



18+

ISSN 1727-2378 (Print)
ISSN 2713-2994 (Online)
journaldoctor.ru

DOCTOR.RU

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

NEUROLOGY PSYCHIATRY

VOL. 23, No. 7 (2024)

AFTANAS, L.I.

For an interview with
Director of the Scientific
Research Institute
of Neuroscience
and Healthcare
see pages 4–6

**Афтанас
Любомир
Иванович**

Интервью с директором
НИИ нейронаук и медицины
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

ТОМ 23, № 7 (2024)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру»

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2023 — 0,718

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Камчатнов П.Р., д. м. н.

Киреева Е.Б., к. м. н.

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Петрова Н.Н., д. м. н., профессор

Строганов А.Е., д. м. н.

Тарумов Д.А., д. м. н., доцент

Титова В.В., к. м. н.

Турова Е.А., д. м. н., профессор

Шнайдер Н.А., д. м. н., профессор

Директор по развитию

Антониади Е.Г., eg.antonjadi@journaldoctor.ru

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь

Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Гагальчий О.П., Куртик Е.Г., Лазурина А.В.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено

Афтанасом Л.И.

При перепечатке текстов и фотографий,

а также при цитировании материалов журнала

ссылка обязательна

Контакты редакции

107113, г. Москва, ул. Лобачика, д. 11, эт. 3.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: 000 «Центр содействия образованию

врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,

перерегистрировано Федеральной службой

по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи

и охраны культурного наследия

(ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность

цитат и библиографических данных ответственность

несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru

и в eLIBRARY.RU

Подписной индекс журнала в Объединенном

каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413; на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 31.10.2024

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,

ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 7 000 адр.

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 23, № 7 (2024)

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–6 **Академик РАН Афтанас Л.И.:** «...ментальное благополучие — важнейшая составляющая здоровья человека»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

7–14 **Эпилептический статус в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга**
Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Имянитов Е.Н., Митюшкина Н.В., Беляева Е.О., Свистов Д.В.

15–24 **Особенности метаболизма костной ткани при длительном приеме антиконвульсантов**
Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Трухина И.Ю., Рыбасова В.П., Касьянов Е.Д., Михайлов В.А., Мазо Г.Э.

25–35 **Особенности восстановления движений в паретичной нижней конечности у пациентов с инсультом**
Ястребцева И.П., Добродеева В.Ю., Гасанбекова А.Р., Пануева Н.Н., Дерябкина Л.Ю.

36–42 **Связь кисты эпифиза с особенностями строения головного мозга и наличием определенных черт личности**
Шилова А.В., Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Сафонова Н.Ю., Фадеев А.И.

43–47 **Клинические особенности пограничного личностного расстройства у подростков**
Корень Е.В., Куприянова Т.А.

48–55 **Ремиссия и иммунологический профиль пациентов на начальных стадиях шизофрении**
Петрова Н.Н., Серазетдинова В.С., Дорофейков В.В.

56–62 **Анализ эффективности антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с несуицидальной аутоагрессией и дефицитарными личностными изменениями**
Винникова И.Н., Кравченко И.В., Чижиков И.И., Сидоров В.Г.

63–70 **Разработка мероприятий по совершенствованию медико-социальной реабилитации больных параноидной шизофренией**
Гончаренко С.Н., Шмилович А.А.

71–75 **Особенности формирования синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников среднего звена в период пандемии коронавируса**
Мелентьев А.В., Лапко И.В., Бабанов С.А., Острякова Н.А., Стрижаков Л.А., Лаврентьева Н.Е., Лысова М.В.

ОБЗОРЫ

76–81 **Методические аспекты диагностики когнитивных расстройств у пациентов с нарушениями речи**
Кукшина А.А., Котельникова А.В., Рассулова М.А.

82–85 **Объективные методы оценки мимики и эмоций в диагностике когнитивных нарушений**
Храмченко М.А., Денисова Е.С., Ашихмина Ю.Н., Прокопенко С.В.

86–91 **Гастроинтестинальные расстройства, ассоциированные с расстройством аутистического спектра**
Генералов В.О., Ключник Т.П., Ободзинская Т.Е., Александренкова А.Н., Садыков Т.Р., Ларионов Г.В.

92–101 **Противодементные лекарственные средства и синдром удлинённого интервала QT**
Шнайдер Н.А., Макаров Е.А., Курдакова Д.В., Петрова М.М., Насырова Р.Ф.

102–112 **Первый психотический эпизод: клинико-диагностические аспекты и терапевтические подходы**
Чинарев В.А., Малинина Е.В.

Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 23, No. 7 (2024)

NEUROLOGY PSYCHIATRY

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Academician of the Russian Academy of Science L.I. Aftanas: "...mental wellbeing is an essential component of human health"**

ORIGINAL PAPERS

- 7–14 **Epileptic Status in Early Post-operative Period in Patients with Diffuse Brain Gliomas**
M.Yu. Prokudin, B.V. Martynov, I.V. Litvinenko, M.M. Odinak, E.N. Imyanitov, N.V. Mityushkina, E.O. Belyaeva, D.V. Svistov
- 15–24 **Characteristics of Bone Metabolism in Long-Term Administration of Anticonvulsants**
N.A. Sivakova, I.V. Abramova, I.Yu. Trukhina, V.P. Rybasova, E.D. Kasyanov, V.A. Mikhailov, G.E. Mazo
- 25–35 **Features of Movement Recovery in the Paretic Lower Limb in Patients after Stroke**
I.P. Yastrebtseva, V.Yu. Dobrodeeva, A.R. Gasanbekova, N.N. Panueva, L.Yu. Deryabkina
- 36–42 **The Connection of the Pineal Cyst with the Peculiarities of the Structure of the Brain and the Presence of Certain Personality Traits**
A.V. Shilova, N.I. Ananieva, L.V. Lukina, N.Yu. Safonova, A.I. Fadeev
- 43–47 **Clinical Features of Borderline Personality Disorder in Adolescents**
E.V. Koren, T.A. Kupriyanova
- 48–55 **Remission and Immunological Profile of Patients in the Initial Stages of Schizophrenia**
N.N. Petrova, V.S. Serazetdinova, V.V. Dorofeykov
- 56–62 **Analysis of the Effectiveness of Psychopharmacotherapy in Patients with Paranoid Schizophrenia with Non-Suicidal Autoaggression and Deficit Personality Changes**
I.N. Vinnikova, I.V. Kravchenko, I.I. Chizhikov, V.G. Sidorov
- 63–70 **Scientific Justification of Measures to Improve Psychosocial Treatment and Rehabilitation Interventions for Patients with Paranoid Schizophrenia**
S.N. Goncharenko, A.A. Shmilovich
- 71–75 **Features of the Formation of Emotional Burnout Syndrome in Middle-Level Medical Workers during the Coronavirus Pandemic**
A.V. Melentev, I.V. Lapko, S.A. Babanov, N.A. Ostryakova, L.A. Strizhakov, N.E. Lavrentyeva, M.V. Lysova

REVIEWS

- 76–81 **Methodological Aspects of the Diagnosis of Cognitive Disorders in Patients with Speech Deficits**
A.A. Kukshina, A.V. Kotelnikova, M.A. Rassulova
- 82–85 **Objective Methods of Mimics and Emotion Assessment in Diagnostic of Cognitive Disorders**
M.A. Khrumchenko, E.S. Denisova, Yu.N. Ashikhmina, S.V. Prokopenko
- 86–91 **Gastrointestinal Disorders Associated with Autism Spectrum Disorder**
V.O. Generalov, T.P. Klyushnik, T.E. Obodzinskaya, A.N. Aleksandrenkova, T.R. Sadykov, G.V. Lariyonov
- 92–101 **Anti-Dementia Drugs and Long QT Syndrome**
N.A. Shnayder, E.A. Makarov, D.V. Kurdakova, M.M. Petrova, R.F. Nasyrova
- 102–112 **The First Psychotic Episode: Clinical, Diagnostic Aspects, and Therapeutic Approaches**
V.A. Chinarev, E.V. Malinina

A Peer-Reviewed Journal of Research and Clinical Medicine
Doctor.Ru

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2023): 0.718

Editor-in-Chief

Doctor.Ru

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

Kamchatnov, P.R., Doctor of Medical Sciences

Kireeva, E.B., Candidate of Medical Sciences

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Odinak, M.M., Professor, Doctor of Medical Sciences,

Corresponding Member of the Russian Academy

of Sciences

Petrova, N.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Stroganov, A.E., Doctor of Medical Sciences

Tarumov, D.A., Associate Professor, Doctor of Medical

Sciences

Titova, V.V., Candidate of Medical Sciences

Turova, E.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Schnaider, N.A., Professor, Doctor of Medical Sciences

Director of development

Antoniadi, E.G., eg.antonadi@journaldoctor.ru

Journal Director

Sergeeva, E.B., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

Vasinovich, M.A., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editor

Gagalchiy, O.P., Kurtik, E.G., Lazurina A.V.

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Design and layout

Beleseva, E.A., e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover, page 4: courtesy of Aftanas, L.I.

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

3 fl., 11, st. Lobachika, Moscow,

Russian Federation 107113

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement

of Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002

and re-registered by the Federal Oversight Service

for Mass Media, Communications, and Protection

of Cultural Heritage

(PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible

for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed

in this journal do not necessarily reflect the opinions

of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about

themselves and factual accuracy of their quotations

and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru

and at the eLIBRARY.RU

Subscription index of the journal in the United

Catalogue "The Russian Press":

18413 (6-month subscription): 80366 (12-month

subscription)

Open price

Imprint date: 31.10.2024

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St.,

Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 7,000 emails

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьев В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малыavin А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Коли, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Расулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизыкина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербак П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербак М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokhan, N.A., Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Guisev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia
Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia

Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduyrina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protzenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia

Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyagina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«...ментальное благополучие — важнейшая составляющая здоровья человека»



Афтанас Любомир Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «НИИ нейронаук и медицины» (НИИНМ), заведующий отделом экспериментальной и клинической нейронауки и директор Центра неинвазивной стимуляции мозга в клинике психосоматической медицины НИИНМ, заведующий кафедрой нейронаук Института медицины и психологии НГУ, врач-психиатр, врач-психотерапевт.

Автор более 250 научных статей, в том числе 5 монографий, 4 патентов.

Член международных организаций International Organization of Psychophysiology, Society of Biological Psychiatry, American Psychiatric Association, Organization of Human Brain Mapping, член консорциума ENIGMA — главный исследователь от РФ в рабочей группе большого депрессивного расстройства (ENIGMA-MDD).

Награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалью Джека Хилдеса Канадского общества по приполярной медицине (Canadian Society for Circumpolar Health), лауреат премии Президиума РАМН в области фундаментальных исследований за работу «Эмоциональное пространство человека: психофизиологический анализ», дипломант Фонда содействия отечественной медицине.

"...mental wellbeing is an essential component of human health"

An interview with Professor Lyubomir Ivanovich Aftanas, Dr. Med. Sci., academician of the Russian Academy of Science; Director of the Scientific Research Institute of Neuroscience and Healthcare; Head of the Experimental and Clinical Neuroscience Section; Director of the Centre for Non-invasive Brain Stimulation at the clinic of psychosomatic medicine, Scientific Research Institute of Neuroscience and Healthcare; Chairperson at the Chair of Neuroscience of the Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University.

Lyubomir Ivanovich told us about the fundamental achievements of the neuroscience in the study of integrative brain activity and psychosomatic connections for the last 15 years, which evidence the ongoing quiet revolution in mental health. Also, he shared his experience in the use of artificial intelligence technologies and described in detail priority studies conducted at the Scientific Research Institute of Neuroscience and Healthcare.

Professor Aftanas places special emphasis on the activities under the auspices of ENIGMA. The study of the microstructural and functional markers of major depressive disorder continues; neuroimaging predictors of the resistant forms of depressions and the efficiency of rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) are being analysed. The results are more than promising.

The interview is concluded with a discussion of the currently developed non-invasive diagnostic methods for affective disorders and neurodegenerative diseases.

— **Уважаемый Любомир Иванович, насколько сократилась сейчас дистанция между фундаментальной наукой и клинической практикой?**

— Определение здоровья, данное Всемирной организацией здравоохранения, таково: «Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов». В нем ментальное благополучие — важнейшая составляющая здоровья человека. Фундаментальные достижения нейронаук в изучении интегративной деятельности головного мозга и психосоматических взаимоотношений за последние 15 лет свидетельствуют о «тихой» революции в области ментального здоровья.

Появились методы геномики, молекулярной и протеомной диагностики, нейрофизиологической, структурной и функциональной МРТ-визуализации нейроанатомии и сетевой организации материального субстрата работы системы «мозг — тело — сознание». Они обеспечивают важнейшие атрибуты когнитивной, аффективной и психомоторной деятельности человека, его социального и экономического поведения.

Обнаружены новые диагностические маркеры риска возникновения, характера клинического течения, а также индивидуальной чувствительности к терапевтическим воздействиям при различных нарушениях ментального здоровья. Сформулирован и валидирован концепт эндофенотипа и трансдиагностического эндофенотипа — тех объективных диагностических признаков, которые в ассоциации с генетическими особенностями определяют предрасположенность к возникновению того или иного психического или психосоматического расстройства.

Разработан подход к объективному состоянию ментального здоровья, основанный на международной системе объективной диагностики Research Domain Criteria (RDoC) 8 доменов психической деятельности (положительных и отрицательных эмоций, когнитивной и социальной процессинга, активации и регуляции нейронных систем, сенсомоторных систем, стресса и регуляции эмоций, управления сознанием) на 7 уровнях анализа (геном, молекулярном, клеточном, нейронных сетей, физиологии, поведения, субъективных переживаний). RDoC система служит важнейшим инструментом построения объективного индивидуального портрета ментального здоро-

вья человека и степени его отклонения от нормы. Именно этими подходами мы руководствуемся в нашей научной и клинической деятельности.

«Наши данные являются «топливом» для алгоритмов искусственного интеллекта, обучения нейронных сетей и технологий глубокого обучения»

— **Какие приоритетные исследования ведутся в возглавляемом Вами Институте? Используется ли искусственный интеллект и каким образом?**

— Ведущее направление — изучение нейрогеномных, нейрофизиологических и нейровизуализационных эндофенотипов индивидуальной организации нейропластических, когнитивных и эмоциональных процессов в головном мозге у человека в норме и их вклада в патогенетические механизмы психических и нейродегенеративных заболеваний (депрессии, расстройств тревожного круга, болезней Альцгеймера и Паркинсона и др.). В исследованиях используются уникальные анимальные модели ментальных нарушений.

Второе значимое направление — разработка протоколов нейротехнологий неинвазивной стимуляции мозга и нейробиологических предикторов ответа на нее. Мы создаем персонализированные протоколы профилактики и терапии нарушений когнитивной деятельности, эмоций и психомоторных функций при пограничных нервнопсихических расстройствах (депрессии и ее резистентных формах, тревожных и пограничных личностных расстройствах), нейродегенеративных и психосоматических заболеваниях.

Исследования с участием здоровых людей касаются улучшения нейрональной пластичности, профилактики нейродегенерации и снижения когнитивных функций, достижения пика формы в когнитивной, эмоциональной и психомоторной сферах и пика формы в спорте высоких достижений, продления активного долголетия и здорового старения. В рамках этого направления создан Центр компетенции «Неинвазивная стимуляция мозга: превенция и терапия», в котором сосредоточены неинвазивные нейротехнологии мирового

уровня, направленные на персонализированную профилактику и терапию аффективной и нейродегенеративной патологии, сохранение и развитие когнитивного потенциала, что является бесспорным приоритетом современной медицины.

Третье важное направление — анализ психофизиологических механизмов, управляющих функциональными резервами организма человека в обычных условиях и в спорте высоких достижений. Мы разрабатываем собственные и консолидируем лучшие компетенции медико-биологического обеспечения спортивной деятельности, включая современные молекулярно-биологические инструменты отбора, нейротехнологии управления пиком формы и функциональными резервами в различных спортивных дисциплинах, мобильные нейротехнологические системы поддержки спортивной формы.

Наши данные являются «топливом» для алгоритмов искусственного интеллекта, обучения нейронных сетей и технологий глубокого обучения. В то же время в работе мы используем различные инструменты, основанные на искусственном интеллекте, а также создаем собственные.

— **Какие исследования проводятся в рамках сотрудничества с международным консорциумом ENIGMA?**

— Международный консорциум ENIGMA синтезирует данные нейровизуализации (микроструктурной и функциональной МРТ, диффузионно-тензорной трактографии) структуры и функций мозга с нейрогеномикой распространенных психиатрических аффективных и неврологических нейродегенеративных заболеваний (отобраны 22 заболевания) для тераностики и персонализированной терапии. Я выполняю функции главного исследователя от РФ в рабочей группе большого депрессивного расстройства (ENIGMA-MDD).

Мы продолжаем изучать по стандартам ENIGMA микроструктурные и функциональные маркеры большого депрессивного расстройства, анализируем нейровизуализационные предикторы резистентных форм депрессии, а также эффективность воздействия ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS). Результаты более чем обнадеживающие.

— **Расскажите, пожалуйста, о последних разработках в области Brain Fitness и Mindfulness.**

— В области Brain Fitness в клинических трансляционных исследованиях эффектов rTMS разработана скоростная версия iTBS (стимуляция тета-вспышками). Это позволило сократить однократный сеанс терапевтической стимуляции с 40 до 3 мин, а в курсовых программах успешно лечить депрессию и расстройства тревожного круга, нечувствительные к другим методам терапии. Созданы также уникальные протоколы rTMS для лечения хронического болевого синдрома, хронической инсомнии, улучшения нейрональной пластичности, предотвращения нейродегенеративных изменений и сохранения когнитивного потенциала под контролем нейрокогнитивного мониторинга эффективности терапии с помощью теста n-back.

В настоящее время мы приступили к исследованию геномных и нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих индивидуальный терапевтический ответ на стимуляцию и достижение длительной ремиссии.

Благодаря методике Mindfulness у пациентов с резистентными формами эссенциальной гипертензии мы смогли успешно преодолевать отсутствие ответа на терапию и ночную тревожность. В основе метода — полисенсорная ритмическая аудиовизуально-вибротактильная стимуляция, базирующаяся на принципе когерентного сенсорного резонанса.

— Какие методы неинвазивной диагностики аффективных нарушений и нейродегенеративных заболеваний сейчас разрабатываются?

— Эти подходы основаны на методологии RDoC. Мы начали широко использовать технологию трекинга глаз для поведенческой оценки индивидуальных особенностей восприятия собственного лица, острой и хронической угрозы, способности к захвату и переработке положительной информации, функциональных особенностей работы оперативной памяти, дисфункциональных когнитивных искажений и др. Механизмы переработки данных элементов информации, как правило, нарушены при клинических формах депрессии, расстройствах тревожного круга, нейродегенеративных заболеваниях.

Второе прорывное направление — использование сочетанной регистрации электроэнцефалограммы и функциональной МРТ для анализа взаимодействия нейрональных сетей голов-

ного мозга в ранней диагностике нарушений регуляции эмоций при депрессиях и нейродегенеративных нарушениях. Третье — анализ диагностической ценности нейрогуморальных и геномных факторов (включая экспрессию генов) в индивидуальной оценке характера нейрональной пластичности при аффективных и нейродегенеративных заболеваниях.

«... Многообещающими являются технологии неинвазивной транскраниальной нейромодуляции и когнитивно управляемых поведенческих изменений»

— Хорошо ли изучены нейробиологические предикторы чувствительности и резистентности к психонейрофармакологическим воздействиям при нейродегенеративных заболеваниях?

— Эти факторы изучены плохо. До настоящего времени нет эффективно работающих нейрофармакологических препаратов для лечения нейродегенеративных изменений при болезни Альцгеймера, существуют лишь недавние первые попытки регистрации подобного рода препаратов в Food and Drug Administration. Более многообещающими являются технологии неинвазивной транскраниальной нейромодуляции и когнитивно управляемых поведенческих изменений.

«Связь депрессии с нейродегенерацией — один из наиболее ярких и убедительных результатов, полученных в рамках консорциума ENIGMA...»

— Какую роль тревожно-депрессивные расстройства играют в патогенезе нейродегенеративных заболеваний?

— Самую непосредственную. Согласно одному из определений, депрес-

сия — умеренно выраженное нейродегенеративное расстройство. Нейродегенерация — спутник депрессии, тяжесть которой определяется в том числе выраженностью нейродегенерации. Для большинства резистентных форм депрессии характерна выраженная нейродегенерация. В то же время выход из депрессии начинается с момента запуска механизмов улучшения нейрональной пластичности и синтеза нейротрофического фактора мозга.

Связь депрессии с нейродегенерацией — один из наиболее ярких и убедительных результатов, полученных в рамках консорциума ENIGMA и опубликованных в мировых журналах в 2016–2020 гг.

— Как далеко удалось продвинуться в диагностике и лечении депрессии, в частности большого депрессивного расстройства и панических расстройств?

— В настоящее время диагностика этих состояний не вызывает никаких сложностей. С помощью данных нейровизуализации, согласно методологии RDoC, выделяют 6 клинических биотипов депрессии с различными нарушениями взаимодействия базовых нейрональных сетей и, соответственно, различной клинической симптоматикой.

Панические расстройства объективно ассоциируются с нарушением регуляции в доменах обработки угрозы. В зависимости от биотипа и выявленных нарушений в доменах формируется индивидуальная карта тераностики (т. е. диагностически управляемой терапии) конкретного пациента. Основных терапевтических инструментов шесть: rTMS, психотерапия, нейрофармакология, селективная блокада глутаматных рецепторов, электросудорожная терапия и глубокая стимуляция мозга. Для каждого варианта существуют свои показания и противопоказания.

— Какие творческие инструменты Вы используете в работе?

— Творческие инструменты и технологии поддержания ментального здоровья — простые и надежные: интерес к искусству в широком смысле слова (живописи, музыке, литературе, качественному кинематографу), практика йоги и Mindfulness, спорт (горные лыжи и горный велосипед), путешествия.

Специально для *Доктор.Ру*
Васинович М.А.

Эпилептический статус в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга

М.Ю. Прокудин¹ ✉, Б.В. Мартынов¹, И.В. Литвиненко¹, М.М. Одинак¹, Е.Н. Имянитов², Н.В. Митюшкина², Е.О. Беляева², Д.В. Свистов¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Расширение знаний по проблеме развития эпилептического статуса (ЭС) в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Дизайн. Одноцентровое ретроспективное исследование.

Материалы и методы. В исследуемую группу входили 280 пациентов с диффузными глиомами головного мозга: 156 мужчин (55,71%) и 124 женщины (44,29%). Возраст участников в среднем составлял 45,81 ± 15,90 года.

Для определения подтипа диффузных глиом у 118 пациентов было выполнено исследование частых мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в опухолевой ткани посредством высокоразрешающего анализа кривых плавления ПЦР-продуктов и секвенирования.

Результаты. ЭС в раннем послеоперационном периоде развился в 3,57% случаев (n = 10) и характеризовался преобладанием двигательных симптомов (судорожного, миоклонического, фокального моторного).

Эпилепсия, диагностированная до операции, не являлась фактором риска развития ЭС в раннем послеоперационном периоде. Операции с пробуждением с целью определения функционально значимых (речевых, моторных) областей головного мозга не увеличивали частоту развития ЭС, как и применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга — прямой корковой стимуляции в ходе операции. Показано, что к развитию ЭС у пациентов с диффузными глиомами головного мозга могут приводить более высокая продолжительность операции (p = 0,0129) и большая длительность анестезии (p = 0,0251). Отмечена связь возникновения ЭС в раннем послеоперационном периоде с наличием церебральных осложнений: у пациентов с осложнениями частота ЭС составила 17,07%, без осложнений — 1,26% (p < 0,00001).

Частота развития ЭС в раннем послеоперационном периоде не снижалась при профилактическом назначении противосудорожных препаратов пациентам с диффузными глиомами головного мозга без эпилепсии, диагностированной до операции, а также при пролонгированной седации пропофолом и ИВЛ.

Заключение. Развитие ЭС в раннем послеоперационном периоде требует применения отдельных алгоритмов диагностики и лечения.

Ключевые слова: диффузные глиомы головного мозга, послеоперационный период, эпилепсия, эпилептический статус, противосудорожные препараты.

Для цитирования: Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Имянитов Е.Н., Митюшкина Н.В., Беляева Е.О., Свистов Д.В. Эпилептический статус в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга. Доктор.Ру. 2024;23(7):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-7-14

Epileptic Status in Early Post-operative Period in Patients with Diffuse Brain Gliomas

M.Yu. Prokudin¹ ✉, B.V. Martynov¹, I.V. Litvinenko¹, M.M. Odinak¹, E.N. Imyanitov², N.V. Mityushkina², E.O. Belyaeva², D.V. Svistov¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy; St. Petersburg, Russian Federation

² National Medical Scientific Centre of Oncology named after N.N. Petrov; St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Study objective. To develop knowledge of the epileptic status (ES) in early post-op period in patients with diffuse brain gliomas.

Design. Single-centre retrospective study.

Materials and methods. The study group included 280 patients with diffuse brain gliomas: 156 males (55.71%) and 124 females (44.29%). The average age of subjects was 45.81 ± 15.90 years.

To identify the diffuse glioma sub-type, 118 patients underwent an examination of frequent mutations of genes IDH1 (exon 4) and IDH2 (exon 4) in tumour tissue using a high-resolution analysis of PCR product melting profile and sequencing.

Results. ES in early post-op period developed in 3.57% of cases (n = 10) and manifested predominantly with motor symptoms (paroxysmal, myoclonic, focal motor symptoms).

Epilepsy diagnosed before surgery was not a risk factor of ES in early post-op period. Awake surgeries, aiming at determination of the functionally significant (verbal, motor) areas of the brain, as well as the use of intraoperative neurophysiological monitoring (direct cortex stimulation during surgery) did not increase the rate of ESs. It has been demonstrated that ES in patients with diffuse brain gliomas can develop after a longer surgery (p = 0.0129) or longer anaesthesia (p = 0.0251). The association between ES in early post-op period

✉ Прокудин Михаил Юрьевич / Prokudin, M.Yu. — E-mail: prmhail@mail.ru

and cerebral complications has been reported: in patients with complications, the rate of ESs was 17.07% vs. 1.26% ($p < 0.00001$). in patients without complications.

