление

Эмоциональна лабильность

Сниженная мотивация

Недостаток спонтанной активности

Моторное возбуждение

Моторная заторможенность

невозможность повысить темп активности

- Моторные персеверации _____
- Вербальные персеверации _____
- Эхопраксия Эхолалия _____
- Дезориентация в месте _____
(церковь, школа, больница, дом)
- Дезориентация в окружающих людях
неспособность отличить персонал от больных _____
- Дезориентация во времени _____
- год месяц
- день время дня
- Не знает, кто он _____
- Не знает своего возраста (+-5 лет)
- Нарушена **кратковременная память**
- имена соседей по палате _____
- ИО лечащего врача _____
- Последний прием пищи _____
- Номер палаты _____
- Когда приходили родственники _____
- Нарушена **долгосрочная память**
- страдает память на биографические события
- год рождения детей _____
- Чернобыль _____
- Распад Союза _____
- Норд-ост _____
- Взрывы в метро _____
- Имена школьных учителей _____
- В каких учебных заведениях учился _____
- Имена одноклассников _____

Нарушение **концентрации внимания**

месяцы года в обратном порядке, число ошибок

дни недели в обратном порядке, число ошибок

**Приложение Ж
(справочное).
Когнитивные тесты**

ФИО _____

Тест «лабиринты»

Лабиринт	Время (сек)	Допустимое число ошибок	Затраченное время (сек)	Число ошибок	Балл
A	30	2			
B	30	2			
C	30	2			
1	30	3			
2	45	3			
3	60	5			
4	120	6			
5	120	8			
Итого					

Тест Струпа

Время на выполнение (сек.)	21 сутки	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1 часть				
2 часть				

Тест на зрительно-моторную координацию

Время на выполнение (сек.)	21 сутки	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Часть А				
Часть В				

Приложение 3
(справочное).
Тесты при афазии

ТЕСТЫ ПРИ АФАЗИИ

Перевод взора по инструкции. При движении объектов

Повторить движения пальцев.

По инструкции: оскал, вытягивание губ. Повторить оскал, вытягивание губ

Щеки: По инструкции: втянуть, вытянуть. Повторить

На 1 стук поднять правую руку, на 2 стука – левую.

В ответ на кулак поднять палец. В ответ на палец поднять кулак

Кулак ребро ладонь

Постукивание 2 -1 1 -2 2-1 1-1 2-2

Показать карандаш ключом. Ключ карандашом.

Рисунки:

найти очки

найти телефон

найти молоточек, найти расческу

найти стол, найти дом

найти ножницы

найти ключ

Показать сколько времени (пальцами, на часах)

**Приложение И
(обязательное).
ВПФ при афазии**

ВПФ при афазии

ФИО _____ № _____

Тесты	1-3 сут	7 сут	14 сут	21 день	3 мес	6 мес	12 мес
1. Фиксация взора							
2. Слежение за молоточком							
3. Мимические движения							
4. Мимические реакции							
5. Разноплановость эмоциональных реакций							
6. Жесты как выражение эмоций							
7. Символические жесты							
8. Выполнение простых команд							
9. Выполнение сложных команд							
10. Копирование мимики							
11. Копирование поз пальцев							
12. Усваивание инструкции (2-1-1, ЗМК, VAS)							
13. Усваивание программы действий (КРЛ)							
14. Отсутствие персевераций (2-1-1, ПК)							
15. Отсутствие эхопраксий (2-1-1, ПК)							
16. Нахождение изображений показываемого предмета							
17. Нахождение изображения по названию							
18. Отсутствие поднесения предметов ко рту							
19. Правильные действия с предметами (их узнавание)							
20. Понимание (показ пальцами) сколько времени на часах							
21. Узнавание карты							
22. Написание букв							
23. Написание имени							
24. Написание слов							
25. Рисование простое							
26. Рисование усложненное (куб, домик)							
27. Копирование простое							
28. Копирование усложненное (Мини, дом, куб)							
29. Повторение звуков (ПИ)							
30. Повторение слов (ПИ)							
31. Артикуляторные движения							
32. Любое произнесение слогов, слов							
33. Речь в ответ на вопросы							
34. Ответное произнесение междометий							
35. Ответное произнесение отдельных слов							
36. Чтение букв (произнесение)							
37. Чтение слов (последующее показывание)							
38. Чтение фраз (выполнение)							
39. Узнавание родственников							
40. Самостоятельный прием пищи							
41. Ориентация во времени (Мини, приход родственники)							
42. Ориентация в квартире, в отделении							
43. Инициация каких-либо мероприятий и действий (реабилитация, уход, передвижение и др.)							
44. Возможность передачи информации о состоянии							

**Приложение К
(обязательное).
Анамнез**

Анамнез _____ ФИО _____

Наследственность

Характер _____

Образование, профессия _____

Поведение в трудных ситуациях, при болезнях _____

- Псих. заболевания _____
- Аффективные нарушения _____
- Психозы _____
- Госпитализация в ПБ _____
- Гипертоническая болезнь _____
- ОНМК у родственников _____
- Смерть от инсульта _____

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Кем хотел стать _____

Чем привлекла эта профессия _____

2. Профессиональный анамнез

Профессия _____

Цель в работе _____

- Сверхценное отношение к работе _____

Смена специальности, места работы (мотивация, спонтанность) _____

- Трудности адаптации на новом месте _____

В каких ситуациях тревожился _____

Реакции на неудачи _____

- неустойчивость самооценки _____
- Выход на пенсию _____ В срок Преждевременно: причина _____

- Продолжал работать _____

Переживания _____

- Депрессивные реакции _____

- Трудности к адаптации _____

Психические нарушения в анамнезе