The rate of early ESs did not drop with preventive antiepilepsy drugs prescribed to patients with diffuse brain gliomas without pre-op epilepsy, as well as with prolonged sedation with propofol and artificial lung ventilation.

Conclusion. ES in early post-op period requires separate diagnostic and treatment algorithms.

Keywords: diffuse brain gliomas, post-op period, epilepsy, epileptic status, antiepilepsy drugs.

For citation: Prokudin M.Yu., Martynov B.V., Litvinenko I.V., Odinak M.M., Imyanov E.N., Mityushkina N.V., Belyaeva E.O., Svistov D.V. Epileptic status in early post-operative period in patients with diffuse brain gliomas. Doctor.Ru. 2024;23(7):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-7-14

ВВЕДЕНИЕ

Эпилептический статус (ЭС) является жизнеугрожающим состоянием, частота его развития составляет от 10 до 20 случаев на 10 000 человек в год [1], смертность — от 1,9 до 40% [2]. Прогноз ЭС определяется его этиологическим фактором и степенью структурного повреждения головного мозга [3]. В основе развития ЭС у взрослых в 3–12% случаев лежат новообразования головного мозга [4]. При этом если эпилептические приступы более характерны для пациентов с глиомами головного мозга низкой степени злокачественности [5], то ЭС — для пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, в том числе с глиобластомами [6].

Развитие ЭС в послеоперационном периоде требует проведения диагностических и лечебных мероприятий с участием врачей-специалистов разного профиля (нейрохирурга, невролога, анестезиолога и реаниматолога, врача функциональной диагностики) и обуславливает увеличение продолжительности лечения в условиях ОРИТ и стационара. Проблема развития ЭС в послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга мало изучена. Актуально, в частности, установление факторов развития ЭС у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в раннем послеоперационном периоде.

Цель исследования — расширение знаний по проблеме развития эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Задачи:

- 1) определить частоту встречаемости ЭС в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга;
- 2) уточнить клиническую семиологию ЭС в раннем послеоперационном периоде;
- 3) установить факторы, приводящие к развитию ЭС в раннем послеоперационном периоде;
- 4) оценить обоснованность профилактического назначения противосудорожных препаратов (ПЭП) у пациентов с диффузными глиомами головного мозга с целью предотвращения развития ЭС в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в форме одноцентрового ретроспективного исследования. Ее проведение одобрено этическим комитетом при Военно-медицинской академии (ВМА) им. С.М. Кирова Минобороны России (протокол № 278 от 30 мая 2023 года).

В исследуемую группу вошли 280 пациентов, находившихся на стационарном лечении в клиниках нейрохирургии и нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России в период с 2014 по 2022 год. *Критериями включения* являлись возраст 18 лет и старше, наличие опухолей головного мозга, гистологическая характеристика которых

соответствует диффузным астроцитарным и олигодендроглиальным опухолям, а также подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет; наличие опухолей головного мозга, гистологическая характеристика которых соответствует иным опухолям (другие астроцитарные, эпендимарные опухоли, другие глиомы, опухоли сосудистого сплетения, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли, опухоли пинеальной области, эмбриональные опухоли, опухоли черепных и спинальных нервов, менингиомы, мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли, меланоцитарные опухоли, лимфомы, гистиоцитарные, герминогенные опухоли, опухоли области турецкого седла, метастатические опухоли); отсутствие гистологического подтверждения диагноза.

Распределение пациентов по полу: 156 мужчин (55,71%) и 124 женщины (44,29%). Средний возраст — $45,81 \pm 15,90$ года. Всем пациентам с диффузными глиомами головного мозга было выполнено хирургическое вмешательство. Диагностика опухолей ЦНС проведена в соответствии с классификациями ВОЗ 2007, 2016 года [7, 8]. В зависимости от гистологического типа опухоли пациенты распределились следующим образом:

- с диффузной астроцитомой, grade II — 69 человек (24,64%): 14 — с установленной мутацией в генах IDH1/2; 23 — без мутации в генах IDH1/2; 32 — без дополнительного уточнения (БДУ);
- с анапластической астроцитомой, grade III — 65 (23,21%): 17 — с мутацией в генах IDH1/2; 14 — без мутации в генах IDH1/2; 34 — БДУ;
- с глиобластомой, grade IV — 112 (40,00%): 3 — с мутацией в генах IDH1/2; 27 — без мутации в генах IDH1/2; 82 — БДУ;
- с олигодендроглиомой, grade II/III — 31 (11,07%): 20 — с мутацией в генах IDH1/2 и коделецией 1p/19q; 11 — БДУ;
- с олигоастроцитомой, grade II/III — 3 человека (1,07%), все пациенты — БДУ.

По степени злокачественности опухоли группу исследования составили 87 пациентов (31,07%) с grade II, 81 (28,93%) — с grade III и 112 (40,00%) — с grade IV.

У 118 пациентов было выполнено исследование частых мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в опухолевой ткани посредством высокоразрешающего анализа кри-вых плавления ПЦР-продуктов и секвенирования.

Основанием для постановки диагноза ЭС являлась продолжительность приступов в соответствии с критериями Международной противосудорожной лиги [9, 10].

Для определения факторов, которые могут приводить к развитию ЭС в раннем послеоперационном периоде, изучены:

- наличие эпилепсии до оперативного лечения;
- вид оперативного вмешательства (стереотаксическая криодеструкция, комбинированное оперативное лечение,

- открытая, стереотаксическая биопсия, операция с пробуждением / без пробуждения, двухэтапная операция);
- проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, а именно прямой корковой стимуляции;
 - продолжительность оперативного вмешательства и анестезии;
 - проведение терапии ПЭП;
 - вид анестезиологического пособия (севофлуран, мидазолам, пропофол, тиопентал натрия, дексмететомидин);
 - факт продленной седации и ИВЛ;
 - наличие церебральных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Клинические данные обработаны с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 12). Для количественных показателей рассчитывали традиционный набор характеристик: среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), минимум, максимум, медиану (Me), нижний и верхний квартили (LQ; UQ). Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в группах и подгруппах, соответствовавших задачам исследования. Частотные характеристики качественных показателей (виды терапии, факт проведения ИВЛ и др.) сопоставляли с применением непараметрических методов: хи-квадрата (χ^2) Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса (для малых групп). Количественные параметры (длительность операции, анестезии) не имели нормального распределения — их сравнение осуществлялось с использованием критерия Манна — Уитни, медианного χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭС в раннем послеоперационном периоде развивался в 3,57% случаев (у 10/280 пациентов).

По клинической семиологии ЭС был представлен судорожным ЭС в виде билатеральных тонико-клонических приступов ($n = 2$; 20,00%), фокальным моторным ЭС ($n = 7$; 70,00%), миоклоническим ЭС — фокальным миоклонусом с вовлечением периоральных мышц, круговых мышц глаз ($n = 1$; 10,00%). У 5 пациентов (50,00%) ЭС развивался в первые сутки после оперативного лечения, у 4 (40,00%) — на вторые сутки, что было связано с медикаментозно отсроченным пробуждением, и у одного пациента (10,00%) — на третьи сутки после операции.

ЭС в раннем послеоперационном периоде развивался у 2,99% (4/134) пациентов с эпилепсией, диагностированной до оперативного лечения, и у 4,11% (6/146) пациентов без эпилепсии до операции. Различия не имели статистической значимости (χ^2 Пирсона, $p = 0,61250$).

Результаты оценки влияния вида оперативного вмешательства на частоту развития ЭС представлены в *таблице 1*. Как показано в *таблице*, ЭС несколько чаще развивался при комбинированном оперативном лечении, однако статистически значимых различий получено не было ($p = 0,13966$). У двух пациентов ЭС возник после первого этапа операции — стереотаксической криодеструкции опухоли. При этом при изолированной стереотаксической криодеструкции ЭС не развивался ни у одного пациента.

Отмечена тенденция к статистически значимым различиям ($p = 0,05718$) в частоте развития ЭС в зависимости от факта пробуждения во время операции (с пробуждением / без пробуждения, двухэтапная операция) (*табл. 2*). При выполнении операций с пробуждением ЭС в раннем послеоперационном периоде не развивался ни в одном случае.

Проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, а именно прямой стимуляции структур головного мозга во время операции, не оказывало влияния на возникновение ЭС в раннем послеоперационном периоде (χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, $p = 0,32248$). При прямой стимуляции развитие ЭС после операции отмечено в 4,96% случаев (6/121), при ее отсутствии — в 2,03% (3/148).

Длительность оперативного лечения и анестезии в группах пациентов с развитием и отсутствием ЭС в раннем послеоперационном периоде представлена в *таблице 3*. Как видно из приведенных в *таблице* результатов, у пациентов с ЭС была более высокая продолжительность операции и анестезии ($p = 0,0129$ и $0,0251$ соответственно).

Частота развития ЭС в раннем послеоперационном периоде в зависимости от наличия или отсутствия терапии ПЭП приведена в *таблице 4*. В группе пациентов, получавших профилактическую терапию ПЭП, ЭС развивался чаще: в 7,35% случаев (5/68) по сравнению с 1,32% (1/76) у пациентов, которым эта терапия не проводилась. Отсутствие терапии ПЭП в группе пациентов с эпилепсией было связано с «малыми» клиническими проявлениями, которые не были предъявлены пациентом лечащему врачу при первичном обращении либо рассматривались как очаговые симптомы

Таблица 1. Частота развития эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде в зависимости от вида оперативного лечения

Table 1. Rate of epileptic status development in early post-op period depending on the surgery type

Показатель	СТКД (n = 45)		Комбинированное ОЛ (n = 17)		Открытая биопсия (n = 206)		СТБ (n = 12)		Всего (n = 280)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эпилептический статус	0	0,0	2	11,76	8	3,88	0	0,0	10	3,57
P-значение	0,13966									–

Примечания.

1. Критерий χ^2 Пирсона.

2. ОЛ — оперативное лечение; СТБ — стереотаксическая биопсия; СТКД — стереотаксическая криодеструкция.

Note.

1. Pearson's χ^2 .

выпадения. К ним относились вкусовые и обонятельные галлюцинации (n = 1), галлюцинации в виде музыки (n = 1), преходящие нарушения речи (n = 2), асимметричные невыраженные подергивания мышц в области лица (n = 1), тонические сокращения в руке, расценивавшиеся как признак центрального пареза (n = 1). Однократный билатеральный

тонико-клонический приступ с фокальным началом (n = 2) не позволял поставить диагноз «эпилепсия».

Оценка влияния анестезиологического пособия на факт развития ЭС и его частоту в раннем послеоперационном периоде показала, что анестезиологическое пособие с использованием таких препаратов, как севофлуран, мидазолам,

Таблица 2. Частота развития эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде в зависимости от факта пробуждения во время операции

Table 2. Rate of epileptic status development in early post-op period depending on whether the patient was awake during surgery

Показатель	Операция с пробуждением (n = 63)		Двухэтапная операция (n = 17)		Операция без пробуждения (n = 197)		Всего (n = 277)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эпилептический статус	0	0,0	2	11,76	8	4,06	10	3,61
P-значение	0,05718						–	

Примечание. Критерий χ^2 Пирсона.

Note. Pearson's χ^2 .

Таблица 3. Длительность операции и анестезии у пациентов с развитием и отсутствием эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде

Table 3. Duration of surgery and anaesthesia in patients with and without epileptic status in early post-op period

Показатель		Развитие эпилептического статуса	Отсутствие эпилептического статуса	P-значение
Оперативное лечение, абс.		10	262	–
Длительность операции, мин.	M ± SD	421,00 ± 91,01	326,71 ± 121,02	0,0129
	min — max	285–610	40–645	
	Me (LQ; UQ)	422,5 (355; 465)	325 (255; 415)	
Анестезия, абс.		7	233	–
Длительность анестезии, мин.	M ± SD	496,43 ± 100,15	392,77 ± 124,56	0,0251
	min — max	345–660	60–745	
	Me (LQ; UQ)	500 (430; 550)	405 (320; 480)	

Примечание. Критерий Манна — Уитни, медианный χ^2 .

Note. Mann–Whitney U test, median χ^2 .

Таблица 4. Частота развития эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде в зависимости от наличия или отсутствия терапии противозепилептическими препаратами

Table 4. Rate of epileptic status development in early post-op period depending on whether the patient was prescribed antiepilepsy drugs or not

Показатель	Терапия противозепилептическими препаратами				Всего (n = 278)	
	да (n = 194)		нет (n = 84)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
ЭС в группе с эпилепсией	3/126	2,38	1/8	12,50	4/134	2,38
P-значение	0,57554				–	
ЭС в группе без эпилептических приступов	5/68	7,35	1/76	1,32	6/144	4,17
P-значение	0,16385				–	

Примечания.

1. Критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

2. ЭС — эпилептический статус.

Note.

1. Yates corrected χ^2 .

пропофол, тиопентал натрия, дексмететомидин, не влияет на частоту развития ЭС ($p > 0,05$).

При изучении частоты развития ЭС в раннем послеоперационном периоде в зависимости от факта пролонгированной седации пропофолом и ИВЛ у пациентов с диффузными глиомами головного мозга получены статистически значимые различия ($p < 0,01$) (табл. 5). Обнаружено, что проведение пролонгированной седации пропофолом и ИВЛ не снижает риск развития ЭС. Более того, возможно, ЭС чаще возникает у пациентов с более сложными и более длительными оперативными вмешательствами.

При определении частоты развития ЭС в раннем послеоперационном периоде в зависимости от факта церебральных осложнений получены статистически значимые различия ($p < 0,00001$) (табл. 6). В подгруппе с церебральными осложнениями ЭС развился в 17,07% случаев (7/41). У пациентов с ЭС ($n = 7$) осложнения были представлены ишемическим инсультом ($n = 2$), пневмоцефалией с деформацией прилежащих отделов головного мозга ($n = 1$), гипертензионно-дислокационным синдромом ($n = 3$), гигромой ($n = 1$).

Лечение ЭС проводилось по алгоритму: внутривенное применение бензодиазепинов (100% случаев, 10/10), инфузионные формы ПЭП (вальпроевая кислота либо леветирацетам) (100% случаев, 10/10); при сохранении статуса назначались препараты для внутривенной анестезии (50,00% случаев, 5/10). У 50,00% пациентов (5/10) удалось купировать ЭС на фоне терапии препаратами первого и второго ряда (бензодиазепины и внутривенные формы ПЭП соответственно). В 50,00% случаев (5/10) ввиду развития рефрактерного

статуса использовались препараты третьего ряда: у одного пациента тиопентал натрия, у четырех — пропофол. Титрация доз указанных препаратов осуществлялась под контролем ЭЭГ до купирования эпилептиформной активности на ЭЭГ и появления феномена «вспышка — подавление». Во всех случаях ЭС был успешно купирован.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЭС является жизнеугрожающим состоянием. По результатам метаанализа, смертность при его развитии достигает 14,9% [11]. В нашем исследовании ЭС в раннем послеоперационном периоде возникал в 3,57% случаев (10/280). По данным, полученным К.Н. Лаптевой и соавт. (2023), развитие ЭС в ближайшем периоде после удаления опухоли головного мозга встречалось крайне редко (с частотой около 0,09%), однако у пациентов рассматривавшейся авторами группы преобладали метастазы (33%) и менингиомы (16%) [12].

У 50,00% пациентов ($n = 5$) ЭС развился в первые сутки после оперативного лечения, у 40,00% ($n = 4$) — на вторые сутки, что было связано с отсроченным пробуждением, и у 10,00% ($n = 1$) — на третьи сутки после операции. Исходя из этого, по временным критериям [13] ЭС можно характеризовать как острое симптоматическое состояние в раннем послеоперационном периоде.

В единичных литературных источниках описываются как бессудорожные [12, 14], так и судорожные формы ЭС [15], развившиеся после операций по поводу новообразований головного мозга. По результатам нашего исследования, у пациентов с диффузными глиомами головного мозга

Таблица 5. Частота развития эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде в зависимости от факта пролонгированной искусственной вентиляции легких

Table 5. Rate of epileptic status development in post-op period depending on whether the patient was on artificial lung ventilation for a long time

Показатель	Факт пролонгированной ИВЛ				Всего ($n = 271$)	
	да ($n = 73$)		нет ($n = 198$)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Эпилептический статус	6	8,22	2	1,01	8	2,95
Р-значение	0,00187* 0,00681**				–	

* Критерий χ^2 Пирсона.

** Критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

* Pearson's χ^2 .

** Yates corrected χ^2 .

Таблица 6. Частота развития острого симптоматического эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде в зависимости от факта церебральных осложнений

Table 6. Rate of acute symptomatic epileptic status development in early post-op period depending on cerebral complications

Показатель	Эпилептический статус		Р-значение
	абс.	%	
Наличие церебральных осложнений ($n = 41$)	7	17,07	< 0,00001
Отсутствие церебральных осложнений ($n = 239$)	3	1,26	
Всего ($n = 280$)	10	3,57	–

Примечание. Критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

Note. Yates corrected χ^2 .

были диагностированы судорожные формы ЭС в виде билатеральных тонико-клонических приступов (20,00%), фокальных моторных (70,00%) и миоклонических (10,00%) приступов. Таким образом, в нашей клинической практике диагностика опиралась на характерные клинические проявления судорожного ЭС и подтверждалась результатами ЭЭГ-мониторинга.

Следующим этапом работы было выделение факторов, влияющих на возникновение ЭС в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Вид оперативного лечения определяет врач-нейрохирург с учетом локализации новообразования и его размеров, наличия «масс-эффекта», вовлечения функциональных речевых и моторных областей головного мозга [16]. В нашем исследовании вид оперативного лечения не оказал статистически значимого влияния на частоту развития ЭС в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,13966$). Отсутствие ЭС после выполнения изолированной стереотаксической криодеструкции подтвердило ее безопасность. При комбинированном хирургическом лечении ЭС встречался несколько чаще — в 11,76% случаев (2/17). Возможно, это было связано с отбором наиболее сложных пациентов на данный вид хирургического вмешательства. Комбинированное лечение включало в себя стереотаксическую криодеструкцию на первом этапе и открытое удаление опухоли — на втором.

Получена тенденция к статистически значимым различиям в частоте развития ЭС ($p = 0,05718$) у пациентов, перенесших операции с пробуждением / без пробуждения и двухэтапные операции. При проведении двухэтапного оперативного лечения (первый этап — с пробуждением, второй — под общей анестезией) ЭС отмечался наиболее часто — в 11,76% случаев (2/17). При выполнении операций с пробуждением ЭС в раннем послеоперационном периоде не развился ни в одном случае (0/63), что подтвердило безопасность такого подхода.

Прямая стимуляция структур головного мозга во время операции не оказывала влияния на возникновение ЭС в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,32248$). Таким образом, применение данного метода в ходе оперативного лечения показало себя как эффективный и безопасный способ верификации моторных и речевых зон.

У пациентов с развитием ЭС в раннем послеоперационном периоде отмечена статистически значимо большая продолжительность операции ($p = 0,0129$), косвенно указывающая на ее травматичность. Это может быть связано как со сложностью доступа, так и с затруднениями, возникающими по время операции, что подтверждается результатами работы Ю.М. Забродской (2012) [17]. По ее данным, при непродолжительных вмешательствах (с длительностью манипуляций на головном мозге до 60 минут) осложнения развились в 17,6% случаев, а при длительных операциях (с продолжительностью «мозговой» части операции более 2 часов) частота осложнений возрастала до 62%.

Профилактическая терапия ПЭП у пациентов с диффузными глиомами головного мозга до оперативного лечения не снижала частоту развития ЭС в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,16385$), что дает основания не рекомендовать ее при плановом хирургическом лечении.

Это согласуется с рекомендациями Общества нейроонкологии (Society for Neuro-Oncology, SNO) и Европейской ассоциации по нейроонкологии (European Association of Neuro-Oncology, EANO) [18].

Вид анестезиологического пособия (включая применение таких препаратов, как севофлуран, мидазолам, пропофол, тиопентал натрия, дексметомидин) не влиял на частоту развития ЭС в раннем послеоперационном периоде ($p > 0,05$).

При пролонгированной седации пропофолом и ИВЛ не только не снижалась частота ЭС в раннем послеоперационном периоде, но и были отмечены худшие результаты (χ^2 с поправкой Йейтса, $p = 0,00681$): при ее проведении ЭС возникал в 8,22% случаев (6/73). Более того, седация пропофолом может нивелировать клиническую картину ЭС и затруднить диагностику осложнений.

Следует сделать акцент на том, что лечащий врач принимает решение о продленной седации пропофолом у наиболее тяжелых пациентов с самыми травматичными видами оперативного вмешательства. Данное положение подтверждается тем фактом, что ЭС в раннем послеоперационном периоде был констатирован у 17,07% (7/41) пациентов с церебральными осложнениями. Таким образом, с учетом характера церебральных осложнений (ишемический инсульт, пневмоцефалия с деформацией прилежащих отделов головного мозга, гипертензионно-дислокационный синдром, гидроцефалия) обязательным является проведение структурной нейровизуализации (МРТ головного мозга, КТ головы) в раннем послеоперационном периоде.

Лечение ЭС проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями¹. В 50,00% случаев купирования ЭС удалось достичь на фоне терапии препаратами первого (бензодиазепины) и второго (внутривенные формы ПЭП) ряда. Это согласуется с результатами J. Stritzelberger и соавт. (2023), по которым у 66,7% пациентов с глиобластомами ЭС был успешно купирован препаратами первой и второй линии [6]. В 50,00% случаев ввиду развития рефрактерного статуса использовались препараты третьего ряда (тиопентал натрия, пропофол). У всех пациентов ЭС был успешно купирован. Осуществлялось также лечение осложнений, приведших к возникновению ЭС.

По нашему мнению, пациентам с развитием ЭС в раннем послеоперационном периоде должна назначаться терапия ПЭП, которую следует проводить как в послеоперационном периоде, так и в последующем [19].

Необходимо подчеркнуть, что смертность в стационарах среди пациентов, у которых развился ЭС после нейрохирургических операций, по литературным данным, достигает 16,6% [20]. Смертность в стационарах от ЭС, вызванного другими причинами, составляет до 8,1% [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании частота развития эпилептического статуса (ЭС) в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга составила 3,57%. К факторам, приводящим к развитию ЭС у пациентов с диффузными глиомами головного мозга, относились более высокая продолжительность операции и большая длительность анестезии; развитие ЭС в раннем послеоперационном периоде отмечено у 17,07% пациентов с церебральными осложнениями. Профилактическое применение

¹ Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей: Клинические рекомендации. Утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 16.08.2022.

противоэпилептических препаратов у пациентов с диффузными глиомами головного мозга без эпилепсии, диагностированной до операции, не показано, так как оно не снижает частоту развития ЭС в раннем послеоперационном периоде.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Прокудин М.Ю. — разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, лечение пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Мартынов Б.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных; Литвиненко И.В. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Одинак М.М. — проверка критически важного содержания; Имянитов Е.Н. — молекулярно-генетические исследования, проверка критически важного содержания; Митюшкина Н.В., Беляева Е.О. — молекулярно-генетические исследования; Свистов Д.В. — отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Prokudin, M.Yu. — study design, clinical material collection, patient management, data processing, analysis and interpretation, text of the article; Martynov, B.V. — study design, patient selection, examination and management, data analysis and interpretation; Litvinenko, I.V. — study design, data analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication; Odinak, M.M. — review of critically important material; Imyanitov, E.N. — molecular genetic testing, review of critically important material; Mityushkina, N.V., Belyaeva, E.O. — molecular genetic testing; Svistov, D.V. — patient selection, examination and management, data analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00487.
This paper is supported by Russian Science Foundation Grant No. 22-15-00487.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (протокол № 278 от 30.05.2023).
The study was approved by the Ethics Committee at the S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation (minutes No. 278 dated 30/05/2023).

Об авторах / About the authors

Прокудин Михаил Юрьевич / Prokudin, M.Yu. — к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. eLIBRARY.RU SPIN: 4021-4432. <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>. E-mail: prmhail@mail.ru
Мартынов Борис Владимирович / Martynov, B.V. — д. м. н., доцент, профессор кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. eLIBRARY.RU SPIN: 9953-3997. <https://orcid.org/0000-0002-8459-2466>. E-mail: omartynova2005@rambler.ru
Литвиненко Игорь Вячеславович / Litvinenko, I.V. — д. м. н., профессор, начальник кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. eLIBRARY.RU SPIN: 6112-2792. <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>. E-mail: litvinenkoiv@rambler.ru
Одинак Мирослав Михайлович / Odinak, M.M. — член-корреспондент РАН, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, д. м. н., профессор. eLIBRARY.RU SPIN: 1155-9732. <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>. E-mail: odinak@rambler.ru
Имянитов Евгений Наумович / Imyanitov, E.N. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 1909-7323. <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru
Митюшкина Наталья Владимировна / Mityushkina, N.V. — к. б. н., научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3304-2513. <https://orcid.org/0000-0002-0179-3191>. E-mail: nmmail@inbox.ru
Беляева Екатерина Олеговна / Belyaeva, E.O. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0000-8836-7218>. E-mail: belyaeva2309@mail.ru
Свистов Дмитрий Владимирович / Svistov, D.V. — к. м. н., доцент, начальник кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. eLIBRARY.RU SPIN: 3184-5590. <https://orcid.org/0000-0002-3922-9887>. E-mail: dsvsvistov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shorvon S., Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure*. 2020;75:131–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.10.003
- Rosenow F., Hamer H.M., Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(suppl.8):s2–4. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01359.x
- Bauer G., Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*. 2010;51(2):177–90. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02297.x
- Giovannini G., Pasini F., Orlandi N., Mirandola L. et al. Tumor-associated status epilepticus in patients with glioma: Clinical characteristics and outcomes. *Epilepsy Behav*. 2019;101(pt. B): 106370. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.06.014
- Прокудин М.Ю., Одинак М.М., Литвиненко И.В., Мартынов Б.В. и др. Клинико-морфологические факторы риска развития эпилепсии у больных с глиальными и метастатическими опухолями головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):22–8. Prokudin M.Yu., Odinak M.M., Litvinenko I.V., Martynov B.V. et al. Clinical and morphological risk factors for the development of epilepsy in patients with glial and metastatic brain tumors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):22–8. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20201201122
- Stritzelberger J., Gesmann A., Fuhrmann I., Balk S. et al. Status epilepticus in patients with glioblastoma: Clinical characteristics, risk factors, and epileptological outcome. *Seizure*. 2023;112:48–53. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.09.014
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97–109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., eds. *The WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th ed.* IARC: Lyon; 2016. 408 p.

9. Trinka E., Cock H., Hesdorffer D., Rossetti A.O. et al. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–23. DOI: 10.1111/epi.13121
10. Карлов В.А. Определение и классификация эпилептического статуса (комментарии к докладу Комиссии Международной противоэпилептической лиги). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2016;116(9–2):32–6. Karlov V.A. Determination and classification of status epilepticus (comments to the ILAE report). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issue*. 2016;116(9–2):32–6. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20161169232-36
11. Lv R.-J., Wang Q., Cui T., Zhu F. et al. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2017;136:12–7. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.006
12. Лантева К.Н., Савин И.А., Шиманский В.Н., Масленникова М.А. и др. Эпилептический статус после удаления опухолей головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2023;87(3):65–73. Lapteva K.N., Savin I.A., Shimansky V.N., Maslennikova M.A. et al. Status epilepticus after brain tumor surgery. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2023;87(3):65–73. (in Russian). DOI: 10.17116/neiro20238703165
13. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., Hesdorffer D.C. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
14. Katogawa M., Ikegaya N., Miyake Y., Hayashi T. et al. Verbal and memory deficits caused by aphasic status epilepticus after resection of a left temporal lobe glioma. *Surg. Neurol. Int.* 2021;12:614. DOI: 10.25259/SNI_1120_2021
15. Casciato S., Mascia A., D'Aniello A., Quarato P.P. et al. A case of epilepsy partialis continua of abdominal muscles after brain tumor surgery. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(7):3001–4. DOI: 10.26355/eurev_201904_17581
16. Холявин А.И., Низковолос В.Б., Мартынов Б.В., Свистов Д.В. и др. Возможности использования криохирургической методики при лечении больных с глубинными опухолями головного мозга. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(1):11–7. Kholiyavin A.I., Nizkovolos V.B., Martynov B.V., Svistov D.V. et al. Possibilities of using cryosurgical method in treatment of depth brain tumors. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016;175(1):11–7. (in Russian). DOI: 10.24884/0042-4625-2016-175-1-11-17
17. Забродская Ю.М. Патологическая анатомия операционной раны головного мозга при современных методах хирургического лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2012. 36 с. Zabrodskaya Yu.M. Pathological anatomy of a surgical wound of the brain with modern methods of surgical treatment: abstract of dr. med. theses. St. Petersburg; 2012. 36 p. (in Russian).
18. Walbert T., Harrison R.A., Schiff D., Avila E.K. et al. SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro Oncol*. 2021;23(11):1835–44. DOI: 10.1093/neuonc/noab152
19. Прокудин М.Ю., Литвиненко И.В., Румянцева К.А., Мартынов Б.В. и др. Алгоритмы применения противоэпилептических препаратов у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга. *Известия Российской военной медицинской академии*. 2023;42(4):337–47. Prokudin M.Yu., Litvinenko I.V., Rumyantseva K.A., Martynov B.V. et al. Antiepileptic therapy algorithms in patients with primary and metastatic brain tumors. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):337–47. (in Russian). DOI: 10.17816/rmmar480859
20. Jin M.C., Parker J.J., Zhang M., Medress Z.A. et al. Status epilepticus after intracranial neurosurgery: incidence and risk stratification by perioperative clinical features. *J. Neurosurg.* 2021;135(6):1752–64. DOI: 10.3171/2020.10.JNS202895
21. Kling R., Ritvanen J., Mustonen H., Kämppi L. Long-term outcome of convulsive status epilepticus: a 10-year follow-up. *Epileptic Disord*. 2022;24(6):1046–59. DOI: 10.1684/epd.2022.1482 

Поступила / Received: 29.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 02.05.2024

Особенности метаболизма костной ткани при длительном приеме антиконвульсантов

Н.А. Сивакова ✉, И.В. Абрамова, И.Ю. Трухина, В.П. Рыбасова, Е.Д. Касьянов, В.А. Михайлов, Г.Э. Мазо

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить показатели минерального обмена и минеральной плотности костной ткани у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов и здоровых добровольцев.

Дизайн. Наблюдательное кросс-секционное исследование с включением двух групп сравнения.

Материалы и методы. Обследованы 100 пациентов, получавшие антиконвульсанты более 12 месяцев, и 58 здоровых добровольцев, не принимавшие противосудорожные препараты. Всем участникам исследования проведены клиническое психоневрологическое обследование, анализ лабораторных показателей микроэлементов и гормонов, участвующих в метаболизме костной ткани, и радиологическое обследование минеральной плотности костной ткани с использованием количественной компьютерной томографии (КТ-денситометрии).

Результаты. Сравнительный анализ лабораторных параметров микроэлементов и гормонов, связанных с костным обменом, выявил статистически значимые различия средних показателей кальция ионизированного, витамина D, тироксина свободного и пролактина между группами пациентов, получавших антиконвульсанты, и здоровых участников ($p(U) = 0,044$, $p(U) = 0,052$, $p(U) = 0,001$, $p(U) = 0,003$ соответственно). У больных с длительным приемом антиконвульсантов различных поколений, в отличие от здоровых лиц, установлены статистически значимо более высокие уровни дефицита витамина D ($p(\chi^2) = 0,010$, $p(\chi^2) = 0,016$). При сравнительном анализе показателей витамина D и изменений минеральной плотности костной ткани по данным КТ-денситометрии в группах больных с длительным приемом антиконвульсантов и здоровых участников не удалось выявить статистически значимых различий ($p(\chi^2) = 0,851$, $p(\chi^2) = 0,174$ соответственно). У пациентов, принимавших антиконвульсанты, по сравнению со здоровыми лицами уровень ионизированного кальция был существенно выше ($p(\chi^2) < 0,001$), что является маркером преобладания процесса остеорезорбции над остеогенезом.

Заключение. Результаты исследования подтверждают отрицательное влияние антиконвульсантов на минеральный обмен и плотность костной ткани. Полученные данные могут иметь важное значение для разработки диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов с целью своевременной профилактики нарушения метаболизма костной ткани и развития остеопороза.

Ключевые слова: антиконвульсанты, костный метаболизм, минеральный обмен, минеральная плотность костной ткани, витамин D.

Для цитирования: Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Трухина И.Ю., Рыбасова В.П., Касьянов Е.Д., Михайлов В.А., Мазо Г.Э. Особенности метаболизма костной ткани при длительном приеме антиконвульсантов. Доктор.Ру. 2024;23(7):15–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-15-24

Characteristics of Bone Metabolism in Long-Term Administration of Anticonvulsants

N.A. Sivakova ✉, I.V. Abramova, I.Yu. Trukhina, V.P. Rybasova, E.D. Kasyanov, V.A. Mikhailov, G.E. Mazo

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To investigate parameters of mineral metabolism and bone mineral density in patients with long-term administration of anticonvulsants and healthy volunteers.

Design. Observational cross-sectional study with including two comparison groups.

Materials and methods. The study included 100 patients receiving anticonvulsants for more than 12 months and 58 healthy volunteers without antiepileptic drugs. Clinical neuropsychiatric examination, analysis of laboratory parameters of microelements and hormones associated with bone metabolism, and radiologic examination of bone mineral density using quantitative computed tomography (CT-densitometry) were performed on all study participants.

Results. The comparative analysis of laboratory parameters of micro-elements and hormones associated with bone metabolism revealed statistically significant differences in mean values of calcium ionized, vitamin D, free thyroxine and prolactin between the groups of patients receiving anticonvulsants and healthy participants ($p(U) = 0.044$, $p(U) = 0.052$, $p(U) = 0.001$, $p(U) = 0.003$, respectively). Statistically significantly higher levels of vitamin D deficiency ($p(\chi^2) = 0.010$, $p(\chi^2) = 0.016$) were found in patients with long-term use of anticonvulsants of different generations, in contrast to healthy individuals. The comparative analysis of vitamin D indices and changes in bone mineral density according to CT-densitometry in the groups of patients with long-term anticonvulsants and healthy participants showed no statistically significant differences ($p(\chi^2) = 0.851$, $p(\chi^2) = 0.174$, respectively). Patients receiving anticonvulsants had significantly higher levels of ionized calcium ($p(\chi^2) < 0.001$) compared to healthy participants, which is a marker of the prevalence of the process of osteoresorption over osteogenesis.

Conclusion. The results of the study confirm the negative effect of anticonvulsants on mineral metabolism and bone density. The results of the study may be important for the development of diagnostic and therapeutic measures in patients taking anticonvulsants for the early prevention of bone metabolism disorders and the development of osteoporosis.

Keywords: anticonvulsants, bone metabolism, mineral metabolism, bone mineral density, vitamin D.

✉ Сивакова Наталия Александровна / Sivakova, N.A. — E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

For citation: Sivakova N.A., Abramova I.V., Trukhina I.Yu., Rybasova V.P., Kasyanov E.D., Mikhailov V.A., Mazo G.E. Characteristics of bone metabolism in long-term administration of anticonvulsants. *Doctor.Ru.* 2024;23(7):15–24. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-15-24

ВВЕДЕНИЕ

В организме человека непрерывно происходит процесс костного ремоделирования, который включает в себя два разнонаправленных события: остеорезорбцию и остеогенез. Ремоделирование костной ткани протекает очень сложно и контролируется разнообразными факторами, действие которых направлено на достижение баланса между сцепленными процессами остеокластной резорбции кости и остеобластного формирования [1]. Регуляция остеогенеза происходит на нескольких уровнях: локальном, системном и генетическом, что обеспечивает высокую степень метаболизма костной ткани. Локальную регуляцию осуществляет микроокружение посредством различных цитокинов, большого количества факторов роста, ряда полипептидов, ферментов, межклеточных контактов [1]. Системная нейроэндокринная регуляция реализуется гормонами и веществами с гормоноподобным действием. Наиболее изученными являются паратиреоидный гормон, половые гормоны, метаболиты витамина D, кальцитонин, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны [2]. В составе костной ткани минеральные компоненты, такие как гидроксипатит, натрий, калий, магний и свинец в виде хлоридов и фторидов, достигают 60–70%.

Основными клетками, участвующими в процессе костного ремоделирования, являются остеокласты, отвечающие за резорбцию костной ткани, и остеобласты, которые, напротив, ответственны за процессы минерализации остеоида. Функции остеобластов контролируются различными факторами роста, включая инсулиноподобные факторы роста I и II, паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D [3]. Повышенная активность остеобластов приводит к увеличению сывороточной концентрации костноспецифической щелочной фосфатазы и остеокальцина, которые принимают участие в минерализации костного матрикса и являются сывороточными маркерами формирования кости [4].

Важную роль в ремоделировании костной ткани играет лиганд-рецепторная система RANKL/RANK/OPG, непосредственно регулирующая дифференцировку остеокластов и остеолит [5]. Рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (receptor activator of NF- κ B, RANK) — основной медиатор, участвующий в формировании, функционировании и выживании остеокластов. Единственный лиганд, связывающийся с внеклеточным доменом RANK, — RANKL — выполняет функции стимуляции дифференциации преостеокластов, прикрепления остеокластов к костной ткани и их последующей активации. Остеопротегерин (OPG) — природный антагонист RANKL, так называемый рецептор-ловушка, блокирующий взаимодействие RANK и RANKL, связывая последний [5, 6]. Полагают, что решающим фактором резорбции кости является соотношение RANKL/OPG. Изменения баланса в системе RANK/RANKL/OPG связаны с многими патологическими процессами, которые характеризуются нарушениями ремоделирования костной ткани, в частности с остеопорозом.

Существует несколько эндогенных факторов, которые влияют на контроль системы RANKL/RANK/OPG, включая некоторые цитокины (фактор некроза опухоли- α , интер-

лейкин (IL)-1, IL-6, IL-4, IL-11 и IL-17), гормоны (витамин D, эстроген и глюкокортикоиды) и мезенхимальные факторы транскрипции [7]. Ремоделирование костной ткани также зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, старения и ассоциированного с ним секреторного фенотипа и т. д.¹

Гормоны щитовидной железы могут влиять на костный обмен посредством нескольких механизмов. Триiodтиронин (Т3) оказывает действие на остеобласты непосредственно через тиреоидные рецепторы альфа либо опосредованно, стимулируя синтез остеокальцина, коллагена I типа и щелочной фосфатазы. Воздействие Т3 на остеокласты происходит благодаря стимуляции цитокинов (IL-6, IL-8, простагландин E2), участвующих в остеокластогенезе. Тироксин (Т4) обладает гораздо меньшим сродством к рецепторам тиреоидных гормонов и влиянием на клетки костного метаболизма. Однако тиреоидные гормоны могут и опосредованно воздействовать на кость, они способствуют повышению чувствительности рецепторов на поверхности остеокластов к ПТГ. Тиреотропный гормон (ТТГ) оказывает прямое влияние на костную ткань через связь с рецептором к ТТГ. При этом происходит увеличение уровня внутриклеточного кальция, активация фосфатидилинозитолфосфатной системы, а также может быть активирована система G-протеин-аденилатциклазы. Активация первой системы ведет к увеличению уровня внутриклеточного кальция и регуляции расхода йода, йодированию тиреоглобулина, а аденилатциклаза регулирует поглощение йода и натрий-йодный транспорт [8].

Известно, что длительный прием антиконвульсантов приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, изменению ее архитектоники, развитию остеопороза и, как следствие, повышению риска возникновения низкоэнергетических переломов, с минимальным приложением травмирующего агента или без него [9]². В ряду биохимических нарушений метаболизма костей при приеме антиконвульсантов — гипокальциемия, гипофосфатемия, низкий уровень витамина D и повышение уровня ПТГ [10].

Противоэпилептические препараты, индукторы микросомальных ферментов печени (цитохрома P459), к которым относятся такие лекарственные средства, как барбитураты, карбамазепин, фенитоин и топирамат, повышают активность фермента 25-гидроксивитамина-D3-24-гидроксилазы (CYP24), который катализирует превращение 25(OH)D в его неактивный метаболит — 24,25-дигидрокси-холекальциферол (24,25(OH)2D3). Дефицит активного метаболита витамина D — 1,25(OH)2D3 — вызывает снижение всасывания кальция, что, в свою очередь, увеличивает пролиферацию клеток паращитовидной железы и секрецию ПТГ [11]. Вторичный гиперпаратиреоз способствует активации резорбции кости, что приводит к нарушению процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижению ее плотности, изменению микроархитектуры и увеличению вероятности возникновения низкоэнергетических переломов [12].

¹ Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Pract.* 2016;22(Suppl.4):1–42. DOI: 10.4158/EP161435.GL

² Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(6):392–426. DOI: 10.14341/probl2017636392-426

Однако в такой ситуации, например, вальпроевая кислота, которая принадлежит к ингибиторам микросомальных ферментов печени, не предполагает отрицательного воздействия на минеральную плотность костной ткани. Тем не менее, имеются исследования, указывающие на негативное влияние антиконвульсантов на костную ткань независимо от их воздействия на цитохром P450 [13]. Метаболиты вальпроевой кислоты являются анионами, которые связывают катионы Ca^{2+} в плазме, тем самым приводя к лекарственно-индуцированной гипокальциемии, которая непосредственно влечет изменение минеральной плотности костной ткани [14]. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа о нежелательном воздействии длительного применения противосудорожных препаратов на гормоны щитовидной железы у пациентов с эпилепсией, установлено, что большинство антиконвульсантов негативно влияют на тиреоидные гормоны. Так, карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин демонстрируют наиболее выраженную ассоциацию с уменьшением концентраций T4 и T3, в то время как топирамат характеризуется наиболее значительным воздействием на уровень ТТГ. Применение леветирацетама и вальпроевой кислоты может привести к субклиническому гипотиреозу. Противосудорожным препаратом с наименее негативным влиянием на уровень гормонов щитовидной железы является ламотридин [15].

Механизмы воздействия антиконвульсантов на систему костного ремоделирования остаются до конца неясными и требуют дальнейшего изучения для качественного, своевременного и целесообразного проведения профилактических мероприятий у пациентов с длительным приемом противосудорожных препаратов.

Цель исследования — изучить показатели минерального обмена и минеральной плотности костной ткани у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов и здоровых добровольцев.

Дизайн: наблюдательное кросс-секционное исследование с включением двух групп сравнения — больных эпилепсией, получавших антиконвульсанты более 12 месяцев, и здоровых добровольцев, не принимавших противосудорожные препараты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное в период с января по декабрь 2023 года на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, были включены 100 взрослых больных эпилепсией в возрасте от 21 года до 60 лет ($Me = 36$ (29–43)), из них 53 (53%) женщины и 47 (47%) мужчин. Медиана длительности приема антиконвульсантов составила 7 (3–14) лет, при этом минимальная продолжительность была 1 год, максимальная — 25 лет.

Контрольную группу составили 58 соматически здоровых добровольцев, не принимавшие антиконвульсанты и другие лекарственные препараты, способные повлиять на минеральную плотность костной ткани; из них 42 (72%) женщины и 16 (27,6%) мужчин в возрасте 22–60 лет ($Me = 29$ (25–43)).

Все участники исследования получили полную информацию о проводимом исследовании и дали письменное согласие на участие в нем. Протокол исследования, форма информированного согласия пациента и индивидуальная регистрационная карта были рассмотрены и одобрены для проведения исследования на заседании этического комитета при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № ЗК-И-1/23 от 26.01.2023).

Критерии включения для группы больных эпилепсией:

- участники мужского и женского пола в возрасте от 21 года до 60 лет;
- стационарные и амбулаторные пациенты;
- верифицированный диагноз эпилепсии (g40 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра);
- длительность заболевания не менее 12 месяцев;
- длительность приема антиконвульсанта не менее 12 месяцев;
- способность прочитать, понять и подписать форму информированного согласия для участия в исследовании;
- способность и желание соблюдать все процедуры исследования в соответствии с протоколом;
- подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, сбор социально-демографических и медицинских данных, согласие на лучевую диагностику, забор и исследование биоматериала (крови из вены), а также на обработку обезличенных персональных социально-демографических и медицинских данных;
- для женщин детородного периода — отрицательный тест на беременность.

Критерии включения для группы здоровых добровольцев:

- участники мужского и женского пола в возрасте от 21 года до 60 лет;
- участники, которые не получают и ранее не получали антиконвульсанты;
- способность прочитать, понять и подписать форму информированного согласия для участия в исследовании;
- способность и желание соблюдать все процедуры исследования в соответствии с протоколом;
- подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, сбор социально-демографических и медицинских данных, согласие на лучевую диагностику, забор и исследование биоматериала (крови из вены), а также на обработку обезличенных персональных социально-демографических и медицинских данных;
- для женщин детородного периода — отрицательный тест на беременность.

Критерии невключения для всех участников исследования:

- возраст пациентов до 20 лет включительно и старше 61 года;
- отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании;
- наличие клинически значимых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, эндокринологических, онкологических и других прогрессирующих болезней;
- указания на прием глюкокортикоидов, антидепрессантов, антипсихотиков, гормон-заместительной терапии;
- выявление в процессе оценочного интервью мыслей суицидального характера или агрессивного поведения, требующих принятия немедленных мер медицинского характера;
- выраженные когнитивные расстройства, проявляющиеся неспособностью участника прочитать и понять суть информированного согласия на участие в исследовании;
- для женщин детородного периода — положительный тест на беременность.

Критерии исключения для всех участников исследования:

- отказ от выполнения мероприятий, предусмотренных протоколом/отзыв согласия;

- выявленная беременность во время исследования;
- начало приема по медицинским показаниям антидепрессантов, антипсихотиков, кортикостероидов, гепарина, гормон-заместительной терапии;
- декомпенсация соматических заболеваний, затрудняющих участие в исследовании.

Инструменты оценки

Всем участникам исследования проведены клиническое обследование с оценкой соматического, неврологического и психического статусов, подробный сбор фармакологического анамнеза, анализ лабораторных показателей микроэлементов и гормонов, связанных с минеральным обменом, включая 25-гидроксикальциферол (витамин D), кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, фосфатазу щелочную, N-остеокальцин, ПТГ, пролактин, ТТГ, Т3 общий, Т3 свободный, Т4 общий и Т4 свободный.

Радиологическое обследование минеральной плотности костной ткани проводилось посредством количественной компьютерной томографии (КТ-денситометрии), с использованием мультidetекторного компьютерного томографа Canon Aquilion One 640, в трех точках: поясничные позвонки LI, LII и шейка бедра. Оценка результатов денситометрического исследования производилась по критериям T и Z, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения [16].

Данные исследования были проанализированы с применением программного обеспечения StatTech версии 3.1.10. Количественные параметры прошли проверку на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро — Уилка. При наличии нормального распределения были представлены средние значения (M) и стандартные отклонения (SD), а также 95% доверительный интервал (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описаны с применением медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃). Категориальные данные были представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественным параметрам с нормальным распределением и равной дисперсией проведено с использованием t-критерия Стьюдента. Для данных с отклонениями от стандартного распределения использован U-критерий Манна — Уитни. Однофакторный дисперсионный анализ был применен для сравнения трех и более групп с нормальным распределением, в то время как критерий Краскела — Уоллиса использовался для данных с нестандартным распределением. Сравнение процентных долей осуществлялось с помощью критерия χ² Пирсона и точного критерия Фишера при анализе четырехпольных таблиц сопряженности. Уровень значимости был определен следующим образом: значение p < 0,05 считалось значительным, p < 0,01 — высокозначимым, а p ≥ 0,05 — несущественным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ лабораторных показателей в группах больных эпилепсией и здоровых лиц

Результаты сравнительного анализа лабораторных параметров микроэлементов и гормонов, связанных с костным обменом, в группах больных эпилепсией с длительным приемом антиконвульсантов и здоровых участников представлены в *таблице 1*. Согласно полученным данным, у больных и здоровых лиц выявлены статистически значимые разли-

чия средних величин показателей кальция ионизированного, витамина D, Т4 свободного и пролактина (p (U) = 0,044, p (U) = 0,052, p (U) = 0,001, p (U) = 0,003 соответственно),

Таблица 1. Сравнение лабораторных показателей минерального обмена у больных эпилепсией (БЭ) и здоровых добровольцев (ЗД)

Table 1. Comparison of laboratory values of mineral metabolism in patients with epilepsy and healthy volunteers

Лабораторные показатели	Группы	M ± SD / Me	95% доверительный интервал / Q ₁ –Q ₃	n	p (U-критерий Манна — Уитни)
Кальций ионизированный, ммоль/л	БЭ	1,23	1,21–1,26	58	0,044*
	ЗД	1,21	1,19–1,25	100	
Витамин D, нг/мл	ЗД	21,90	16,44–29,13	58	0,052*
	БЭ	20,23	10,39–28,50	100	
Кальций общий, ммоль/л	ЗД	2,49	2,42–2,56	58	0,612
	БЭ	2,48	2,36–2,58	100	
Фосфор, ммоль/л	ЗД	1,07	0,98–1,19	58	0,287
	БЭ	1,02	0,93–1,16	100	
Трийодтиронин свободный, пмоль/л	ЗД	5,913	5,141–6,285	58	0,853
	БЭ	5,508	5,002–6,506	100	
Трийодтиронин общий, нмоль/л	ЗД	1,731	1,582–1,899	58	0,078
	БЭ	1,656	1,279–1,869	100	
Тироксин общий, нмоль/л	ЗД	87,491	78,704–98,260	58	0,665
	БЭ	86,500	69,609–113,181	100	
Тироксин свободный, пмоль/л	ЗД	16,564	15,514–18,127	58	0,001*
	БЭ	15,331	14,114–17,028	100	
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	ЗД	1,841	1,217–3,125	58	0,903
	БЭ	1,866	1,268–2,851	100	
Фосфатаза щелочная, ЕД/л	ЗД	169	144–226	58	0,828
	БЭ	174	139–226	100	
Паратиреоидный гормон, пг/мл	ЗД	50,763	41,861–67,659	58	0,385
	БЭ	49,178	39,306–65,130	100	
N-остеокальцин, нг/л	ЗД	11,596	9,303–15,274	58	0,967
	БЭ	11,179	8,573–16,937	100	
Пролактин, мМЕ/л	ЗД	278	179–460	58	0,003*
	БЭ	454	273–596	100	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. * — statistically significant differences between values (p < 0.05).

тогда как при сопоставлении других лабораторных данных статистически значимых различий не обнаружено.

В группе больных эпилепсией среднее значение витамина D было 20,23 нг/мл, у здоровых обследованных — 21,90 нг/мл ($p(U) = 0,052$). Несмотря на то, что различия между этими показателями являлись статистически значимыми, в обеих группах средний уровень витамина D, согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов³, соответствовал его недостаточности (20–29 нг/мл), при этом более низкие показатели отмечались у больных эпилепсией.

Уровень ионизированного кальция в группе здоровых лиц в среднем составил 1,23 ммоль/л, в группе больных — 1,21 ммоль/л ($p(U) = 0,044$), оба значения укладываются в референсный интервал нормы (1,03–1,23 ммоль/л). Среднее значение Т4 свободного у пациентов, принимавших антиконвульсанты, было 15,331 пмоль/л, в группе здоровых участников — 16,564 пмоль/л ($p(U) = 0,001$), что входит в диапазон референсных значений нормы (10,3–24,5 пмоль/л). Уровень пролактина в группе здоровых лиц в среднем составил 278 мМЕ/л, в группе больных эпилепсией — 454 мМЕ/л ($p(U) = 0,003$) при референсных показателях нормы 57–600 мМЕ/л у мужчин и 69–750 мМЕ/л — у женщин.

Однако, несмотря на то, что уровни кальция ионизированного, гормонов Т4 свободного и пролактина укладыва-

лись в диапазоны нормы, у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов установлены статистически значимо более низкие средние уровни кальция ионизированного и Т4 свободного, а также более высокий средний показатель пролактина.

Влияние антиконвульсантов различных поколений на минеральный обмен

В зависимости от поколения принимаемого антиконвульсанта пациенты, больные эпилепсией, были разделены на две подгруппы: АК1, в которой применялись традиционные антиконвульсанты (карбамазепин, вальпроевая кислота, бензобарбитал, окскарбазепин, фенobarбитал), и АК2, куда вошли пациенты, получавшие препараты 2 и 3-го поколений (леветирацетам, лакосамид, ламотриджин). Подгруппу АК1 составили 40 человек, из них 21 мужчина и 19 женщин; средний возраст — $36,1 \pm 10$ (ДИ: 33–40) лет. В подгруппу АК2 вошли 60 человек, из них 26 мужчин и 34 женщины; средний возраст — $38,05 \pm 11$ (ДИ 35–41) лет.

Проведен сравнительный анализ средних значений лабораторных показателей микроэлементов и гормонов, участвующих в костном метаболизме, у пациентов, принимавших антиконвульсанты различных поколений, и здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение средних значений лабораторных показателей микроэлементов и гормонов у пациентов, принимавших традиционные антиконвульсанты (АК1), антиконвульсанты последней генерации (АК2), и здоровых добровольцев (ЗД)

Table 2. Comparison of mean laboratory values of micro-elements and hormones in patients treated with conventional antiepileptic agents, last generation antiepileptic agents, and in healthy volunteers

Лабораторные показатели	Группы	M ± SD / Me	95% доверительный интервал / Q ₁ –Q ₃	n	p (Н-критерий Краскела — Уоллиса)
Витамин D, нг/мл	АК1	16,27	9,67–25,01	41	0,033 $p_{\text{АК1-ЗД}} = 0,028$
	АК2	21,79	12,07–30,02	59	
	ЗД	21,90	16,44–29,13	58	
Кальций ионизированный, ммоль/л	АК1	1,21	1,19–1,24	40	0,104
	АК2	1,22	1,19–1,25	59	
	ЗД	1,23	1,21–1,26	58	
Кальций общий, ммоль/л	АК1	2,42	2,35–2,57	40	0,606
	АК2	2,49	2,38–2,59	59	
	ЗД	2,49	2,42–2,56	58	
Фосфор, ммоль/л	АК1	1,08	0,92–1,15	40	0,617
	АК2	1,01	0,94–1,20	59	
	ЗД	1,07	0,98–1,19	57	
Фосфатаза щелочная общая, ЕД/л	АК1	170	135–228	40	0,912
	АК2	176	142–219	59	
	ЗД	169	144–226	57	
Паратиреоидный гормон, пг/мл	АК1	55,228	38,244–68,467	40	0,507
	АК2	48,104	39,465–62,805	59	
	ЗД	50,763	41,861–67,659	58	
N-остеокальцин, нг/мл	АК1	12,647	8,439–18,462	40	0,838
	АК2	11,020	8,549–16,047	59	
	ЗД	11,596	9,303–15,274	58	

³ Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84

Лабораторные показатели	Группы	M ± SD / Me	95% доверительный интервал / Q ₁ -Q ₃	n	p (H-критерий Краскела — Уоллиса)
Пролактин, мМЕ/л	AK1	478	282–630	40	0,010* p _{AK1-3Д} = 0,027 p _{AK2-3Д} = 0,027
	AK2	445	266–544	59	
	3Д	278	179–460	58	
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	AK1	2,087	1,462–3,235	39	0,298
	AK2	1,711	1,241–2,625	59	
	3Д	1,841	1,217–3,125	58	
Трийодтиронин общий, нмоль/л	AK1	1,606	1,177–1,876	40	0,147
	AK2	1,693	1,480–1,861	59	
	3Д	1,731	1,582–1,899	58	
Трийодтиронин свободный, пмоль/л	AK1	5,851 ± 1,007	5,529–6,173	40	0,837
	AK2	5,720 ± 1,169	5,416–6,025	59	
	3Д	5,778 ± 0,993	5,517–6,039	58	
Тироксин общий, нмоль/л	AK1	79,891	67,264–111,585	40	0,440
	AK2	90,676	74,070–114,642	59	
	3Д	87,491	78,704–98,260	58	
Тироксин свободный, моль/л	AK1	15,157	14,159–17,044	40	0,006* p _{AK1-3Д} = 0,018 p _{AK2-3Д} = 0,018
	AK2	15,759	14,085–16,912	59	
	3Д	16,564	15,514–18,127	58	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. * — statistically significant differences between values (p < 0.05).

Представленные в таблице 2 результаты показывают, что при сопоставлении средних величин таких лабораторных параметров, как витамин D, пролактин и T4 свободный в подгруппах AK1, AK2 и у здоровых лиц установлены статистически значимые различия (p (H) = 0,033, p (H) = 0,010 и p (H) = 0,006 соответственно). Сравнение средних величин показателей общего и ионизированного кальция, фосфора, фосфатазы щелочной, ПТГ, N-остеокальцина, ТТГ, T3 обще-

го, T3 свободного и T4 общего в зависимости от поколения принимаемого антиконвульсанта статистически значимых различий не выявило (p > 0,05 для всех показателей).

Осуществлен сравнительный анализ категориальных параметров (снижение/норма/повышение) лабораторных показателей между подгруппами пациентов, получавших антиконвульсанты разных поколений, и группой здоровых обследованных (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительный анализ категориальных параметров лабораторных показателей микроэлементов и гормонов у пациентов, принимавших традиционные антиконвульсанты (AK1), антиконвульсанты последней генерации (AK2), и здоровых добровольцев (3Д), n (%)

Table 3. Comparative analysis of category parameters of laboratory values of micro-elements and hormones in patients treated with conventional antiepileptic agents, last generation antiepileptic agents, and in healthy volunteers, n (%)

Лабораторные показатели	Категории параметров	Группы			p (χ ² Пирсона)
		AK1 (n = 40)	AK2 (n = 60)	3Д (n = 58)	
Витамин D, нг/мл	Достаточно (30–100)	9 (22,5)	11 (18,3)	13 (22,4)	0,038* p _{AK1-3Д} = 0,017 p _{AK2-3Д} = 0,032
	Выраженный дефицит (< 10)	1 (2,7,5)	14 (23,3)	2 (3,4)	
	Дефицит (10–19)	9 (22,5)	17 (28,3)	18 (31,0)	
	Недостаточно (20–29)	1 (2,7,5)	18 (30,0)	25 (43,1)	
Кальций ионизированный, ммоль/л	Норма (1,03–1,23)	30 (75,0)	37 (62,7)	32 (55,2)	< 0,001* p _{AK1-3Д} < 0,001 p _{AK2-3Д} < 0,001
	Снижение	0 (0)	0 (0)	26 (44,8)	
	Повышение	10 (25,0)	22 (37,3)	0 (0,0)	
Пролактин, мМЕ/л	Норма (мужчины: 57–600; женщины: 69–750)	28 (70,0)	50 (84,7)	50 (92,6)	0,020* p _{AK1-3Д} = 0,047
	Снижение	3 (7,5)	0 (0,0)	1 (1,9)	
	Повышение	9 (22,5)	9 (15,3)	3 (5,6)	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note. * — statistically significant differences between values (p < 0.05).

Результаты исследования показали, что при оценке уровней витамина D, кальция ионизированного и пролактина между подгруппами АК1, АК2 и группой здоровых лиц выявлены статистически значимые различия ($p(\chi^2) = 0,038$, $p(\chi^2) < 0,001$, $p(\chi^2) = 0,020$ соответственно). По другим исследуемым лабораторным показателям статистически значимых различий не получено. Подгруппы пациентов с длительным приемом антиконвульсантов различных поколений (АК1 и АК2) демонстрировали статистически значимо более высокие уровни дефицита витамина D по сравнению со здоровыми обследованными ($p(\chi^2) = 0,010$, $p(\chi^2) = 0,016$). У большинства участников из группы здоровых лиц также отмечена недостаточности витамина D, но его уровень не достигал диапазона дефицита.

Уровень кальция ионизированного был значительно выше у пациентов подгрупп АК1 и АК2 по сравнению с показателем здоровых испытуемых ($p(\chi^2) < 0,001$), у которых его увеличение не было зафиксировано, что обращает на себя внимание, поскольку повышение кальция ионизированного является маркером преобладания процесса остеорезорбции над остеогенезом. Таким образом, очевидно, полученные данные свидетельствуют об одном из негативных механизмов действия антиконвульсантов на костный метаболизм.

В подгруппе АК1 выявлены статистически значимо более высокие уровни пролактина, чем у здоровых лиц ($p = 0,047$). Выше, чем у здоровых участников, этот показатель также был в подгруппе АК2 (табл. 3).

Полученные результаты указывают на то, что противоэпилептические препараты имеют большее влияние на изменение уровня витамина D, ионизированного кальция и пролактина. Данное наблюдение может иметь важное значение для диагностики нарушения минерального обмена у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов.

Сравнительный анализ уровня витамина D и КТ-изменений минеральной плотности костной ткани

По данным КТ-денситометрии, в группе больных эпилепсией у 53 (53%) человек показатели минеральной плотности костной ткани были в пределах нормы, у 32 (32%) пациентов выявлено снижение плотности кости до уровня остеопении, у 15 (15%) — до уровня остеопороза. У 20 (20%) больных эпилепсией установлена достаточная концентрация витамина D, у 25 (25%) — выраженный дефицит, у 26 (26%) — дефицит, у 29 (29%) человек выявлена недостаточность. Сравнительный анализ уровня витамина D и изменений минеральной плотности костной ткани по данным КТ-денситометрии в этой группе не показал статистически значимых различий ($p(\chi^2) = 0,101$), результаты представлены в таблице 4.

В группе здоровых обследованных, по данным КТ-денситометрии, нормальные значения минеральной плотности костной ткани наблюдались у 29 (50%) человек, снижение показателей до уровня остеопении выявлено у 21 (36,2%), до уровня остеопороза — у 8 (13,8%). При сравнительном анализе концентрации витамина D и КТ-изменений минеральной плотности костной ткани не удалось выявить статистически значимых различий ($p(\chi^2) = 0,888$), данные представлены в таблице 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение влияния антиконвульсантов на метаболизм костной ткани представляет актуальную задачу для клинической медицины. Противоэпилептические препараты широко используются в лечении психо-неврологических заболеваний, однако их потенциальное воздействие на здоровье костной ткани может вызвать серьезные проблемы у пациентов.

Таблица 4. Сравнительный анализ уровня витамина D и КТ-изменений минеральной плотности костной ткани в группе больных эпилепсией, n (%)

Table 4. Comparative analysis of vitamin D levels and CT changes in bone mineral density in patients with epilepsy, n (%)

Уровень витамина D, нг/мл	Минеральная плотность костной ткани			p (χ^2 Пирсона)
	Норма	Остеопения	Остеопороз	
Достаточно (30–100)	13 (24,5)	5 (15,6)	2 (13,3)	–
Выраженный дефицит (< 10)	8 (15,1)	11 (34,4)	6 (40,0)	0,101
Дефицит (10–19)	18 (34,0)	4 (12,5)	4 (26,7)	
Недостаточно (20–29)	14 (26,4)	12 (37,5)	3 (20,0)	

Таблица 5. Сравнительный анализ уровня витамина D и КТ-изменений минеральной плотности костной ткани в группе здоровых лиц, n (%)

Table 5. Comparative analysis of vitamin D levels and CT changes in bone mineral density in healthy volunteers, n (%)

Уровень витамина D, нг/мл	Минеральная плотность костной ткани			p (χ^2 Пирсона)
	Норма	Остеопения	Остеопороз	
Достаточно (30–100)	6 (20,7)	5 (23,8)	2 (25,0)	0,888
Выраженный дефицит (< 10)	2 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Дефицит (10–19)	9 (31,0)	7 (33,3)	2 (25,0)	
Недостаточно (20–29)	12 (41,4)	9 (42,9)	4 (50,0)	

Наше исследование показало, что в общей группе больных эпилепсией и здоровых добровольцев, не принимавших антиконвульсанты, у большинства участников средние значения витамина D соответствовали уровню недостаточности (10–29 нг/мл). Полученные результаты согласуются с данными Л.А. Суплотовой и соавт. [17], которые в ходе масштабного многоцентрового одномоментного исследования в нескольких субъектах Российской Федерации в 2020 году установили, что население Санкт-Петербурга имеет крайне низкий уровень витамина D. Из принявших участие в исследовании соматически здоровые женщины и мужчины от 18 до 50 лет у 8,51% показатели уровня витамина D были в норме, у 91,49% определены суммарно недостаточность и дефицит. Полученные результаты можно объяснить географическими особенностями расположения Северо-Западного региона и низким уровнем инсоляции.

С другой стороны, различия суммарного снижения и дефицита витамина D между подгруппами участников, принимавших антиконвульсанты разных поколений, и группой здоровых лиц были статистически значимыми ($p(\chi^2) = 0,013$), что соответствовало результатам масштабного исследования, проведенного в Китае [18]. N. Dong и соавт. в 2019–2020 годах обследовали 648 детей, страдающих эпилепсией и 6338 детей без неврологической патологии. Выявлено, что показатель 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у детей с эпилепсией был значительно ниже, чем у здоровых ($p < 0,0001$), а недостаточность витамина D составила 49,19%. Следует отметить, что уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у детей с впервые диагностированной эпилепсией до получения какого-либо лечения антиконвульсантами также был значительно ниже, чем в контрольной группе.

При сравнительном анализе показателей КТ-денситометрии и уровня витамина D в обследованных нами группах не выявлено статистически значимой разницы. Полученные результаты не согласуются с данными исследования китайских ученых Z.Q. Chen и соавт., проведенного в Гуанчжоу на выборке из случайно отобранных 188 женщин и 122 мужчин из местного населения в возрасте от 17 до 88 лет. Авторами было установлено, что уровни 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови были положительно связаны с минеральной плотностью костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у пожилых женщин ($r = 0,382, p < 0,01$; $r = 0,384, p < 0,01$ соответственно) и молодых мужчин ($r = 0,332, p < 0,05$; $r = 0,260, p < 0,05$ соответственно). В нашем исследовании не участвовали люди старше 60 лет, но, несмотря на общий дефицит витамина D по Северо-Западному региону, стоит отметить выраженное влияние приема антиконвульсантов на его уровень у людей молодого и среднего возраста.

В полученных результатах проведенного нами исследования обращает на себя внимание разница показателей уровня пролактина в группах здоровых участников и принимающих антиконвульсанты ($p(U) = 0,003$). А. Kostrzak и соавт. в своей работе объяснили аналогичные данные негативным воздействием лекарственных средств и выявили непосредственную связь высокого уровня пролактина со снижением минеральной плотности костной ткани посредством гипо-

эстрогении [19]. Однако проведенный нами сравнительный анализ повышения пролактина и снижения минеральной плотности костной ткани не установил статистически значимых различий между группами исследования ($p(\chi^2) = 0,695$). Кроме того, нами также не выявлено значимых различий между группами участников по уровням щелочной фосфатазы и ПТГ, что не согласуется с работами, указывающими на изменения этих показателей у лиц, принимавших антиконвульсанты [20], и требует дальнейшего изучения с включением больших выборок.

Одним из важных маркеров системной потери костной массы является повышенный уровень кальция ионизированного, который был выявлен только в группе обследованных, принимавших традиционные антиконвульсанты, что подтверждает влияние этих препаратов на процесс эндогенной регуляции костного ремоделирования. Поскольку в группе антиконвульсантов новой генерации повышения кальция не зафиксировано, вероятно, различные поколения антиконвульсантов воздействуют на разные уровни регуляции метаболизма костной ткани.

Полученные нами данные также могут указывать на возможное наличие нескольких механизмов воздействия антиконвульсантов на костный обмен. Так, повышение уровня пролактина в группе пациентов, принимавших традиционные антиконвульсанты, было статистически значимо по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p = 0,047$), в то время как у больных, принимавших антиконвульсанты нового поколения, значимые различия не выявлены. Такие результаты могут свидетельствовать о потенциальном негативном влиянии антиконвульсантов на минеральную плотность костной ткани не только посредством снижения уровня активного метаболита витамина D, но также, возможно, через другие неизученные механизмы. Это подчеркивает необходимость дальнейшего обширного и внимательного исследования. Кроме того, важно учитывать воздействие различных дополнительных факторов [21], которые могут влиять на минеральную плотность костной ткани: уровня инсоляции, климатических условий, гиперпролактинемии, патологических состояний, а также множества экзогенных факторов, включая курение, употребление алкоголя, наличие переломов в анамнезе и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание влияния антиконвульсантов на костную ткань имеет важное клиническое значение, поскольку изменения в минеральном обмене и плотности костной ткани могут приводить к развитию остеопороза и повышенному риску переломов у пациентов, принимающих данные препараты на длительной основе. Результаты исследования подтверждают, что остеопороз является многофакторным заболеванием и необходимо пристальное и детальное изучение различных механизмов влияния антиконвульсантов на костный обмен в совокупности с другими экзогенными и эндогенными предикторами патологической остеорезорбции. Выявление точных механизмов воздействия антиконвульсантов на метаболизм костной ткани позволит разработать комплекс профилактических мер и предотвратить травматическую инвалидизацию пациентов с эпилепсией молодого и среднего возраста.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Сивакова Н.А. — концепция, разработка методологии и дизайна исследования, сбор материала, интерпретация результатов, выводы и обсуждение; Абрамова И.В. — дизайн исследования, сбор материала, литературный обзор, интерпретация результатов,

обсуждение; Трухина И.В., Рыбасова В.П. — дизайн исследования, сбор материала, литературный обзор, интерпретация результатов; Касьянов Е.Д. — анализ данных и статистическая обработка результатов; Михайлов В.А., Мазо Г.Э. — формирование общей концепции исследования, проверка, редактирование, утверждение к публикации статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Sivakova, N.A. — study concept, methodology and design for the study, material collection, interpretation of results, conclusions and discussion; Abramova, I.V. — study design, material collection, literature review, interpretation of results, discussion; Trukhina, I.V., Rybasova, V.P. — study design, material collection, literature review, interpretation of results; Kasyanov, E.D. — data analysis and statistical procedure of the results; Mikhailov, V.A., Mazo, G.E. — generation of the common concept of the study, review, editing and approved the final version of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 23-25-00104 (<https://rscf.ru/project/23-25-00104/>).

The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-25-00104) (<https://rscf.ru/project/23-25-00104/>).

Этическое утверждение / Ethics approval

Все участники исследования получили полную информацию о проводимом исследовании и дали письменное согласие на участие в нем. Протокол исследования, форма информированного согласия пациента и индивидуальная регистрационная карта были рассмотрены и одобрены для проведения исследования на заседании этического комитета при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № ЗК-И-1/23 от 26.01.2023).

All study participants received full information about the study and consented in writing to participate in the study. The study protocol, patient informed consent form and individual registration card were reviewed and approved for the study at the meeting of the Independent Ethics Committee at V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (protocol No. EC-I-1/23 dated 26.01.2023)

Об авторах / About the authors

Сивакова Наталия Александровна / Sivakova, N.A. — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4309-8739. <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>. E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

Абрамова Ирина Викторовна / Abramova, I.V. — лаборант-исследователь отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2232-0655. <https://orcid.org/0009-0008-4102-0725>. E-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru

Трухина Ирина Юрьевна / Trukhina, I.Yu. — клинический ординатор отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0005-4721-1977>. E-mail: ish080298@gmail.com

Рыбасова Варвара Павловна / Rybasova, V.P. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0001-7692-7051>. E-mail: varvara-rybasova@mail.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич / Kasyanov, E.D. — старший научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4818-2523. <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Михайлов Владимир Алексеевич / Mikhailov, V.A. — д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель института нейropsychиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5563-1009. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>. E-mail: vladmikh@yandex.ru

Мазо Галина Элевна / Mazo, G.E. — д. м. н., главный научный сотрудник, заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 1361-6333. <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корнилова Л.Е., Соков Е.Л., Артюков О.П. Внутрикостные блокады (клинические наблюдения): монография. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2014: 4–8. Kornilova L.E., Sokov E.L., Artyukov O.P. Intraosseous blockades (clinical observations): monograph. M.: Publishing House of the Academy of Natural Sciences; 2014: 4–8. (in Russian)
2. Henning P., Conaway H.H., Lerner U.H. Stimulation of osteoclast formation and bone resorption by glucocorticoids: synergistic interactions with the calcium regulating hormones parathyroid hormone and 1,25(OH)₂-vitamin D₃. *Vitam. Horm.* 2022;120: 231–70. DOI: 10.1016/bs.vh.2022.04.005
3. Cianferotti L., Cipriani C., Palermo A., Viapiana O. et al. A practical approach for anabolic treatment of bone fragility with romosozumab. *J. Endocrinol. Invest.* 2024;47(11):2649–62. DOI: 10.1007/s40618-024-02395-2
4. Greenblatt M.B., Tsai J.N., Wein M.N. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clin. Chem.* 2017;63(2):464–74. DOI: 10.1373/clinchem.2016.259085
5. Cheng C.H., Chen L.R., Chen K.H. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1376. DOI: 10.3390/ijms23031376
6. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии.* 2015;2(3):51–9. Gershtein E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskii N.E. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Advances in Molecular Oncology.* 2015;2(3):51–9. (in Russian). DOI: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59
7. Carrillo-López N., Martínez-Arias L., Fernández-Villabrille S., Ruiz-Torres M.P. et al. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -catenin systems in CKD bone and cardiovascular disorders. *Calcif. Tissue Int.* 2021;108(4):439–51. DOI: 10.1007/s00223-020-00803-2
8. Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Москоченко А.С., Вилков А.В. и др. Состояние костного метаболизма при заболеваниях щитовидной железы (обзор). *Медицинский альманах.* 2016;4(44):154–7. Piksin I.N., Davydkin V.I., Moskovchenko A.S., Vilkov A.V. et al. Status of bone metabolism in thyroid diseases (review). *The Medical Almanac.* 2016;4(44):154–7. (in Russian)

9. Луцки М.Л., Бурко И.И., Данилова Л.И. Остеопороз: нарушения метаболизма костной ткани, диагностические и лечебные подходы: учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО; 2023. 39 с. Lushchik M.L., Burko I.I., Danilova L.I. Osteoporosis: disorders of bone tissue metabolism, diagnostic and therapeutic approaches: textbook. Minsk; 2023. 39 p. (in Russian)
10. Rack A.M., Morrell M.J. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav.* 2004;5 Suppl.2:S24–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2003.11.029
11. Жидкова И.А., Казначеева Т.В., Демидова Е.Ю., Берсенева В.В. Молекулярные механизмы влияния антиэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани пациентов с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;15:59–65. Zhidkova I.A., Kaznacheeva T.V., Demidova E.Yu., Berseneva V.V. Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;15:59–65. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2016-15-59-65
12. Li Y., Zhao P., Jiang B., Liu K. et al. Modulation of the vitamin D/vitamin D receptor system in osteoporosis pathogenesis: insights and therapeutic approaches. *J. Orthop. Surg. Res.* 2023;18(1):860. DOI: 10.1186/s13018-023-04320-4
13. Hamed S.A. Markers of bone turnover in patients with epilepsy and their relationship to management of bone diseases induced by antiepileptic drugs. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016;9(2):267–86. DOI: 10.1586/17512433.2016.1123617
14. Листратов А.И., Остроумова О.Д., Клепикова М.В., Алешкович Е.В. Лекарственно-индуцированная гипocalцемиа. *Медицинский совет.* 2021;14:164–75. Listratov A.I., Ostroumova O.D., Klepikova M.V., Aleshckovich E.V. Drug-induced hypocalcemia. *Medical Council.* 2021;14:164–75. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-164-175
15. Han Y., Yang J., Zhong R., Guo X. et al. Side effects of long-term oral anti-seizure drugs on thyroid hormones in patients with epilepsy: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2022;43(9):5217–27. DOI: 10.1007/s10072-022-06120-w
16. Kanis J.A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos. Int.* 1994;4(6):368–81. DOI: 10.1007/BF01622200
17. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):84–92. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y. et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(2):84–92. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12736
18. Dong N., Guo H.L., Hu Y.H., Yang J. et al. Association between serum vitamin D status and the anti-seizure treatment in Chinese children with epilepsy. *Front. Nutr.* 2022;9:968868. DOI: 10.3389/fnut.2022.968868
19. Kostrzak A., Męczekalski B. Hyperprolactinaemia and bone mineral density. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2015;39(230):122–5. (in Polish)
20. Евреинов В.В. Гематологический, биохимический, коагуляционный профили пациентов с детским церебральным параличом и эпилепсией на фоне приема вальпроевой кислоты в периоперационный период. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2024;21(1):17–23. Evreinov V.V. Hematological, biochemical, coagulation profiles of patients with cerebral palsy and epilepsy on the background of taking valproic acid in the perioperative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2024;21(1):17–23. (in Russian). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-17-23
21. Sözen T., Özışık L., Başaran N.Ç. An overview and management of osteoporosis. *Eur. J. Rheumatol.* 2017;4(1):46–56. DOI: 10.5152/eurjrheum.2016.048 

Поступила / Received: 06.08.2024

Принята к публикации / Accepted: 03.10.2024

Особенности восстановления движений в паретичной нижней конечности у пациентов с инсультом

И.П. Ястребцева^{1, 2} ✉, В.Ю. Добродеева¹, А.Р. Гасанбекова¹, Н.Н. Пануева¹, Л.Ю. Дерябкина¹

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Иваново

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить особенности восстановления движений, выполняемых на горизонтальной плоскости стопой пораженной нижней конечности, и сопряженных изменений поддержания баланса тела у пациентов с центральным парезом легкой и умеренной степени, а также выделить факторы их улучшения.

Дизайн. Клиническое проспективное рандомизированное интервенционное продольное пилотное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 115 пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне, получавших реабилитационную помощь, согласно стандартам и клиническим рекомендациям. Пациенты разделены на две группы: основную (I), в которой в комплекс реабилитационных мероприятий включался стабилметрический тренинг, и группу сравнения (II), в которой он не выполнялся. Дополнительно обе группы в зависимости от степени снижения силы в стопе разделили на подгруппы с легким и умеренным парезом. Все пациенты в начале и конце курса проходили тестирование доступных движений на горизонтальной плоскости по предлагаемой прямолинейной траектории до ограничений, соответствующих изображению на экране монитора, отражающего игровую ситуацию. Движения стопой осуществлялись последовательно во фронтальной плоскости путем отведения и приведения в тазобедренном и согнутом коленном суставах паретичной нижней конечности и в сагиттальной — путем разгибания в коленном с одновременным сгибанием в голеностопном суставе в сочетании с приведением, отведением и ротацией стопы. Затем менялось направление, и больные осуществляли сгибание в коленном и разгибание в голеностопном суставе паретичной нижней конечности. Данные движения в ходе повторных тренировок отработывали только пациенты из I группы. Проводились функциональное тестирование двигательной сферы, стабилметрия, выявлялись эмоционально-волевые и когнитивные расстройства, которые могли влиять на результативность тренинга.

Результаты. Целенаправленная работа по повторному выполнению заданных прямолинейных одноплоскостных движений за короткий курс (10 сеансов по 10 минут 4 раза в неделю) сопровождалась улучшением баланса, в первую очередь у лиц с умеренной степенью снижения мышечной силы в стопе. Улучшение стабилметрических показателей в I группе отражало результативность тренинга. Чувствительными оказались скорость перемещения центра давления, площадь и энергоёмкость стадиокинезиограммы. При анализе факторов, влияющих на коррекцию движений, установлено, что наибольший эффект имели высокая мотивация, сохранность когнитивных функций, отсутствие тревоги и депрессии с активным включением на протяжении курса реабилитации зрительного контроля в реализацию двигательного акта.

Заключение. Двигательная реабилитация с целенаправленной коррекцией движений стопой у пациентов с центральным парезом нижней конечности при инсульте уже за короткое время приводила к улучшению баланса, особенно у больных с умеренной степенью снижения мышечной силы в стопе. Пациентам с легким парезом стопы при инсульте следует рекомендовать курс тренинга по отработке движений стопой, состоящий не менее чем из 6 сеансов по 10 повторений каждый, а с умеренным парезом — из 8 сеансов по 10 повторений. Коррекция прямолинейных одноплоскостных движений во фронтальной плоскости формируется позднее на одну тренировку, чем в сагиттальной.

Ключевые слова: движение, парез, инсульт, нижняя конечность.

Для цитирования: Ястребцева И.П., Добродеева В.Ю., Гасанбекова А.Р., Пануева Н.Н., Дерябкина Л.Ю. Особенности восстановления движений в паретичной нижней конечности у пациентов с инсультом. Доктор.Ру. 2024;23(7):25–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-25-35

Features of Movement Recovery in the Paretic Lower Limb in Patients after Stroke

I.P. Yastrebtseva^{1, 2} ✉, V.Yu. Dobrodeeva¹, A.R. Gasanbekova¹, N.N. Panueva¹, L.Yu. Deryabkina¹

¹ Ivanovo State Medical University; Ivanovo, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify the features of movement recovery performed on a horizontal plane by the foot of the affected lower limb and associated changes in maintaining body balance in patients with mild to moderate central paresis, and to identify factors for their improvement.

Design. Clinical prospective randomized interventional longitudinal pilot study.

Materials and methods. The study included 115 patients with ischemic stroke in the carotid basin, who received medical assistance according to standards and clinical guidelines. The patients were divided into two groups: the main group (I), in which stabilometric training was included in the rehabilitation measures, and the comparison group (II), in which it was not performed. Additionally, both groups were divided into subgroups with mild and moderate paresis depending on the degree of strength loss in the foot. At the beginning and end of the course, all patients underwent testing of available movements on a horizontal plane along the proposed rectilinear trajectory to the limitations

✉ Ястребцева Ирина Петровна / Yastrebtseva, I.P. — E-mail: ip.2007@mail.ru

corresponding to the image on the monitor screen reflecting the game situation. Foot movements were performed sequentially in the frontal plane by abduction and adduction in the hip and flexed knee joints of the paretic lower limb and in the sagittal plane by extension in the knee with simultaneous flexion in the ankle joint in combination with adduction, abduction and rotation of the foot. Then the direction was changed, and the patients flexed the knee and extended the ankle joint of the paretic lower limb. Only patients from Group I practiced these movements during repeated training. Functional testing of the motor sphere, stabilometric tests were conducted, emotional-volitional and cognitive disorders that could affect the effectiveness of the training were identified.

Results. Targeted work on repeated performance of given rectilinear single-plane movements over a short course (10 sessions of 10 minutes 4 times a week) was accompanied by an improvement in balance, primarily in individuals with a moderate degree of muscle strength reduction in the foot. Improvement of stabilometric indicators in Group I reflected the effectiveness of the training. Sensitive indicators were the speed of movement of the center of pressure, area and energy intensity of the statokinesiogram. When analyzing the factors influencing the correction of movements, it was found that the greatest effect was produced by high motivation, preservation of cognitive functions, absence of anxiety and depression with active inclusion of visual control in the implementation of the motor act throughout the rehabilitation course.

Conclusion. Motor rehabilitation with targeted correction of foot movements in patients with central paresis of the lower limb after stroke led to an improvement in balance in a short time, especially in patients with a moderate degree of muscle strength loss in the foot. Patients with mild foot paresis in stroke should be recommended a training course in practicing foot movements, consisting of at least 6 sessions of 10 repetitions each, and with moderate paresis — of 8 sessions of 10 repetitions. Correction of rectilinear single-plane movements in the frontal plane is formed later by one training session than in the sagittal plane.

Keywords: movement, paresis, stroke, lower limb.

For citation: Yastrebtseva I.P., Dobrodeeva V.Yu., Gasanbekova A.R., Panueva N.N., Deryabkina L.Yu. Features of movement recovery in the paretic lower limb in patients after stroke. Doctor.Ru. 2024;23(7):25–35. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-25-35

ВВЕДЕНИЕ

Освоение двигательного навыка, особенно сложного, — процесс многоэтапный. Для его выработки необходимы достаточная мышечная сила и удовлетворительный тонус, сохраненная проприоцептивная, поверхностная общая (тактильная и болевая) чувствительность для получения обратной связи от рецепторного поля, адекватная мотивация, управляемые и контролируемые когнитивные функции [1]. Согласно теории Н.А. Бернштейна, при освоении нового моторного акта последовательно включаются уровни его организации, причем более высокий основывается на работе нижерасположенного. Например, при реализации локомоции в пространстве (с позиции уровня построения движений С — пространственного поля) важны освоение автоматизированных движений в мышцах конечностей, как нижних, так и верхних (уровень синергий В), и проработка статокинетических функций туловища, а также шеи (уровень тонуса и осанки А).

Среди последствий инсульта, часто приводящих к инвалидности, на первом месте находится нарушение двигательных функций (более 80%) [2]. Парез затрудняет поддержание вертикальной позы, перемещение пациентов и в целом их двигательную активность, в значительной степени снижая качество жизни. Благодаря согласованной деятельности специалистов мультидисциплинарной бригады активно ведется работа по полному или частичному восстановлению утраченных моторных навыков, улучшению функции ходьбы с коррекцией пропульсии, равновесия, бипедальной координации, регуляторных когнитивных функций, пространственной ориентации [3, 4].

Наиболее значимыми для функционального результата считаются первые 6 месяцев после острой мозговой катастрофы. Именно в этот период отмечается высокая пластичность нейронов головного мозга, позволяющая улучшить и восстанавливать моторные функции у больных людей при условии многократного повторения движения. На сегодняшний день восстанавливать двигательные функции можно различными методами, к ним относится стабилометрический тренинг с биологической обратной связью [5]. Он помогает улучшить поддержание равновесия, а также реализовать моторные паттерны в зависимости от реабилитационной

игровой ситуации [6]. Кроме того, с помощью стабилометрического оборудования возможен контроль эффективности проводимых мероприятий [7].

Пациентам с высоким риском падений после инсульта и с низким уровнем контроля баланса рекомендованы занятия на стабилотренинге (уровень убедительности рекомендаций В, 1-й уровень достоверности доказательств)¹, однако закономерность выработки двигательного навыка у больных с церебральной патологией требует уточнения.

Цель исследования: выявить особенности восстановления движений, выполняемых на горизонтальной плоскости стопой пораженной нижней конечности, и сопряженных изменений поддержания баланса тела у пациентов с центральным парезом легкой и умеренной степени, а также выделить факторы их улучшения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое проспективное рандомизированное интервенционное продольное пилотное исследование проводилось с января 2021 года по апрель 2023 года на базе клиники Ивановского ГМУ (научный руководитель — профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Ивановского ГМУ, д. м. н., профессор Ястребцева И.П.). Обследованы 115 пациентов с ишемическим инсультом в возрасте от 55 до 73 лет (средний возраст — 60,50 [55,00; 65,25] года). Все больные давали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 25.10.2017 г.).

У всех пациентов церебральная сосудистая катастрофа локализовалась в каротидном бассейне. Всем больным помощь оказывалась, согласно стандартам и клиническим рекомендациям по медицинской реабилитации.

Участники поделены на две группы: основную (I, n = 36), в которой в комплексе медицинской реабилитации проводился тренинг управления стопой на стабилометрической платформе в положении сидя (21 пациент перенес левостороннее церебральное поражение, 15 — правостороннее), и группу сравнения (II, n = 79), в которой данный вид тренинга не выполнялся ввиду ограничений или отказа

¹ Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М.; 2022. 215 с.

пациентов (29 человек перенесли левостороннее церебральное поражение, 50 — правостороннее).

Каждую из групп в зависимости от степени пареза стопы разделили на две подгруппы: IA — 18 человек с легким парезом стопы (11 мужчин и 7 женщин), средний возраст — 64 [61,25; 66,00] года; IB — 18 больных с умеренным парезом стопы (13 мужчин и 5 женщин), средний возраст — 60 [56,00; 63,50] лет; IIA — 49 больных с легким парезом стопы (34 мужчины и 15 женщин), средний возраст — 58 [52,50; 61,00] лет; IIB — 30 пациентов с умеренным парезом стопы (19 мужчин и 11 женщин), средний возраст — 57 [52,25; 59,50] лет.

Все пациенты в начале курса реабилитации и при его завершении выполняли на стабилотренинге движения, скользя стопой по горизонтальной опоре в двух направлениях. В ходе целенаправленных занятий работали над улучшением данных движений лица из первой группы. Курс тренировок состоял из 10 сеансов по 10 минут 4 раза в неделю на стабилотренинговой платформе ST-150, 000 «Мера-ТСП» (г. Москва) с использованием программы STPL.

Критерии включения

В исследование включали пациентов с центральным гемипарезом в раннем восстановительном периоде первичного ишемического инсульта в каротидном бассейне (вне зависимости от стороны поражения) в возрасте от 45 до 75 лет. Сила мышц пораженной стопы у них составляла от 3 до 4 баллов по шкале Комитета медицинских исследований. Важным аспектом была сохранность когнитивных функций на уровне не ниже умеренных нарушений, при этом допускалось наличие легкой афазии, не препятствующей контакту с пациентом и усвоению им предлагаемой информации.

Критерии исключения

Наличие у больного церебрального поражения неопластического, травматического, инфекционно-воспалительного происхождения, вялого пареза нижней конечности.

Критерии невключения

Наличие выраженных двигательных и когнитивных нарушений (менее 26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, влияние на социальную, профессиональную, бытовую деятельность), в том числе грубой, выраженной или умеренно выраженной моторной афазии, других видов афазий, препятствующих пониманию пациентами заданий при проведении двигательной реабилитации.

Описание медицинского вмешательства

Участникам предлагали выполнить определенные движения стопой, скользя по горизонтальной поверхности по прямой траектории последовательно во фронтальной плоскости путем отведения и приведения в тазобедренном и согнутом коленном суставах паретичной нижней конечности и в сагитальной — путем разгибания в коленном с одновременным сгибанием в голеностопном суставе (движение за счет участия икроножной, камбаловидной, длинной и короткой малоберцовых, подошвенной, задней большеберцовой мышц, длинных сгибателей пальцев и большого пальца) в сочетании с приведением (передняя и задняя большеберцовые мышцы) и отведением (длинная и короткая малоберцовые мышцы), пронацией (длинная и короткая малоберцовые мышцы, третья малоберцовая мышца, длинный разгибатель пальцев стопы) и супинацией (передняя и задняя большеберцовая мышцы, длинный сгибатель большого пальца, длинный сгибатель пальцев) стопы в голеностопном суставе. Затем менялось направление, и больные осуществляли сгибание в коленном и разгибание в голеностопном суставе (с вовлечением передней большеберцовой и третьей мало-

берцовой мышц, а также длинного и короткого разгибателей пальцев, длинного и короткого разгибателей большого пальца) с приведением, отведением и ротацией стопы паретичной нижней конечности (далее — движения стопой).

Для удобства выполнения упражнений и исключения влияния дестабилизирующих, отвлекающих от выполнения основного задания факторов пациенты тренировались в положении сидя на стуле с согнутыми под углом 90 градусов в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах нижними конечностями, установив стопы на стабилотренинговую платформу. Сама платформа была взята для выполнения заданий с применением реабилитационных игр со слежением за изображением, отображающим движение стопы до метки на экране, изображающей границы игровой ситуации, и повторением траектории его движения путем визуальной обратной связи с экрана монитора, установленного перед пациентом.

В рамках одной тренировки пациент устанавливал паретичную стопу на стабилотренинговую платформу и проводил по ней, совершая движения в сторону-внутри и вперед-назад до границ круга. В течение одного занятия регистрировались временные результаты десяти успешно выполненных движений в секундах (учитывалось время, за которое стопа переместится от периферии мишени к ее центру и удержится там минимум 5 секунд).

Изучались потенциально влияющие на возможности улучшения движений факторы:

- сила мышц дистальных отделов пораженной нижней конечности по шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale) с градацией от 0 до 5, где 5 — нормальная мышечная сила, 0 — отсутствие движений;
- эмоционально-волевое функционирование с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии — каждому утверждению соответствовали 4 варианта ответа с итоговым подсчетом суммы баллов отдельно по субшкалам тревоги и депрессии, при этом 0–7 баллам соответствовало отсутствие значимо выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8–10 — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллам и более — клинически выраженная тревога/депрессия;
- мотивация по восстановлению локуса контроля с ответами по шкале от 1 до 5 и суммарным баллом от 0 до 36 — более высокие баллы свидетельствовали о более высоком уровне мотивации к достижению улучшения собственного состояния;
- когнитивные функции по Монреальской шкале оценки когнитивных функций — после выполнения заданий с оценкой каждого подсчитывался общий балл, максимальная сумма 26–30 соответствовала сохраненным когнитивным функциям.

При поступлении у больных определяли качество жизни, согласно одноименному опроснику EuroQol-5D, предполагающему трехбалльную оценку самим пациентом шести сфер его жизнедеятельности.

Для получения информации о возможностях поддержания пациентом динамического равновесия как глобального интегрирующего моторного акта при поступлении в клинику и при выписке из нее давалась оценка по шкале баланса Берга: пациенту предлагали 14 заданий и ставили оценку от 0 до 4 (наилучшее выполнение задания), при этом 5 баллов соответствовали максимальной устойчивости больного.

Для инструментальной характеристики статического равновесия рассматривались биомеханические показатели

при открытых и закрытых глазах со стабилметрического комплекса ST-150: скорость перемещения центра давления (мм/с), площадь статокинезиограммы (мм²), энергоёмкость статокинезиограммы (Дж), коэффициент Ромберга. На основании коэффициента энергоёмкости статокинезиограммы нами изучено влияние зрения на выполнение двигательного акта, а все пациенты разделены на две группы: «визуалы», у которых зрение оказывало определяющее влияние на моторику, и «не визуалы», у которых зрительный контроль не был существенным.

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0. В связи с ненормальным распределением, согласно критериям Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка, количественные значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me [25%; 75%]. Различия между двумя зависимыми группами по уровню признака оценивались по критерию Вилкоксона, а между двумя независимыми — по критериям Манна — Уитни. Корреляционный анализ осуществлялся по методу Спирмена и путем определения χ^2 Пирсона с последующим линейным регрессионным анализом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении на курс реабилитации участники обеих групп были сопоставимы по силе мышц стопы паретичной конечности, состоянию динамического баланса тела и биомеханическим объективным показателям статического равновесия, а также по состоянию когнитивной и эмоционально-волевой сфер (табл. 1, 2).

При анализе двигательных функций вне зависимости от факта проведения целенаправленного тренинга у пациентов всех групп к концу курса реабилитации статистически значимо возросли мышечная сила в дистальных отделах поражённой нижней конечности и показатель равновесия (см. табл. 1). У пациентов группы сравнения показатели по шкале баланса Берга изначально были больше и при выписке оказались статистически значимо выше, чем в основной группе.

Некоторое увеличение площади статокинезиограммы и скорости перемещения центра тяжести к концу курса реабилитации у пациентов группы сравнения не было статистически значимым, что свидетельствует о тенденции к ухудшению объективно регистрируемой инструментальным биомеханическим методом контроля баланса тела в данной группе. Возможно, такая тенденция связана с невыполнением целенаправленного тренинга без проработки двигательных актов. В основной группе наблюдалось уменьшение скорости перемещения центра давления, площади и энергоёмкости статокинезиограммы. Полученные результаты свидетельствовали о положительном влиянии проведенного тренинга на состояние баланса тела.

При анализе показателей клинических тестов в зависимости от мышечной силы паретичной стопы у пациентов всех подгрупп отмечалось улучшение самого показателя силы (табл. 3). Оценка по шкале баланса Берга не выявила существенное улучшение только у пациентов группы сравнения с умеренным парезом. При определении скорости перемещения центра давления статистически значимое улучшение наблюдалось в подгруппе IV при закрытых глазах. Аналогичные результаты получены и при оценке

Таблица 1. Динамика результатов функциональной и биомеханической оценки двигательных функций в группах в зависимости от факта применения целенаправленного тренинга (приведены только показатели, имеющие статистически значимую динамику)

Table 1. Dynamics of the results of functional and biomechanical assessment of motor functions in groups depending on the fact of using targeted training (only indicators with statistically significant dynamics are given)

Параметры	Основная группа (I)		Группа сравнения (II)	
	поступление	выписка	поступление	выписка
<i>Клинические шкалы</i>				
Мышечная сила паретичной стопы, баллы	4,00 [4,00; 4,00]	5,00 [4,00; 5,00]*	4,00 [3,00; 4,00]	5,00 [4,00; 5,00]*
Шкала баланса Берга, баллы	43,00 [40,75; 50,00]	46,00 [43,00; 53,00]*	45,00 [42,00; 47,25]	48,00 [45,00; 48,00]*, **
<i>Стабилметрические показатели</i>				
Скорость перемещения центра давления, мм/с (глаза закрыты, г.з.)	22,00 [14,00; 30,50]	18,00 [15,00; 21,25]*	14,50 [12,00; 18,25]	16,00 [11,75; 20,50]
Площадь статокинезиограммы, мм ² (г.з.)	425,00 [326,25; 792,25]	374,00 [195,50; 592,25]*	235,00 [173,00; 508,25]	294,00 [214,00; 430,75]
Энергоёмкость статокинезиограммы, Дж (г.з.)	11,00 [4,75; 20,50]	7,00 [4,00; 10,00]*	4,00 [2,00; 5,75]	3,50 [2,00; 7,50]

* P < 0,05 при сравнении двух зависимых выборок (по критерию Вилкоксона в одной группе пациентов при поступлении и выписке).

** P < 0,05 при сравнении двух независимых выборок (по критерию Манна — Уитни в основной группе и группе сравнения при выписке).

* P < 0.05 for the comparison of two independent samples (Wilcoxon rank sum test in one group of patients upon admission and discharge).

** P < 0.05 for the comparison of two independent samples (Mann–Whitney U test in the main group and controls upon discharge).

Таблица 2. Показатели когнитивной и эмоционально-волевой сфер в основной группе и группе сравнения при поступлении, баллы

Table 2. Indicators of cognitive and emotional-volitional spheres in the main group and comparison group upon admission of patients to hospital, scores

Клиническая шкала		Основная группа	Группа сравнения
Монреальская шкала оценки когнитивных функций		27,00 [26,00; 28,00]	25,00 [23,50; 26,00]
Шкала восстановления локуса контроля		34,00 [33,00; 34,75]	26,00 [24,00; 27,25]
Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии	субшкала тревоги	5,00 [4,00; 7,25]	10,00 [9,00; 11,00]
	субшкала депрессии	7,00 [5,00; 8,00]	9,00 [8,75; 11,00]
EuroQoL-5D	передвижение в пространстве	2,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 3,00]
	самообслуживание	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
	повседневная активность	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
	боль и дискомфорт	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]
	тревога и депрессия	1,00 [1,00; 1,25]	2,00 [2,00; 3,00]

Примечание. При сравнении двух независимых выборок, представленных в таблице, $p > 0,05$.

Note. When comparing two independent samples from the table, $p > 0.05$.

Таблица 3. Результаты функциональной и биомеханической оценки двигательных функций в подгруппах в зависимости от выраженности пареза в стопе

Table 3. Results of the functional and biomechanical assessment of motor functions in subgroups depending on the severity of paresis in the foot

Параметр	Подгруппа А основной группы с легким парезом стопы		Подгруппа В основной группы с умеренным парезом стопы		Подгруппа А группы сравнения с легким парезом стопы		Подгруппа В группы сравнения с умеренным парезом стопы	
	поступле-ние	выписки	поступле-ние	выписки	поступле-ние	выписки	поступле-ние	выписки
<i>Клинические шкалы</i>								
Мышечная сила, баллы	4,00 [4,00; 4,00]	5,00 [4,00; 5,00]*	3,00 [3,00; 3,00]	4,00 [3,25; 4,00]*	4,00 [4,00; 4,00]	5,00 [5,00; 5,00]*	3,00 [3,00; 3,00]	4,00 [4,00; 4,00]*
Шкала баланса Берга, баллы	48,00 [43,00; 51,75]	51,00 [45,75; 53,75]*	39,50 [39,00; 40,75]	43,00 [42,25; 44,00]*	43,00 [42,00; 46,00]	45,50 [45,00; 48,00]*	47,50 [44,00; 48,75]	48,00 [47,25; 48,75]
<i>Стабилометрические показатели</i>								
Скорость перемещения центра давления (ЦД), мм/с (глаза открыты, г.о.)	11,50 [9,00; 14,50]	12,00 [10,00; 14,75]	14,00 [13,25; 19,75]	12,00 [10,25; 17,25]	10,50 [7,50; 15,75]	9,00 [8,00; 11,00]	10,00 [9,25; 10,75]	10,00 [9,00; 12,50]
Скорость перемещения ЦД, мм/с (глаза закрыты, г.з.)	19,00 [14,00; 24,00]	18,00 [15,00; 20,75]	30,50 [24,25; 41,00]	18,00 [16,00; 28,50]*	15,50 [12,00; 34,00]	13,50 [11,25; 17,00]	14,50 [12,50; 17,25]	20,00 [18,50; 21,50]
Площадь статокинезиограммы, мм ² (г.о.)	297,00 [138,00; 650,75]	203,00 [147,50; 486,75]	295,50 [178,50; 749,00]	267,50 [147,75; 447,00]	208,00 [118,25; 293,25]	154,50 [116,25; 219,75]	150,50 [137,00; 206,00]	159,00 [67,75; 257,75]
Площадь статокинезиограммы, мм ² (г.з.)	418,00 [295,50; 700,25]	374,00 [286,00; 704,75]	552,00 [347,25; 1382,75]	310,00 [158,75; 512,00]*	213,00 [182,00; 429,75]	278,00 [163,00; 410,00]	284,50 [182,75; 513,00]	308,50 [279,25; 421,75]
Энергоемкость статокинезиограммы, Дж (г.о.)	3,00 [1,00; 3,75]	2,00 [1,25; 4,00]	5,50 [4,25; 10,50]	3,50 [2,00; 6,75]	1,50 [1,00; 3,00]	1,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,25; 2,75]	1,50 [1,00; 2,75]
Энергоемкость статокинезиограммы, Дж (г.з.)	7,50 [4,00; 13,50]	6,50 [4,00; 8,75]	23,00 [13,75; 29,50]	8,50 [6,25; 20,00]*	3,50 [2,00; 22,25]	2,00 [1,25; 3,75]	4,00 [3,25; 4,75]	6,50 [5,25; 8,50]

* $P < 0,05$ при сравнении двух зависимых выборок (по критерию Вилкоксона в одной подгруппе пациентов при поступлении и выписке).

* $P < 0.05$ for the comparison of two independent samples (Wilcoxon rank sum test in one group of patients upon admission and discharge).

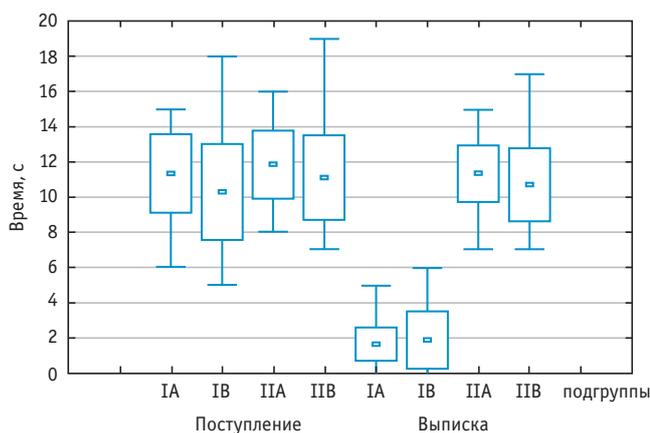
динамики по площади и энергоёмкости статокинезиограммы при закрытых глазах ($p < 0,05$).

При анализе особенностей восстановления движений в стопе оказалось, что первое выполнение занимало у всех испытуемых примерно 10 секунд (IA — 10 [9,00; 13,25], IB — 10 [8,50; 10,75], IIA — 11 [9,00; 13,50], IIB — 10,5 [9,25; 11,75]), в то время как при выходе на плато (сохранение времени движений стопой на протяжении двух и более занятий после достижения постоянного минимально возможного времени выполнения задания) оно приблизилось к секунде (IA — 1 [0,25; 3,00], IB — 1 [0,25; 3,50] (рис. 1). В группах же, где двигательный тренинг не проводился, повторение движений стопой в конце курса реабилитации показало отсутствие существенного сокращения времени реализации задания: IIA — 11 [9,00; 12,00], IIB — 10 [9,00; 12,50] (см. рис. 1).

В сагиттальной плоскости моторный навык формировался на 10–20 правильных повторений (1–2 занятия) раньше, чем во фронтальной (различия в независимых группах статистически значимы, рис. 2): в сагиттальной плоскости в подгруппе с легким парезом стопы правильный двигательный стереотип движений стопой регистрировался на 50-е [50,00; 60,00] повторение, а в группе с умеренным — на 70-е [60,00; 80,00], во фронтальной плоскости — на 60-е [60,00; 70,00] и 80,5 [70,25; 90,75] повторение соответственно (см. рис. 2).

У пациентов в ходе тренировок после 8–9 успешных повторений из 10 предъявляемых на протяжении одного занятия отмечалось возрастание времени выполнения и возникновение ошибок, что отражало утомляемость пациента и требовало кратковременного перерыва на 1–2 минуты,

Рис. 1. Время, затраченное на выполнение движения стопой, в исследуемых группах в зависимости от степени пареза при поступлении и при выписке. IA — подгруппа А основной группы с легким парезом стопы, IB — подгруппа В основной группы с умеренным парезом стопы, IIA — подгруппа А группы сравнения с легким парезом стопы, IIB — подгруппа В группы сравнения с умеренным парезом стопы
Fig. 1. Time spent on performing foot movements in the study groups depending on the degree of paresis upon admission and discharge. IA: subgroup A of the main group, mild foot palsy; IB: subgroup B of the main group, moderate foot palsy; IIA: subgroup A of the control group, mild foot palsy; IIB: subgroup B of the control group, moderate foot palsy



после чего человек вновь выполнял задание в максимально быстром достигнутом им темпе.

Нами проведен корреляционный и регрессионный анализ факторов, которые потенциально могли оказывать влияние на восстановление баланса: сохранности когнитивных функций, проявлений тревоги, депрессии, способности к передвижению в пространстве, самообслуживанию, уровня повседневной активности, наличия боли и дискомфорта (см. табл. 2). Выявлено, что на улучшение динамического баланса влияют такие показатели, как отсутствие депрессивной симптоматики и высокая мотивация к лечению и реабилитации (рис. 3, 4).

Рис. 2. Количество верно выполненных повторений, при которых пациенты достигали постоянного минимально возможного для них времени осуществления двигательного навыка
Fig. 2. The number of correctly performed repetitions, in which patients achieved a constant minimum possible time for them to perform a motor skill

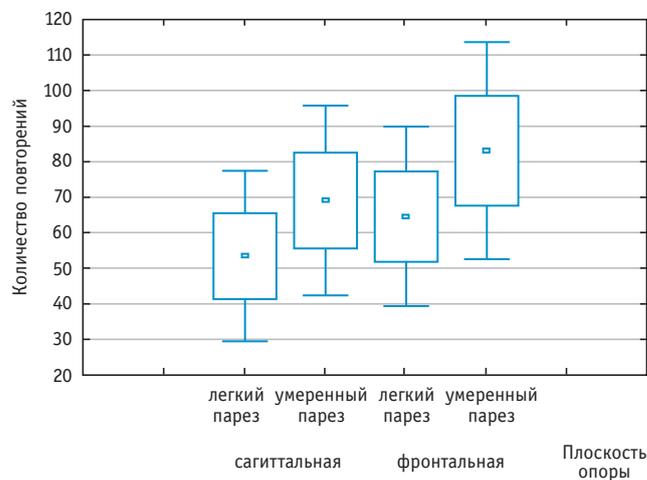


Рис. 3. Регрессионный анализ связи между изменением баланса по шкале Берга и депрессивной симптоматикой по Госпитальной шкале тревоги и депрессии
Fig. 3. Regression analysis of the relationship between changes in balance on the Berg scale and depressive symptoms on the Hospital Anxiety and Depression Scale

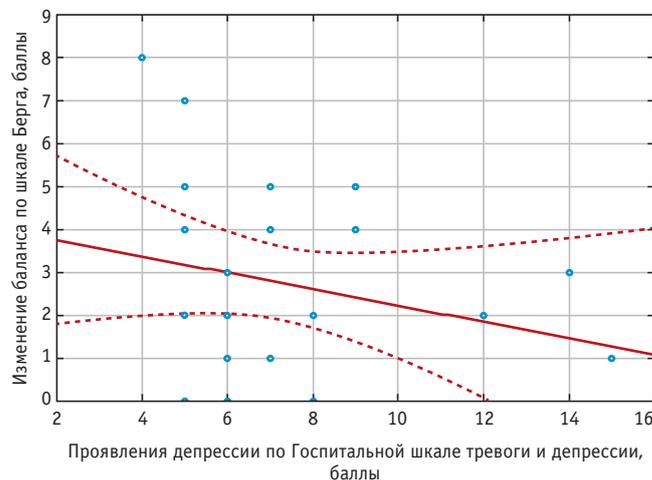
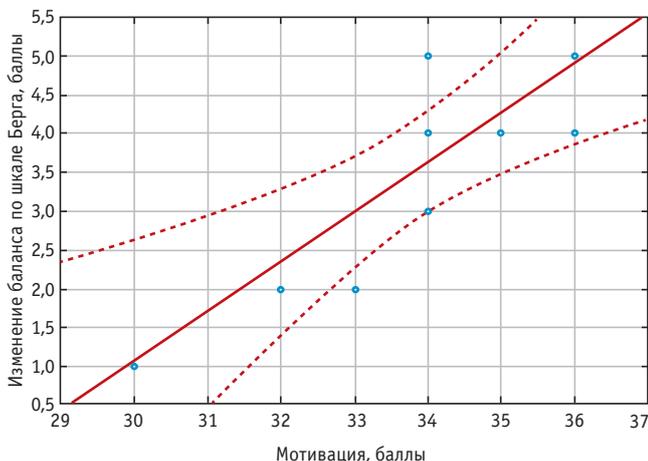


Рис. 4. Регрессионный анализ связи между изменением баланса по шкале Берга и мотивацией к лечению и реабилитации по шкале восстановления локуса контроля



Корреляционный анализ динамики скорости перемещения центра давления при открытых глазах и показателя Монреальской шкалы оценки когнитивных функций установил коэффициент 0,6 при легком парезе стопы, 0,33 — при умеренном.

Время восстановления правильного паттерна движений стопой коррелировало с коэффициентом Ромберга (рис. 5, 6). Он применялся для количественного опреде-

Рис. 5. Регрессионный анализ связи между временем восстановления правильного паттерна движения стопой в сагиттальной плоскости и степенью опоры на зрительный анализатор при выписке (подгруппа IB)

Время восстановления правильного паттерна простого движения стопой (сагиттальное направление) = $0,6832 - 0,0109 \times x$

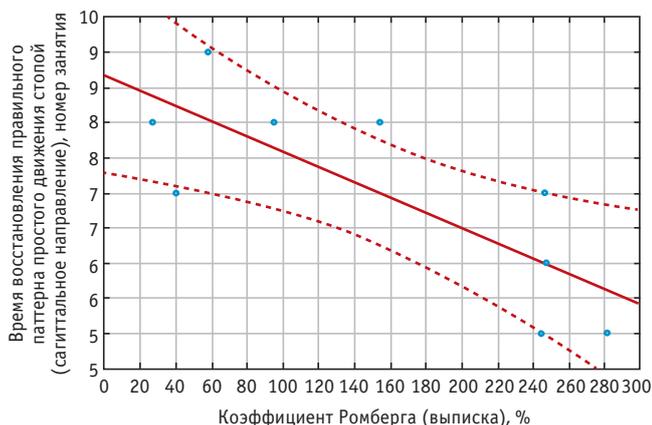
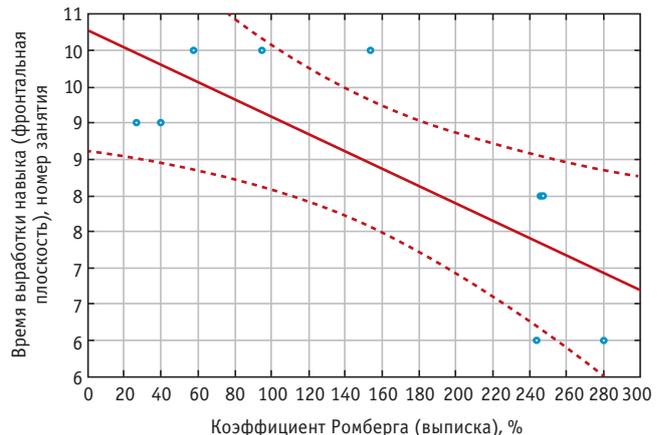


Рис. 6. Регрессионный анализ связи между временем восстановления правильного паттерна движения стопой во фронтальной плоскости и степенью опоры на зрительный анализатор при выписке (подгруппа IB)

Время выработки навыка (фронтальная плоскость) = $10,2814 - 0,0119 \times x$



ления степени использования пациентом зрения при контроле равновесия в вертикальной позе и рассчитывался как отношение площади доверительного эллипса в пробе стоя с закрытыми глазами к площади в пробе стоя с открытыми глазами [8]. Согласно статистическим расчетам, время восстановления правильного паттерна простого движения стопой в сагиттальном направлении составило $7,9667 - 0,0055 \times x$, а во фронтальном — $9,5729 - 0,0065 \times x$, где x — коэффициент Ромберга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Движение стопой, выполняемое в одной плоскости, к примеру на плоскости опоры, можно расценивать как двигательный акт, формирующийся одновременно на нескольких сенсомоторных уровнях за два периода, согласно теории Н.А Бернштейна. На первом, как известно, определяется ведущий уровень, формируется состав необходимых для достижения результата движений, происходит их корректировка для адаптации к окружающим условиям и наконец наступает автоматизация — процесс перевода управления движением на нижние уровни организации движения. Точность выполнения движения зависит от количества его повторений, поэтому выявить минимальную эффективную «дозу тренировки» особенно актуально.

Во втором периоде, когда стандартизируется и стабилизируется полученный в движении результат, достигается «несбиваемость», его резистентность к различного рода препятствиям. Происходит переход с ведущего уровня на автоматизм, а с него на фоновый автоматизм, т. е. формируется навык определенного движения. Само движение требует совершенствования для правильного и точного выполнения.

Задействуя мышцы дистальных отделов пораженной нижней конечности при более простом двигательном акте,

человек создает себе некую «базу» для формирования более сложных движений по перемещению в пространстве и поддержанию равновесия, востребованных в реальной повседневной жизни.

По нашим данным, клинические функциональные шкалы, отражающие мышечную силу дистальных отделов паретичной нижней конечности и равновесие, не выявили особенности применения целенаправленного тренинга движений стопой. У лиц с умеренным парезом, которые не проходили тренировки, не было существенной динамики по показателю равновесия шкалы баланса Берга. У лиц с более серьезным парезом трудности поддержания баланса тела более выражены [9].

У пациентов группы сравнения показатели по шкале баланса Берга изначально были выше и при выписке статистически значимо отличались от таковых у участников основной группы, что продемонстрировало эффективность комплекса проводимых реабилитационных мероприятий вне зависимости от тренинга движений стопой. Данный результат связан со сложной иерархической системой регуляции баланса тела человека и значимостью сенсорной, когнитивной, эмоциональной составляющих, а также мышечно-суставного комплекса обеих нижних конечностей, тазового пояса и позвоночника [10].

Известно, что биомеханические объективные показатели более чувствительны к минимальным изменениям состояния баланса человека [11]. Обнаруженное нами улучшение стабилметрических показателей изолированно в основной группе свидетельствует о положительном влиянии целенаправленного тренинга движений стопой на состояние равновесия в целом, что подтверждает мнение о необходимости сенсомоторных тренировок, особенно с целенаправленной отработкой движений паретичной стопой [12, 13].

По нашим данным, наиболее чувствительными к двигательной реабилитации оказались стабилметрические показатели — скорость перемещения центра давления, площадь и энергоёмкость статокинезиограммы при закрытых глазах. Биомеханические характеристики ранее выделялись как высокочувствительные, особенно к микроизменениям, которые происходят при восстановлении равновесия [11].

Пациентам с легким парезом стопы при инсульте следует рекомендовать курс тренинга, состоящий не менее чем из 6 сеансов занятий по 10 повторений (всего 60 повторений), а с умеренным — из 8 (80 повторений), что превышает показатели зарубежных исследований, в которых для достижения стабильного результата было необходимо 2–4 тренировочных испытания для движений, осуществляемых также в коленных и голеностопных суставах [14].

Подобные различия, вероятно, связаны с большим интервалом времени между проведением исследования и инсультом, а также с исключением из выборки пациентов с психологическими проблемами тревожности или депрессии.

Следует обратить внимание на то, что, по нашим данным, восстановление движений стопой во фронтальной плоскости на один сеанс «отстает» от такового в сагиттальной. В нашем исследовании пациенты совершали произвольные движения стопой в одной горизонтальной плоскости по предлагаемой прямолинейной траектории в сагиттальном и фронтальном направлениях.

Значимость тренировки движений по линейной, круговой или произвольной траектории подтверждается в ряде исследований [15]. Выработка моторного навыка зависит от инди-

видуальной реактивности нейробиологических процессов у конкретного пациента [16]. Считается, что результат реабилитационных занятий зависит от частоты и интенсивности их проведения — большой запланированный объем занятий и большая их продолжительность — определяют лучшие результаты. Например, терапия в течение $57,41 \pm 44,88$ часа имела больший успех, чем занятия, выполнявшиеся реже и меньше по времени — $24,08 \pm 30,39$ часа [17].

Необходимая длительность тренировки часто сопряжена с ее типом и переносимостью физической нагрузки. Для тренировки сложных двигательных навыков (например, ходьбы по беговой дорожке, велоэргометрии) требуются интенсивные длительные занятия [18]. Многократное повторение нужных упражнений способствует улучшению баланса и увеличению силы пораженной конечности [19].

Перечисленные факты подтвердились и в нашем исследовании с учетом биомеханических изменений объективных показателей баланса: посещая регулярные тренировки, пациенты из основной группы выходили на постоянный индивидуально максимальный результат к 60–80-му повторению задания, имели лучшие показатели скорости, площади и энергоёмкости статокинезиограммы, нежели участники группы сравнения, которые выполняли упражнения лишь дважды (при поступлении и выписке).

При анализе факторов, влияющих на восстановление движений стопой, было установлено, что наибольший положительный эффект давали высокая мотивация к реабилитации, а также сохранность когнитивных функций. Аналогичные данные ранее получены и другими исследователями у пациентов с инсультом на разных стадиях заболевания [20–22]. Для успешной реабилитации необходима не только работа медицинского персонала, но и активное вовлечение в реабилитационный процесс самого больного, сохранность когнитивных функций, психическое и эмоциональное благополучие [22, 23].

Кроме того, выявлено, что на некоторые аспекты баланса (динамику площади статокинезиограммы) влияло также использование пациентом зрительного анализатора — чем меньше больной визуально контролировал свое равновесие, тем лучше у него были результаты оценки баланса. Это подтверждает огромную роль зрения в поддержании баланса тела.

К таким же выводам пришли и иностранные коллеги, попробовав внедрить депривацию зрения в реабилитацию пациентов, перенесших инсульт. Отметив положительную динамику со стороны равновесия, они сделали заключение о важности участия в процессе реабилитации вестибулярно-го и проприоцептивного аппаратов [24].

Значительное влияние зрения на восстановление равновесия пациентов обуславливает использование принципов визуальной биологической обратной связи [25]. Данный вариант обратной связи применялся и в нашем исследовании. Интерес вызывает верхняя граница «дозы» необходимой для успешной реабилитации нагрузки, не допускающая утомления и перегрузки при выполнении движений [26]. В ходе нашего исследования выявлено, что в рамках одного занятия после 8–9 успешных повторений из 10 у пациентов начинала проявляться усталость, снижалась эффективность (увеличивалось время и появлялись ошибки выполнения), в связи с чем больным был необходим небольшой отдых (1–2 минуты). Эта пауза дополнялась эмоциональной поддержкой и одобрением выполняемой пациентом работы, ее оценкой.

Подобная положительная обратная связь, как известно, необходима для улучшения двигательного паттерна, причем, по мнению исследователей, чем чаще она предоставляется пациенту, тем быстрее он обучается, минимизируется количество ошибок. Например, когда 100% попыток выполнения получают обратную связь, это может улучшить исполнение движения во время занятия, а низкочастотная (50% попыток получают обратную связь) или слабая/ослабевающая с течением времени обратная связь способны ухудшить результаты [27]. В то же время некоторые авторы предлагают решать проблему утомления постепенным увеличением нагрузки [28].

Как видим, требовался гибкий подход к тренировочному процессу с постоянным контролем переносимости пациентами предъявляемой нагрузки [19]. Больше количество занятий (в том числе при выработанном навыке) не вызывало утомление у пациентов или регресс достигнутого уровня, а лишь закрепляло наилучший результат. Именно поэтому при подборе режима проведения тренировок можно ориентироваться на получаемый результат и реакцию на предъявляемую физическую нагрузку [29]. Понимание баланса между ними позволит подобрать индивидуальную тренировочную нагрузку и режим ее выполнения, что повысит эффективность проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двигательная реабилитация с целенаправленной коррекцией движений стопой у пациентов с центральным парезом нижней конечности при инсульте уже за короткое время приводила к улучшению баланса, в первую очередь у пациентов с умеренной степенью снижения мышечной силы в стопе.

Высокой чувствительностью к улучшению моторики стопы отличаются стабилометрические показатели, такие как скорость перемещения центра давления, площадь, энергоёмкость статокинезиограммы.

Пациентам с легким парезом стопы при инсульте следует рекомендовать курс тренинга по отработке движений стопой не менее чем из 6 сеансов по 10 повторений каждый, а с умеренным парезом — из 8 сеансов по 10 повторений. Коррекция прямолинейного движения по плоскости опоры во фронтальной плоскости формируется позднее на одну тренировку, чем в сагиттальной.

Улучшение показателей баланса при целенаправленном тренинге движений стопой отмечалось при изначально высокой мотивации, исходно высоком уровне когнитивных функций и отсутствии тревоги и депрессии с активным включением на протяжении курса реабилитации зрительного контроля в реализацию моторного акта.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ястребцева И.П. — организация исследования, проверка критически важного содержания, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Добродеева В.Ю. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Гасанбекова А.Р. — обследование и лечение пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Пануева Н.Н. — организация исследования, проверка критически важного содержания; Дерябкина Л.Ю. — отбор, обследование и лечение пациентов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Yastrebtseva, I.P. — organization of the study, checking of critical content, analysis and interpretation of data, approval of the manuscript for publication; Dobrodeeva, V.Yu. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the manuscript; Gasanbekova, A.R. — patients examination and treatment, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data; Panueva, N.N. — organization of the study, verification of critical content; Deryabkina, L.Yu. — selection, examination and treatment of patients.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 25.10.2017 г.). Все больные давали информированное согласие на участие в исследовании.
The study was approved by the local ethics committee at Ivanovo State Medical University (protocol No. 4 dated 25.10.2017). All patients over signed the informed consent form.

Об авторах / About the authors

Ястребцева Ирина Петровна / Yastrebtseva, I.P. — профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России; профессор кафедры медицинской реабилитации факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д. м. н., профессор. eLIBRARY.RU SPIN: 7458-6930. <http://orcid.org/0000-0002-3429-9640>. E-mail: ip.2007@mail.ru

Добродеева Валентина Юрьевна / Dobrodeeva, V.Yu. — ординатор 1-го года обучения по специальности «психиатрия» на кафедре психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8316-6297. <http://orcid.org/0009-0008-6843-9905>. E-mail: Dobrodeeva.valenti@yandex.ru

Гасанбекова Алина Рустамовна / Gasanbekova, A.R. — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7448-9612. <http://orcid.org/0000-0001-5053-3305>. E-mail: gasanbekova.a@internet.ru

Пануева Наталья Николаевна / Panueva N.N. — главный врач клиники ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4098-3522. <http://orcid.org/0009-0005-3327-9014>. E-mail: klinikaivgma@mail.ru

Дерябкина Лидия Юрьевна / Deryabkina, L.Yu. — к. м. н., врач физической и реабилитационной медицины клиники ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 9114-4502. <http://orcid.org/0000-0002-5328-7952>. E-mail: deryabkina-72@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ястребцева И.П., Новиков А.Е. Механизм формирования и алгоритм диагностики нарушений пострурального баланса при инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(12–2):29–34. Iastrebtseva I.P., Novikov A.E. Mechanisms of formation and a diagnostic algorithm of postural disorders in stroke. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;113(12–2):29–34. (in Russian)
2. Бронников В.А., Смышчѐк В.Б., Мавликаева Ю.А., Кравцов Ю.И. и др. Оценка восстановления двигательных функций у постинсультных пациентов в процессе комплексной реабилитации с использованием роботизированной кинезиотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(9):30–4. Bronnikov V.A., Smyshchek V.B., Mavlikaeva Yu.A., Kravtsov Yu.I. et al. Evaluation of motor skills recovery in post-stroke patients in the process of complex rehabilitation with the use of robotic kinesiotherapy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(9):30–4. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20161169130-34
3. Левин О.С., Боголепова А.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(11):99–107. Levin O.S., Bogolepova A.N. Poststroke motor and cognitive impairments: clinical features and current approaches to rehabilitation. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020;120(11):99–107. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202012011199
4. Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р., Галкин А.С., Гурьянова Е.А. и др. Мультидисциплинарный принцип ведения пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха реабилитации. Медицинский алфавит. 2020;22:15–21. Kovalchuk V.V., Barantsevich E.R., Galkin A.S., Guryanova E.A. et al. Multidisciplinary principle of management in stroke patients. Criteria of efficiency and factors of successful rehabilitation. Medical Alphabet. 2020;22:15–21. (in Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-15-21
5. Герасименко М.Ю., Евстигнеева И.С., Кубряк О.В., Бабанов Н.Д. и др. Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей клинических специальностей по теме «Силовые платформы (стабилоплатформы) в оценке регуляции вертикальной позы человека и восстановлении функции равновесия». Учебно-методическое пособие. М.; 2020. 46 с. Gerasimenko M.Yu., Evstigneeva I.S., Kubryak O.V., Babanov N.D. et al. Additional professional program for advanced training of doctors of clinical specialties on the topic “Power platforms (stabiloplatforms) in assessing the regulation of human vertical posture and restoring balance function”. Study guide. M.; 2020. 46 p. (in Russian)
6. Шарাপова И.Н., Полукарова Е.А., Коновалова Н.Г. Постуральная регуляция пациентов с гемипарезом на разных этапах раннего восстановительного периода ишемического инсульта. Медицина в Кузбассе. 2023;22(1):69–73. Sharapova I.N., Konovalova N.G., Polukarova E.A. Postural control of patients with hemiparesis at different stages of early recovery period following ischemic stroke. Medicine in Kuzbass. 2023;22(1):69–73. (in Russian). DOI: 10.24412/2687-0053-2023-1-69-73
7. Кубряк О.В. Силовая платформа (стабилоплатформа) и элементы сенсорной физиологии для практической медицины: лекция. В сб.: Четвертая межрегиональная научно-практическая конференция центрально-черноземного региона «Реабилитация пациентов с патологией центральной и периферической нервной систем, травмой и заболеваниями опорно-двигательного аппарата». Воронеж. 27.10.2020 г. Kubryak O.V. Power platform (stabiloplatform) and elements of sensory physiology for practical medicine: lecture. In: Fourth interregional scientific and practical conference of the Central Black Earth region “Rehabilitation of patients with pathology of the central and peripheral nervous systems, trauma and diseases of the musculoskeletal system”. Voronezh. 10.27.2020. (in Russian). DOI: 10.13140/RG.2.2.31922.84160
8. Гераскина Л.А., Галаева А.А., Шейхова Р.Д., Фонакин А.В. и др. Нарушения равновесия при хронической ишемии головного мозга: сравнительная эффективность различных методов коррекции. Нервные болезни. 2022;4:3–11. Geraskina L.A., Galaeva A.A., Sheikova R.Dzh., Fonyakin A.V. et al. Balance disorders in chronic cerebral ischemia: comparative effectiveness of various correction methods. Nervous Diseases. 2022;4:3–11. (in Russian). DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12928
9. Li S., Francisco G.E., Zhou P. Post-stroke hemiplegic gait: new perspective and insights. Front. Physiol. 2018;9:1021. DOI: 10.3389/fphys.2018.01021
10. Kossi O., Agbetou M., Noukpo S.I., Triccas L.T. et al. Factors associated with balance impairments amongst stroke survivors in northern Benin: a cross-sectional study. S. Afr. J. Physiother. 2021;77(1):1559. DOI: 10.4102/sajp.v77i1.1559
11. Коновалова Н.Г., Шарাপова И.Н., Горохова Л.Г., Ромашевская Н.И. и др. Постуральная регуляция пациентов в остром периоде ишемического инсульта по данным стабиллометрии. Медицина в Кузбассе. 2021;1:40–4. Konovalova N.G., Sharapova I.N., Gorokhova L.G., Romashevskaya N.I. et al. Postural regulation of patients in the acute period of ischemic stroke according to stabilometer data. Medicine in Kuzbass. 2021;1:40–4. (in Russian). DOI: 10.24411/2687-0053-2021-10007
12. Kim K.H., Jang S.H. Effects of cognitive sensory motor training on lower extremity muscle strength and balance in post stroke patients: a randomized controlled study. Clin. Pract. 2021;11(3):640–9. DOI: 10.3390/clinpract11030079
13. Wu M., Hsu C.J., Kim J. Forced use of paretic leg induced by constraining the non-paretic leg leads to motor learning in individuals post-stroke. Exp. Brain Res. 2019;237(10):2691–703. DOI: 10.1007/s00221-019-05624-w
14. Couto A.G.B., Vaz M.A.P., Pinho L., Félix J. et al. Repeatability and temporal consistency of lower limb biomechanical variables expressing interlimb coordination during the double-support phase in people with and without stroke sequelae. Sensors (Basel). 2023;23(5):2526. DOI: 10.3390/s23052526
15. Wang H., Feng Y., Yu H., Wang Z. et al. Mechanical design and trajectory planning of a lower limb rehabilitation robot with a variable workspace. Int. J. Adv. Robot. Syst. 2018;15(3):172988141877685. DOI:10.1177/1729881418776855
16. Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А. Нейропластичность и возможности современной нейрореабилитации. Бюллетень науки и практики. 2022;8(3):251–73. Yusupov F.A., Yuldashev A.A. Neuroplasticity and the possibilities of modern neurorehabilitation. Bulletin of Science and Practice. 2022;8(3):251–73. (in Russian). DOI: 10.33619/2414-2948/76/27
17. Lohse K.R., Lang C.E., Boyd L.A. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. Stroke. 2014; 45(7): 2053–8.
18. Charalambous C.C., Alcantara C.C., French M.A., Li X. et al. A single exercise bout and locomotor learning after stroke: physiological, behavioural, and computational outcomes. J. Physiol. 2018;596(10):1999–2016. DOI: 10.1113/JP275881
19. Dorsch S., Elkins M.R. Repetitions and dose in stroke rehabilitation. J. Physiother. 2020;66(4):211–12. DOI: 10.1016/j.jphys.2020.04.001
20. Назметдинова Д.Г., Обуховская В.Б. Особенности когнитивной и эмоционально-волевой сфер пациентов с постинсультными неврологическими нарушениями на разных этапах восстановительного лечения. Психолог. 2020;1. Nazmetdinova D.G., Obukhovskaya V.B. Features of the cognitive and emotional-volitional spheres of patients with post-stroke neurological disorders at different stages of rehabilitation treatment. Psychologist. 2020;1. DOI: 10.25136/2409-8701.2020.1.31680. URL: https://nbpublish.com/Hbrary_read_article.ptp?id=31680 (дата обращения — 15.07.2024).
21. Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Предшествующие инсульту когнитивные нарушения и их влияние на приверженность терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):63–7. Kovalenko E.A., Bogolepova A.N. Pre-stroke cognitive impairment and its impact on medication adherence. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(2):63–7. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-63-67

22. Байрамкулова Д.А., Бекишиева А.Р., Биджиева А.И., Кормазова А.П. Особенности эмоционального и когнитивного статуса у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2021;11(3):46–9. Bayramkulova D.A., Bekishieva A.R., Bidzhiyeva A.I., Korkmazova A.P. Features of emotional and cognitive status in patients with cerebrovascular diseases. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2021;11(3):46–9. (in Russian)
23. Мишина И.Е., Довгалик Ю.В., Марковнин В.Р., Михайловская Т.В. и др. Технология дистанционного контроля физических тренировок в кардиореабилитации. Вестник Ивановской медицинской академии. 2022;27(4):23–6. Mishina I.E., Dovgaliuk Yu.V., Markovnin V.R., Mikhailovskaya T.V. et al. The technology of remote monitoring of physical training in cardiorehabilitation. Vestnik Ivanovskoy Medicinskoj Akademii. 2022;27(4):23–6. (in Russian). DOI: 10.52246/1606-8157_2022_27_4_23
24. Jandaghi S., Tahan N., AkbarzadehBaghban A., Zoghi M. Stroke patients showed improvements in balance in response to visual restriction exercise. Phys. Ther. Res. 2021;24(3):211–17. DOI: 10.1298/ptr.E10081
25. Yeo S.S., Koo D.K., Ko S.Y., Park S.Y. Effect of balance training in sitting position using visual feedback on balance and gait ability in chronic stroke patients. J. Clin. Med. 2023;12(13):4383. DOI: 10.3390/jcm12134383
26. Seinsche J., de Bruin E.D., Saibene E., Rizzo F. et al. Feasibility and effectiveness of a personalized home-based motor-cognitive training program in community-dwelling older adults: protocol for a pragmatic pilot randomized controlled trial. JMIR Res. Protoc. 2023;12:e49377. DOI: 10.2196/49377
27. Charlton J.M., Eng J.J., Li L.C., Hunt M.A. Learning gait modifications for musculoskeletal rehabilitation: applying motor learning principles to improve research and clinical implementation. Phys. Ther. 2021;101(2):pzaa207. DOI: 10.1093/ptj/pzaa207
28. Устинова К.И., Черникова Л.А., Хижникова А.Е., Пойдашева А.Г. и др. Теоретическое обоснование классических методов двигательной реабилитации в неврологии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018;12(3):54–60. Ustinova K.I., Chernikova L.A., Khizhnikova A.E., Poydasheva A.G. et al. Theoretical basis for classical methods of motor rehabilitation in neurology. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2018;12(3): 54–60. (in Russian). DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.7
29. Гроховский С.С., Кубряк О.В. К вопросу о «дозе» двигательной реабилитации после инсульта: обзор. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2018;17(2):66–71. Grokhovsky S.S., Kubryak O.V. Towards the question of “dose” motor rehabilitation after stroke: review. Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation. 2018;17(2):66–71. (in Russian). DOI: 10.18821/1681-3456-2018-17-2-66-71

Поступила / Received: 07.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 05.09.2024

Связь кисты эпифиза с особенностями строения головного мозга и наличием определенных черт личности

А.В. Шилова¹, Н.И. Ананьева², Л.В. Лукина¹ ✉, Н.Ю. Сафонова¹, А.И. Фадеев¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение психологических особенностей и микроструктурных изменений головного мозга, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), у лиц с кистой эпифиза для определения их клинической значимости.

Дизайн. Проспективное исследование по типу «случай — контроль».

Материалы и методы. В исследовании участвовали условно здоровые добровольцы. На основании данных МРТ головного мозга сформированы группы исследования: основная группа — 33 человека с кистой эпифиза, контрольная группа — 30 человек с нормальным строением эпифиза. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Нами проведены неврологический осмотр, экспериментально-психологическое и нейропсихологическое обследования, МРТ головного мозга с постобработкой полученных данных методом MR воксель-базированной морфометрии, определение уровня мелатонина в слюне с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Результаты экспериментально-психологического и нейропсихологического обследований показали склонность лиц с кистой эпифиза быть поглощенными заботами, мыслями о чем-либо, а также выражать тревогу и беспокойство. По данным MR воксель-базированной морфометрии, установлено, что при кистой трансформации шишковидной железы имеются зоны увеличения толщины коры в обеих теменных долях, каждая из которых расположена в центральных отделах постцентральной извилины слева и верхней теменной извилины справа.

Заключение. Психологические особенности при наличии кисты эпифиза говорят о необходимости включения в протокол ведения пациентов экспериментально-психологического обследования для выявления групп риска аффективных расстройств. Полученные нами данные о микроструктурных изменениях коры теменных долей при кистой трансформации эпифиза свидетельствуют о вариативности нормальной строения вещества головного мозга и требуют дальнейшего уточнения.

Ключевые слова: головной мозг, киста эпифиза, тревога, депрессия, мелатонин, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная воксель-базированная морфометрия.

Для цитирования: Шилова А.В., Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Сафонова Н.Ю., Фадеев А.И. Связь кисты эпифиза с особенностями строения головного мозга и наличием определенных черт личности. Доктор.Ру. 2024;23(7):36–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-36-42

The Connection of the Pineal Cyst with the Peculiarities of the Structure of the Brain and the Presence of Certain Personality Traits

A.V. Shilova¹, N.I. Ananieva², L.V. Lukina¹ ✉, N.Yu. Safonova¹, A.I. Fadeev¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre of Psychiatry and Neurology; Saint Petersburg, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the psychological characteristics and microstructural changes of the brain, according to magnetic resonance imaging (MRI), in healthy volunteers with pineal cyst to determine their clinical significance.

Design. A prospective case — control study.

Materials and methods. The study involved conditionally healthy volunteers. Based on brain MRI data, study groups were formed: the main group consisted of 33 people with pineal cyst, the control group consisted of 30 people with normal epiphysis structure. The groups were comparable in gender and age. We conducted neurological examination, experimental psychological and neuropsychological examinations, MRI of the brain with post-processing of the data obtained by MR Voxel-based morphometry, determination of the level of melatonin in saliva using enzyme immunoassay.

Results. The results of experimental psychological and neuropsychological examinations have shown the tendency of people with a pineal cyst to be absorbed in worries, thoughts about something, as well as to express anxiety. According to MR Voxel-based morphometry, it was found that during cystic transformation of the pineal gland, there are zones of increased cortical thickness in both parietal lobes, each of which is located in the central sections of the postcentral gyrus on the left and the superior parietal gyrus on the right.

Conclusion. Psychological features in the presence of a pineal cyst indicate the need to include an experimental psychological examination in the protocol of patient management to identify risk groups for affective disorders. The data obtained by us on microstructural changes in the cortex of the parietal lobes during cystic transformation of the epiphysis indicate the variability of the normal structure of the brain substance and require further clarification.

Keywords: brain, pineal cyst, anxiety, depression, melatonin, magnetic resonance imaging, magnetic resonance voxel-based morphometry.

✉ Лукина Лариса Викторовна / Lukina, L.V. — E-mail: larisalu@yandex.ru

For citation: Shilova A.V., Ananieva N.I., Lukina L.V., Safonova N.Yu., Fadeev A.I. The connection of the pineal cyst with the peculiarities of the structure of the brain and the presence of certain personality traits. Doctor.Ru. 2024;23(7):36–42. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-36-42

ВВЕДЕНИЕ

Оценка структурных изменений шишковидной железы до сих пор вызывает множество вопросов как у клиницистов, так и у рентгенологов, а распространенность в популяции и точные причины кистозной трансформации эпифиза не установлены.

Частота бессимптомных кист эпифиза у взрослых, по данным литературы, составляет от 25 до 40% [1], и чаще всего они имеют доброкачественный характер. В России официальная статистика по кистозным изменениям структуры эпифиза, их гендерному и возрастному распределению отсутствует. В единичном исследовании наличие кисты эпифиза описывается лишь в 5% из 5930 наблюдений [2].

Сейчас нет четкого алгоритма ведения пациентов со случайно выявленной при магнитно-резонансной томографии (МРТ) кистой эпифиза. Некоторые авторы считают, что при отсутствии необычных радиологических характеристик или связанных клинических симптомов кисты размером менее 10 мм как у взрослых, так и у детей не требуют контроля [3]. По мнению других, при обнаружении кисты эпифиза необходимо проводить контрольное обследование через 12 месяцев для определения динамики процесса и дифференциальной диагностики с другими образованиями [4].

В ряде исследований выявлены причинно-следственные связи между структурной патологией эпифиза и наличием соматических, неврологических, а также психических расстройств у взрослых и детей [5–7]. Некоторые авторы отмечают, что пациенты с кистой эпифиза имеют такую индивидуальную психологическую особенность, как повышенная ситуационная тревожность, которая может быть обусловлена снижением выработки мелатонина при морфологических изменениях железы [8, 9].

Как известно, основной функцией эпифиза является преобразование входящего сигнала от сетчатки в нейроэндокринный ответ путем выработки мелатонина, серотонина и N,N-диметилтриптамина. Связь между кистой эпифиза и развитием различных заболеваний может быть обусловлена множеством системных эффектов вырабатываемого железой мелатонина. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, вершину которой составляет эпифиз, играет ключевую роль в поддержании гомеостаза и быстрой адаптации к окружающей среде, а также в индивидуальной эмоциональной регуляции, контроле поведения и когнитивных функциях [1, 10].

В своей повседневной работе мы обратили внимание на то, что пациенты с кистой эпифиза имеют ряд таких психологических особенностей, как мнительность, тревожность, частая бессонница, а также фиксация на соматических ощущениях. Это наблюдение послужило предпосылкой к проведению собственного исследования для определения влияния кисты шишковидной железы на формирование структурных особенностей головного мозга и наличие определенных черт личности у данной категории пациентов. Так как МРТ является «золотым стандартом» визуализации пинеальной области, мы использовали этот метод визуализации с последующей

постобработкой данных путем МР воксель-базированной морфометрии для выявления возможных микроструктурных изменений головного мозга.

Цель исследования: изучить психологические особенности и микроструктурные изменения головного мозга, по данным МРТ, у лиц с кистой эпифиза для определения их клинической значимости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подтверждения гипотезы о связанности кисты эпифиза с личностными особенностями и наличием микроструктурных паттернов головного мозга проведено проспективное исследование по типу «случай — контроль». В исследование первоначально вошли 149 условно здоровых добровольцев из базы возрастной нормы рентгеновского отделения ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, из них 62 (41,6%) мужчины и 87 (58,4%) женщин в возрасте от 18 до 70 лет¹.

На основании имеющихся данных МРТ головного мозга выборка разделена на две группы: у 79 человек выявлены различные виды кистозной трансформации эпифиза, у 70 определялось нормальное строение эпифиза. Для включения в дальнейшее исследование применены нижеследующие критерии отбора.

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие в анамнезе указаний на неврологические, психические, онкологические заболевания, травмы головного мозга, повторные наркозы.

Критерии невключения: отказ от подписания добровольного информированного согласия, указание в анамнезе на лечение в прошлом антидепрессантами, антиконвульсантами и другими психотропными препаратами, соматические заболевания в стадии обострения.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия на любом его этапе, признаки органического повреждения головного мозга, по данным МРТ.

По результатам скрининга для дальнейшего исследования отобраны 63 человека, составившие две группы: основную — с кистой эпифиза, 33 человека (средний возраст — 31,5 года), контрольную — без кисты, 30 человек (средний возраст — 44 года).

У всех 63 добровольцев применялись нижеприведенные диагностические методы.

1. *Неврологический осмотр* выполнялся с целью выявления жалоб, а также возможной очаговой и/или общемозговой симптоматики. Известно, что крупные кисты эпифиза (> 1 см) могут быть симптоматическими и вызывать головную боль, головокружение, нарушение слуха, а также быть причиной зрительных нарушений и альтернирующего синдрома Парино.

2. *Экспериментально-психологическое обследование.* Поскольку выборка состояла из условно здоровых добровольцев, для оценки аффективной сферы, эмоционального

¹ Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Андреев Е.В., Тихонов П.М. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621983 Российская Федерация. Гендерные особенности нормального возрастного старения центральной нервной системы: № 2021621830: заявл. 02.09.2021: опублик. 17.09.2021. Заявитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

состояния и личностных характеристик испытуемых проведено расширенное анкетирование с использованием анкеты личностных характеристик, опросника Спилбергера (гнев), индекса общего/хорошего самочувствия (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), вариант 1999 г.), шкалы сонливости Эворта, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, психологического опросника личности «Большая пятерка» (Big Five).

3. *Нейропсихологическое исследование* включало тест интеллектуального потенциала (модификация Л.И. Вассермана и соавт.), модифицированную цифровую корректурную пробу (модификация Л.И. Вассермана), Адденбрукскую когнитивную шкалу, тест словесно-цветовой интерференции Струпа.

4. *Нейровизуализационная диагностика* — МРТ головного мозга с постпроцессинговой обработкой данных методом МР воксель-базированной морфометрии. У всех добровольцев произведено МР-сканирование на томографе Toshiba Excelart Vantage с магнитной индукцией 1,5 Тесла по протоколу: Sg T2, 3D-MPRAGE (3D T1-последовательность).

Постпроцессинговая обработка данных МРТ выполнена с помощью МР воксель-базированной морфометрии на основании последовательности T1-MPRAGE (3D T1-последовательности) с применением программного обеспечения FreeSurfer v.6.0. Данный набор программных пакетов дает возможность оценить объемы коры и подкорковых нервных структур, а также измерить толщину и площадь поверхности коры различных регионов для сравнительного анализа групп исследования.

5. *Лабораторный метод*. Так как эпифиз является железой внутренней секреции, для уточнения гормонального статуса проводился иммуноферментный анализ (ИФА) слюны участников для определения уровня мелатонина. Нормальные референсные значения — 10–58 пг/мл.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics v.19. Для сравнения средних в двух группах в случае нормальности распределения выборок использовался критерий Стьюдента, в противном случае — критерий Манна — Уитни. Нормальность распределения устанавливалась по критерию Шапиро — Уилка. Для сравнения выборочных частот в группах применялся z-критерий, при анализе связи — коэффициент корреляции Спирмена, так как распределения признаков не являлись нормальными. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе осмотра неврологом установлено, что все исследуемые были компенсированы по витальным функциям и не имели общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматики.

Экспериментально-психологическое обследование

Анкета личностных характеристик. Результаты оценки таких параметров, как экстраверсия, самосознание и организованность, готовность к согласию и сотрудничеству, эмоциональная стабильность, личностные ресурсы, не выходили за границы нормальных значений и не различались в исследуемых группах.

Опросник Спилбергера (гнев). Данная методика использована для измерения агрессии, а также способности проявлять и контролировать гнев. Оценивали типы проявления агрессии: агрессия как актуальное состояние, как личност-

ная особенность, как особенность темперамента, как особенность характера, гетеро- и аутоагрессия, а также контроль агрессии. Полученные средние значения в каждой из групп соответствовали норме.

Индекс общего/хорошего самочувствия ВОЗ (вариант 1999 г.). Данный опросник применен для характеристики текущего психического благополучия на основе самооценки респондентом. Средний балл в группе с кистой эпифиза составил $63,4 \pm 16$; 64 (52; 76), в контрольной группе без кисты — $60,5 \pm 16,4$; 56 (51; 80). По данному индексу группы значимо между собой не различались.

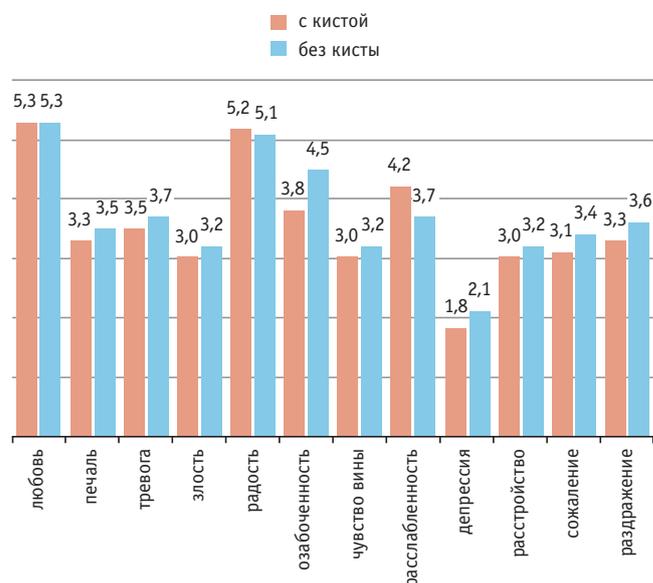
Шкала сонливости Эворта. Большинство участников основной группы не имели жалоб на сонливость. Девять человек с кистой эпифиза испытывали легкую, а 2 — умеренную дневную сонливость — 7 (3,5; 11), в то время как в контрольной группе только у 2 человек была определена легкая сонливость — 6 (3; 9,5). Сильная сонливость не выявлена ни у одного из испытуемых. При сравнительном анализе значимая разница между группами по степени сонливости не выявлена ($p = 0,507$).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии. У 3 человек с кистой эпифиза наблюдалась субклиническая тревога, у 5 — субклиническая депрессия: 4 (2,5; 6) и 2 (1; 5), в то время как в контрольной группе — у 2 и 3 участников: 4 (2; 6) и 3,3 (1,75; 4,25) соответственно. Однако при статистической обработке данных с применением непараметрического критерия Манна — Уитни значимой разницы по параметрам тревоги и депрессии не было ($p = 0,603$, $p = 0,655$ соответственно).

Психологический опросник личности «Большая пятерка» (эмоции и чувства). Результаты опроса представлены в виде средних значений по параметрам в каждой группе (рис. 1).

При статистической обработке данных получено значимое различие по параметру «озабоченность» ($p = 0,019$). По остальным параметрам разница в эмоциональной сфере между двумя группами отсутствовала.

Рис. 1. Средние значения параметров опросника личности «Большая пятерка» (эмоции и чувства)
Fig. 1. The average values of the parameters of the personality questionnaire “Big Five” (emotions and feelings)



Нейропсихологическое обследование

Тест интеллектуального потенциала в переработанной модификации профессора Л.И. Вассермана (2018). Сравнение групп по параметрам «уровень невербального интеллекта» и «зрительное удержание» различия между исследуемыми группами не показало ($p > 0,05$).

Модифицированная цифровая корректурная проба В.Н. Амануни в нашем исследовании использовалась в переработанной модификации, сделанной в лаборатории клинической психологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева (Вассерман Л.И., 1997). Сравнили индекс утомляемости по времени выполнения заданий в секундах и по количеству ошибок — функциональную асимметрию внимания, а также его ослабление из-за снижения работоспособности и трудности произвольной концентрации внимания. По показателям количества ошибок при выполнении правого верхнего, правого нижнего, левого верхнего и левого нижнего полей (Top-R, Down-R, Top-L, Down-L), по времени выполнения отдельно верхней части (Т1), нижней части (Т2), общему времени выполнения задания (Т), а также по коэффициентам утомляемости и асимметрии статистически значимые различия между группами отсутствовали. Участники основной и контрольной групп не различались по таким показателям произвольного внимания, как устойчивость, концентрация, особенность темпа деятельности и «вработываемость» в задание. После прохождения пробы на асимметрию испытуемые переходили к Адденбрукской когнитивной шкале.

Адденбрукская когнитивная шкала предложена J. Hodges и G. Bergios и валидизирована О.С. Левиным и соавт. Межгрупповой анализ полученных данных с применением непараметрического критерия Манна — Уитни показал, что когнитивные функции по параметрам «суммарный балл», «внимание», «память», «вербальная беглость», «язык» и «зрительно-пространственная ориентация» в исследуемых группах статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Тест Струпа применялся для диагностики гибкости и ригидности когнитивного контроля, показателя вербальности. Для оценки меры автоматизации познавательных функций использовался показатель вербальности в интерпретации Бровермана. Статистический анализ показал значимое различие между группами по времени выполнения первой, второй и третьей проб, а также по показателю «гибкость/ригидность познавательного контроля» (табл. 1).

Таблица 1. Результаты выполнения теста Струпа в группе с кистой эпифиза и контрольной группе, М (Q1; Q3)

Table 1. Results of the Stroop test in the epiphysis cyst group and the control group, M (Q1; Q3)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	P
T1	47 (42,75; 52,25)	49 (46; 57)	0,025
T2	63 (57,00; 72,50)	71 (64; 79)	0,003
T3	105 (86,75; 126,25)	118 (102; 141)	0,009
CI	39,5 (28,75; 53,00)	50 (40; 63)	0,008
CV	1,34 (1,20; 1,56)	1,4 (1,2; 1,6)	> 0,05

Лица с кистой эпифиза справились с заданием значительно быстрее. При анализе показателя вербальности значимых различий между двумя группами не было ($p > 0,05$).

Результаты анализа слюны на мелатонин

Среднее содержание мелатонина в слюне, измеренное методом ИФА, в основной группе у участников с крупными кистами эпифиза (≥ 1 см) — $13,73 \pm 13,45$ пг/мл, с мелкими кистами (< 1 см) — $12,57 \pm 11,95$ пг/мл, в группе без кист — $14,36 \pm 13,07$ пг/мл, что не выходило за границы нормы (10–58 пг/мл), однако было смещено к ее нижней границе. Значимая разница между группами при проведении дисперсионного анализа не найдена ($F = 0,136$, $p = 0,873$).

Результаты магнитно-резонансной воксель-базированной морфометрии

Постобработка данных МРТ в основной и контрольной группах методом MP воксель-базированной морфометрии с помощью обобщенной линейной модели с коррекцией кластеров показала значимую разницу в толщине коры как в левом, так и в правом полушарии.

В левом полушарии у лиц с кистой эпифиза обнаружен статистически значимый кластер, расположенный в постцентральной извилине ($p = 0,0042$), в правом полушарии — в верхней теменной извилине ($p = 0,0266$). Полученные результаты представлены в таблице 2.

По данным атласов Desikan — Killiany и Destrieux, содержащих более мелкие фрагменты, установлено, что выявленный кластер располагается четко в срединных отделах коры и не выходит за пределы других участков. Для наглядного

Таблица 2. Волюметрические показатели толщины коры левого и правого полушария у пациентов с кистой эпифиза
Table 2. Volumetric parameters of the thickness of the cortex of the left and right hemispheres in patients with pineal cyst

Область коры	Левая постцентральная извилина	Правая верхняя теменная извилина
Максимальная воксельная значимость в кластере	4,9206	3,8979
Вершина на максимуме	119428	38792
Размер кластера, мм ²	94,44	922,46
MNI305 координаты:		
MNIx	-40,2	30,5
MNIy	-34,5	-55,0
MNIz	51,1	41,2
P-значение кластера (CWP)	0,0042*	0,0266*
Нижний 95% доверительный интервал CWP	0,0034	0,0245
Верхний 95% доверительный интервал CWP	0,005	0,0287
Количество вершин в кластере	225	2124
Сумма всех кластеров	488,71	4104,32

* При сравнении с контрольной группой $p < 0,05$.

* Vs. controls $p < 0,05$.

отображения выявленных микроструктурных изменений в левой постцентральной извилине производилась субтракция полученных метрик коры головного мозга основной и контрольной групп с последующей реконструкцией как трехмерной модели полушария, так и двухмерной развертки для устранения проблем визуализации, вызванных сложным рисунком борозд и извилин (рис. 2).

Тот же феномен расположения значимо отличающегося кластера коры в структуре только одной извилины повторялся в левой постцентральной извилине (рис. 3).

Таким образом, у пациентов с кистой эпифиза имеются участки увеличения толщины коры в теменных долях обоих полушарий по сравнению с таковой у участников контрольной группы. Какие-либо другие значимые отличия в объеме и толщине коры и подкорковых мозговых структур не обнаружены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты дополняют сведения об МР-семиотике головного мозга, а также о психологических, неврологических и морфофункциональных особенностях людей с кистой эпифиза.

Проведенное нами клиничко-нейровизуализационное исследование для установления влияния кисты эпифиза на психологические особенности лиц с кистозной трансформацией эпифиза и формирование микроструктурных изменений головного мозга показало наличие некоторых особенностей у данной категории пациентов.

В ходе экспериментально-психологического обследования с использованием анкеты личностных характеристик, опросника Спилбергера, индекса общего/хорошего

самочувствия В03, шкалы сонливости Эпворта, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии и психологического опросника личности «Большая пятерка» статистически значимое различие ($p = 0,019$) между группами получено лишь по параметру «озабоченность» в последнем тесте, что подтверждает имеющиеся в литературе данные о психологических особенностях лиц с кистой эпифиза [8, 9].

Полученные нами результаты говорят в пользу склонности этих пациентов быть поглощенными заботами, мыслями о чем-либо, а также выражать тревогу, беспокойство. Кроме того, в основной группе людей с субклинической тревогой и депрессией было больше, чем в контрольной, однако статистически значимая разница по этим параметрам отсутствовала. Для уточнения аффективного фона при кистозной трансформации эпифиза мы считаем целесообразным увеличить в дальнейшем мощность выборки, а также использовать дополнительные диагностические инструменты.

Нейропсихологическое обследование с помощью тестов интеллектуального потенциала, цифровой корректурной пробы и Адденбрукской когнитивной шкалы не выявило какие-либо особенности у лиц с кистой эпифиза. При проведении теста Струпа участники основной группы быстрее справились с выполнением первой, второй и третьей проб, а также имели более высокий показатель «гибкость/ригидность познавательного контроля», что, возможно, связано с более молодым средним возрастом группы (31,5 против 44 года в контрольной группе). Таким образом, результаты нейропсихологического обследования не могут рассматриваться как клинически значимые, так как показатели лиц с кистой эпифиза соответствовали таковым условно здоровых испытуемых.

Рис. 2. Цветовое картирование абсолютной разницы толщины коры левого полушария, полученное субтракцией морфометрических метрик контрольной группы из морфометрических метрик основной группы в двухмерной развертке (А) и трехмерной реконструкции (В) по атласам Desikan — Killiany и Destrieux (С, D).

Иллюстрация авторов

Fig. 2. Color mapping of the absolute difference in the thickness of the left hemisphere cortex, obtained by subtraction of morphometric metrics of the control group from morphometric metrics of the main group in two-dimensional scan (A) and three-dimensional reconstruction (B) according to the Desikan — Killiany and Destrieux atlases (C, D). *Illustration by the authors*

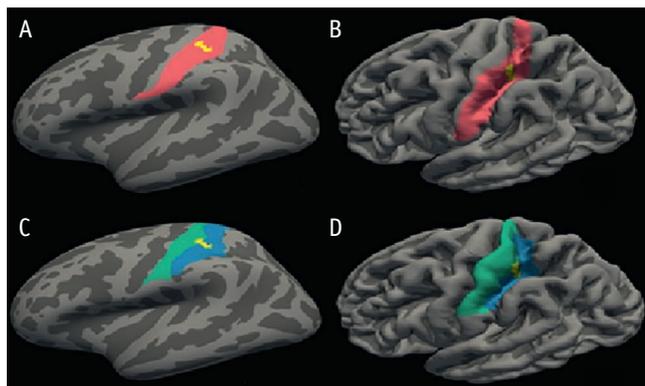
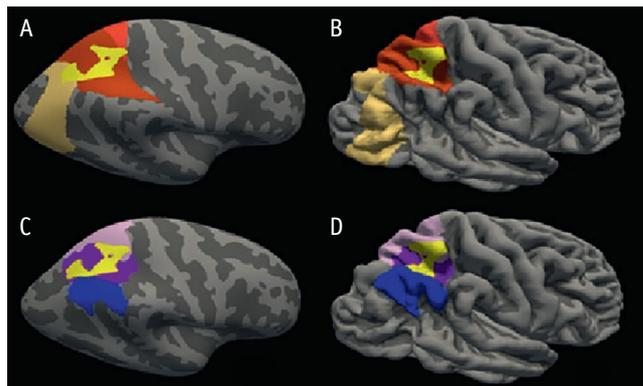


Рис. 3. Цветовое картирование абсолютной разницы толщины коры правого полушария, полученное субтракцией морфометрических метрик контрольной группы из морфометрических метрик группы лиц с кистой эпифиза на двухмерной развертке (А) и трехмерной реконструкции (В) по атласам Desikan — Killiany и Destrieux (С, D). *Иллюстрация авторов*

Fig. 3. Color mapping of the absolute difference in the thickness of the right hemisphere cortex, obtained by subtraction of morphometric metrics of the control group from morphometric metrics of a group of individuals with an epiphysis cyst on a two-dimensional scan (A) and three-dimensional reconstruction (B) according to the Desikan — Killiany and Destrieux atlases (C, D). *Illustration by the authors*



По результатам ИФА слюны добровольцев, значимая разница средних значений при проведении дисперсионного анализа не найдена ($F = 0,136$, $p = 0,873$). Необходимо отметить, что, по данным шкалы сонливости Эпворта, 9 человек с крупной кистой эпифиза (> 1 см) жаловались на легкую дневную сонливость, что требует углубленного анализа других возможных ее причин. Лабораторная диагностика уровня мелатонина в слюне, по сути, является скрининговым методом, и для уточнения гормонального профиля при наличии крупной кисты требуется определение утреннего и вечернего уровней мелатонина в венозной крови, а также сопоставление с уровнем гормона-антагониста кортизола.

МР воксель-базируемая морфометрия в нашем исследовании использована для изучения морфологических особенностей строения вещества головного мозга у лиц с кистой эпифиза. Мы не нашли в литературе информацию о других подобных исследованиях. Полученные нами данные постобработки МРТ показали особенность строения темных долей у лиц с кистой эпифиза в виде наличия участков утолщения коры, каждый из которых расположен в центральных отделах постцентральной извилины слева и верхней теменной извилины справа. Закладка и формирование данных извилин приходится примерно на один и тот же срок гестации [11], что может быть обусловлено воздействием гормонов, в том числе мелатонина, и требует дальнейшего уточнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многовековую историю изучения, эпифиз до сегодняшнего дня остается одним из самых малоизученных органов в структуре головного мозга. Функции шишковидной железы до конца не раскрыты, не изучены различные типы строения, непонятен патогенез образования кист и кальцинации.

В своем исследовании мы предприняли попытку определить влияние кистозной трансформации головного мозга на психические функции и строение коры и подкорковых отделов головного мозга. Мы обратили внимание, что киста эпифиза является частой находкой при МРТ, это совпадает с данными литературы и говорит об актуальности изучения структурных изменений шишковидной железы.

Психологические особенности при наличии кисты эпифиза требуют включения в протокол ведения пациентов экспериментально-психологического обследования для выявления групп риска аффективных расстройств.

Полученные нами данные свидетельствуют о вариабельности нормального строения вещества головного мозга у лиц с различной структурой эпифиза. Для дальнейшей оценки значимости этих изменений планируется увеличить мощность выборки для межгруппового анализа пациентов с различными видами кистозной трансформации эпифиза, а также провести функциональную нейровизуализацию для оценки нейронных сетей в состоянии покоя и при стимуляции.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Шилова А.В. — сбор клинического материала, обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Ананьева Н.И. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лукина Л.В. — разработка дизайна исследования, отбор пациентов, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Сафонова Н.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Фадеев А.И. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Shilova, A.V. — collection of clinical material, examination of patients, review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; Ananyeva, N.I. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Lukina, L.V. — development of research design, selection patients, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript, checking critical content; Safonova, N.Yu. — review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; Fadeev, A.I. — review of publications on the topic of the article, statistical processing, analysis and interpretation of data.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0014).

The study was carried out within the framework of the state task of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology 2024–2026 (XSOZ 2024 0014).

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» (протокол № 8 от 21.07.2020 г.). Все участники исследования подписали информированное согласие.

The study was approved by the local ethics committee of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (protocol No. 8 21.07.2020). All participants in the study signed an informed consent.

Об авторах / About the authors

Шилова Анастасия Витальевна / Shilova, A.V. — к. м. н., младший научный сотрудник отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5869-4850. <http://orcid.org/0000-0001-5413-9460>. E-mail: stasya.parf@gmail.com

Ананьева Наталия Исаевна / Ananieva, N.I. — д. м. н., профессор кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». eLIBRARY.RU SPIN: 2924-5761. <http://orcid.org/0000-0002-7087-0437>. E-mail: ananieva_n@mail.ru

Лукина Лариса Викторовна / Lukina, L.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4693-5577. <http://orcid.org/0000-0001-8500-7268>. E-mail: larialu@yandex.ru

Сафонова Наталья Юрьевна / Safonova, N.Yu. — к. м. н., старший научный сотрудник отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 9233-4754. <http://orcid.org/0000-0001-5847-4936>. E-mail: astarta10@yandex.ru

Фадеев Александр Игоревич / Fadeev, A.I. — лаборант-исследователь отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. <http://orcid.org/0009-0002-0729-5182>. E-mail: good.fadeev@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gheban B.A., Colosi H.A., Gheban-Rosca I.A., Pop B. et al. Age-related changes of the pineal gland in humans: a digital anatomohistological morphometric study on autopsy cases with comparison to predigital-era studies. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(4):383. DOI: 10.3390/medicina57040383
- Рудь Э.Г., Балязина Е.В., Телесманич Н.Р., Микашинович З.И. Взаимосвязь уровня мелатонина и показателей кислородзависимых процессов у лиц с кистозной трансформацией шишковидной железы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):84–91. Rud E.G., Balyazina E.V., Telesmanich N.R., Mikashinovich Z.I. Cystic transformation of the pineal gland: clinical features and laboratory analysis of saliva and blood. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):84–91. (in Russian). DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-84-91
- Fakhran S., Escott E.J. Pineocytoma mimicking a pineal cyst on imaging: true diagnostic dilemma or a case of incomplete imaging? *Am. J. Neuroradiol.* 2008;29(1):159–63. DOI: 10.3174/ajnr.A0750
- Storey M., Lilimpakis K., Grandal N.S., Rajaraman C. et al. Pineal cyst surveillance in adults — a review of 10 years' experience. *Br. J. Neurosurg.* 2020;34(5):565–8. DOI: 10.1080/02688697.2019.1635989
- Шилова А.В., Ананьева Н.И., Сафонова Н.Ю., Лукина Л.В. Эпифиз: варианты строения и их роль в возникновении неврологических и психических расстройств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022;16(1):39–45. Shilova A.V., Ananyeva N.I., Safonova N.Yu., Lukina L.V. Pineal gland: structural variants and their role in neurological and psychiatric disorders. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(1):39–45. (in Russian). DOI: 10.54101/ACEN.2022.1.5
- Atmaca M., Korucu T., CaglarKilic M., Kazgan A. et al. Pineal gland volumes are changed in patients with obsessive-compulsive personality disorder. *J. Clin. Neurosci.* 2019;70:221–5. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.07.047
- Batin S., Ekinci Y., Gürbüz K., Payas A. et al. The role of pineal gland volume in the development of scoliosis. *Eur. Spine J.* 2023;32(1):181–9. DOI: 10.1007/s00586-022-07452-z
- Carpenter J.S., Abelmann A.C., Hatton S.N., Robillard R. et al. Pineal volume and evening melatonin in young people with affective disorders. *Brain Imag. Behav.* 2017;11(6):1741–50. DOI: 10.1007/s11682-016-9650-2
- Huang F., Yang Z., Li C.Q. The melatonergic system in anxiety disorders and the role of melatonin in conditional fear. *Vitam. Horm.* 2017;103:281–94. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.09.003
- Long R., Zhu Y., Zhou S. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14099. DOI: 10.1097/MD.00000000000014099
- Трофимова Т.Н., Халиков А.Д., Семенова М.Д. Возможности магнитно-резонансной томографии в изучении формирования головного мозга плода. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017;4:6–15. Trofimova T.N., Khalikov A.D., Semanova M.D. The capabilities of MRI in studying formation of the fetal brain. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2017;4:6–15. (in Russian). DOI: 10.22328/2079-5343-2017-4-6-15 

Поступила / Received: 06.08.2024

Принята к публикации / Accepted: 03.10.2024

Клинические особенности пограничного личностного расстройства у подростков

Е.В. Корень ✉, Т.А. Куприянова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Установление особенностей основных и коморбидных проявлений пограничного личностного расстройства (ПЛР) в подростковом возрасте.

Дизайн. Открытое когортное исследование.

Материалы и методы. Проведена пилотная клиническая оценка сплошной когорты подростков, госпитализированных в психиатрический стационар в 2021–2022 годах, состояние которых соответствовало критериям ПЛР по Международной классификации болезней 11-го пересмотра. В исследование вошли 74 подростка в возрасте 11–17 лет, из которых 72 — женского пола. Средний возраст — 16,6 года.

Результаты. У всех 74 обследованных наблюдались коморбидные расстройства, комплексная коморбидность — у 31 (41,9%) больного. Буллинг в анамнезе был у 47 (63,5%) человек. Тревожные и постстрессовые расстройства предшествовали клинической манифестации симптомов ПЛР в 64 (86,5%) случаях. Самоповреждающее поведение и суицидальные попытки отмечались у 58 (78,4%) пациентов, проблемы самоидентификации, в т. ч. в отношении гендерных предпочтений, — у 56 (75,7%), трудности в межличностных отношениях — у 64 (86,5%), диссоциативные симптомы — у 41 (55,4%). Диссоциативное расстройство идентичности (идентификация себя как «мы», «множественные личности», «сущности») имело место в 12 (16,2%) случаях. Клинически значимые проявления различных нарушений пищевого поведения были у 16 (21,6%) пациентов. За период пребывания в отделении стационара существенное улучшение зафиксировано у 65 (87,8%) подростков. Наибольшие трудности возникли при ведении больных с массивной диссоциативной симптоматикой, стойкой «гендерной дисфорией» и тенденцией к использованию патологических психологических защитных механизмов.

Заключение. По полученным предварительным данным, презентация симптоматики и коморбидных расстройств, а также краткосрочный ответ на терапию у подростков отличаются от таковых у взрослых пациентов с ПЛР, что свидетельствует в пользу рассмотрения ПЛР с началом в подростковом возрасте как относительно самостоятельного подтипа и оправданности дименсионального подхода для поиска и оптимизации ранних терапевтических вмешательств у подростков с ПЛР.

Ключевые слова: пограничное личностное расстройство, подростки, коморбидность, психические расстройства, Международная классификация болезней 11-го пересмотра.

Для цитирования: Корень Е.В., Куприянова Т.А. Клинические особенности пограничного личностного расстройства у подростков. Доктор.Ру. 2024;23(7):43–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-43-47

Clinical Features of Borderline Personality Disorder in Adolescents

E.V. Koren ✉, T.A. Kupriyanova

Moscow Research Institute of Psychiatry — a branch of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Identification of the features of primary and comorbid signs of borderline personality disorder (BPD) in teenagers.

Design. Open-label cohort study.

Materials and methods. A pilot clinical evaluation was performed for a full cohort of teenagers admitted to psychiatric in-patient clinic in 2021–2022, the condition of which corresponded to the International Classification of Diseases, revision 11, BPD criteria. The study included 74 teenagers aged 11–17 years old, of which 72 were females. The mean age was 16.6 years old.

Results. All 74 patients had comorbid disorders; complex comorbidities were observed in 31 (41.9%) patients. Forty-seven (63.5%) patients had a history of bullying. Anxiety and post-stress disorders preceded clinical manifestations of the BPD symptoms in 64 (86.5%) cases. Self-harm and attempted suicide were recorded in 58 (78.4%) patients; problems with self-identification, including gender preferences, were observed in 56 (75.7%) patients, problems with interpersonal relationships — in 64 (86.5%) patients, and dissociative symptoms — in 41 (55.4%) patients. Multiple personality disorder identification as “we”, “multiple personalities” was observed in 12 (16.2%) cases. Clinically significant signs of various eating disorders were diagnosed in 16 (21.6%) patients. After being treated in an in-patient clinic, 65 (87.8%) teenagers demonstrated significant improvement. Most challenging was the management of patients with substantial dissociative symptoms, persistent “gender identity disorder” and trends to use abnormal psychological defence mechanisms.

Conclusion. Interim data show that manifestation of symptoms and comorbidities, as well as a short-term response to therapy in teenagers differ from those in adults with BPD, favouring BPD with adolescent onset as a relatively separate sub-type and justifying a dimensional approach for the search and optimisation of early therapeutic interventions in teenagers with BPD.

Keywords: borderline personality disorder, teenagers, comorbidity, psychiatric disorders, International Classification of Diseases, revision 11 (ICD-11).

For citation: Koren E.V., Kupriyanova T.A. Clinical features of borderline personality disorder in adolescents. Doctor.Ru. 2024;23(7):43–47. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-43-47

✉ Корень Евгений Владимирович / Koren, E.V. — E-mail: evkoren@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Пограничное личностное расстройство (ПЛР) является ярким примером новой реальности в психиатрии, вступающей в конфронтацию с классическими канонами и традициями клинической практики.

Крайне показательно представленное во многих современных руководствах и в Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) клинически неструктурированное, разноплановое определение ПЛР как «первазивного паттерна нестабильности в межличностных отношениях, образе себя, аффектах и повышенной импульсивности», где под первазивностью понимается относительная устойчивость набора определенных дезадаптивных личностных черт (traits)¹.

На наш взгляд, это отражение длящегося последнего десятилетия процесса размывания клинического подхода в современных классификациях с преобладанием при описании психопатологических расстройств семантически психологизированного контекста номенклатуры понятий.

Вместе с тем операциональное обращение к трудно переводимому на русский язык понятию нарушения так называемого «селфа» (self) с неопределенными клиническими границами и содержанием как стержневого расстройству при ПЛР явно отсылает нас к ранее доминировавшим психоаналитически ориентированным подходам [1].

В настоящее время ПЛР относится к числу психических расстройств, вызывающих наибольший клинический и теоретический интерес. ПЛР считается наиболее частым в клинической практике личностным расстройством и на порядок опережает ряд других по частоте диагностирования [2], а публикаций по ПЛР за последние несколько десятилетий стало значительно больше, чем посвященных остальным категориально диагностируемым личностным расстройствам [3].

В Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5) и МКБ-11 ПЛР рассматривается как устойчивый набор дезадаптивных личностных черт, определяющих специфический тип патохарактерологического личностного реагирования. Примечательно, что, несмотря на всю революционность предложенных изменений, связанных с отказом от категориального подхода к диагностике личностных расстройств, разработчики МКБ-11 сохранили «пограничный паттерн» как дополнительный спецификатор, пойдя на нарушение стройной системы из пяти доменов личностных черт [4].

Следует также отметить неоднозначность предложенной характеристики ПЛР при использовании диагностических указаний, согласно которым уже 5 из 9 операциональных признаков, нужных для достижения диагностического порога, способны давать в совокупности 256 вариантов клинически значимых комбинаций, причем у некоторых из них может быть лишь один общий симптом [5]. В качестве диагностического критерия парадоксальным образом допускается возможность формирования в структуре «пограничного» патохарактерологического реагирования преходящих нарушений психотического регистра и диссоциативных симптомов².

Стоит отметить и нетривиальное разделение симптоматики ПЛР на так называемые острые симптомы, например самоповреждающее поведение, впервые выделенное в DSM-5 и МКБ-11 в качестве диагностического критерия применительно именно к ПЛР, и описательные клинические признаки, отражающие аномально выраженные личностные черты.

Кроме того, представленная в МКБ-11 модель личностных расстройств явно определяет их лишь относительную устойчивость в зрелом возрасте. Этим фактически дезавуируется использование общепризнанных критериев диагностики личностного расстройства П.Б. Ганнушкина, что кураторы разработки МКБ-11 из Всемирной организации здравоохранения объясняют большим вниманием к «клинической применимости» классификации и индивидуализации терапевтических подходов к больным с аномальным личностным функционированием [6].

В подростковой клинической практике проблема ПЛР имеет свою специфику. Наряду с широким распространением в последние годы таких клиничко-социальных феноменов, как самоповреждающее поведение, расстройства пищевого поведения, недовольство внешностью, проблемы гендерной идентичности, наличие разного рода «сущностей», стремление иметь психиатрический диагноз и др., фиксируется резко возросшее за последние несколько лет число обращений за помощью детей и подростков с различными психическими расстройствами, у которых, помимо основных клинических проявлений, выявляется констелляция клинических признаков, в той или иной степени соответствующая критериям ПЛР. Это коррелирует с наблюдаемым нами значительным увеличением частоты госпитализаций подростков с симптомами ПЛР.

Существующую тенденцию подтверждает целый ряд обширных эпидемиологических исследований на основе клинических реестров и национальных баз данных, которые фиксируют устойчивый прирост числа случаев данного расстройства, требующих терапевтического вмешательства [7–9].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ПЛР признается клинической реальностью и рассматривается в разделе «Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте» как пограничный тип (под шифром F60.31) эмоционально неустойчивого расстройства личности [10]. Согласно существующим в России правилам, отнесение ПЛР к разделу, касающемуся взрослых людей, формально препятствует постановке диагноза в детском и подростковом возрасте, что затрудняет его своевременную диагностику и проведение соответствующих терапевтических вмешательств.

Исчерпывающее объяснение отчетливого роста числа подростков с симптомами ПЛР отсутствует. Помимо признания, вопреки постулатам МКБ-10 и сложившейся отечественной практике пользования международной классификацией, самой возможности релевантной диагностики ПЛР в подростковом возрасте, вероятно, требуется пересмотр роли социальных факторов в формировании новой психопатологии. Большинство профессионалов в области психического здоровья детей и подростков сходятся во мнении, что ПЛР способно возникнуть в подростковом возрасте (International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2012) [11].

Обсуждавшийся несколько десятилетий вопрос о возможности появления ПЛР у подростков формально был решен к моменту принятия версии DSM-IV-TR в 2000 году, благодаря накоплению научных данных, показавших, что симптомы ПЛР могут быть надежно идентифицированы у подростков [12]. В данной классификации впервые четко определено, что при диагностике данного расстройства в пубертатном возрасте возможно использовать те же категориальные ранговые критерии, что у взрослых больных [13].

¹ World Health Organization. ICD-11 guidelines. URL: <https://gcp.network/en/> (дата обращения — 04.10.2024).

² Там же.

Согласно проведенным исследованиям, диагноз ПЛР может быть достоверно определен уже начиная с 11 лет [14], а наибольшая распространенность симптоматики фиксируется к 14 годам [15], хотя и существует культуральный порог в интерпретации симптомов ПЛР в разных странах, определяемый индивидуальными и коллективными профессиональными предпочтениями специалистов в разных странах и культуральной спецификой репрезентации симптомов самими пациентами [11].

Произошедшая смена парадигмы свидетельствует о преодолении негативных стереотипов (reluctance) клиницистов в отношении возможности диагностики ПЛР в данной возрастной группе [16]. Подобные стереотипы связаны с субъективным диагностическим «замещением» на коморбидную или ошибочно диагностируемую (как правило, аффективную) патологию и с объективными трудностями дифференциации от утрированных вариантов нормального развития и постстрессовых расстройств. Высказывалась даже «пограничная» точка зрения о наличии ПЛР-черт как имманентной характеристики подросткового возраста [17] и о «нормативном» усилении неадаптивных личностных черт в пубертате [18].

По некоторым оценкам, устойчивый паттерн пограничного личностного реагирования у подростков встречается чаще, чем во взрослом возрасте [19]. Многие данные говорят о наличии клинических особенностей проявления ПЛР у подростков: о колебаниях степени выраженности и характерной клинической симптоматике со склонностью к более частой презентации острых симптомов ПЛР, таких как повторные самоповреждения и суицидального поведения, в совокупности со вспышками гнева и эмоциональной нестабильностью [10, 18]; о доминировании тех или иных диагностических критериев ПЛР на разных этапах развития [20], а также о существовании симптомов, почти исключительно ассоциированных с подростковым возрастом, таких как чувство пустоты, флуктуации в самовосприятии и зависимость от специфических взаимоотношений для поддержания чувства идентичности [21].

Сообщения об этом заслуживают особого внимания, поскольку оправдывают клинические предположения о возможности рассмотрения симптомов ПЛР у подростков как своего рода эпифеномена или даже наводят на мысль о правомерности выделения в ряде случаев относительного самостоятельного подросткового подтипа ПЛР, который требует дальнейшего изучения.

На практике до настоящего времени некоторые специалисты в сфере охраны психического здоровья детей и подростков продолжают сопротивляться возможности постановки данного диагноза. Ситуация усугубляется значительным ростом частоты обращений за помощью подростков с симптомами ПЛР с начала эпидемии COVID-19, причем многие из них нуждаются в стационарном лечении.

Крайне актуальными остаются вопросы коморбидности ПЛР у подростков, что создает существенные трудности для раннего распознавания, проведения дифференциальной диагностики с другими психическими расстройствами и успешной курации таких больных.

Цель исследования: установление особенностей основных и коморбидных проявлений ПЛР в подростковом возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинически обследованы 74 подростка (из них 72 — девочки) в возрасте от 11 до 17 лет, госпитализированные в детское отделение Московского НИИ психиатрии в 2021–

2022 годах, состояние которых соответствовало диагностическим требованиям к постановке диагноза ПЛР по МКБ-11. Средний возраст пациентов — 16,6 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Время от первого появления симптомов до обращения за помощью и установления диагноза ПЛР — 2,8 года. У всех 74 обследованных наблюдались коморбидные расстройства, комплексная коморбидность — у 31 (41,9%) больного. Буллинг в анамнезе был у 47 (63,5%) человек. Тревожные и постстрессовые расстройства предшествовали клинической манифестации симптомов ПЛР в 64 (86,5%) случаях.

Самоповреждающее поведение и суицидальные попытки отмечались у 58 (78,4%) пациентов.

Проблемы самоидентификации, в т. ч. в отношении гендерных предпочтений, наблюдались у 56 (75,7%) подростков, трудности в межличностных отношениях, включающие страх быть покинутым, — у 64 (86,5%).

Диссоциативные симптомы определялись у 41 (55,4%) больного, из них у 23 (31,1%) — симптомы, ассоциируемые со слуховыми обманами восприятия, в т. ч. жалобы на «голоса». Диссоциативное расстройство идентичности (идентификация себя как «мы», «множественные личности», «сущности») имело место в 12 (16,2%) случаях.

Клинически значимые проявления различных нарушений пищевого поведения отмечены в 16 (21,6%) наблюдениях.

При оценке краткосрочной терапевтической динамики (за период пребывания в отделении стационара) существенное улучшение зафиксировано у 65 (87,8%) подростков: прекратились самоповреждения, стабилизировался аффективный фон, купировались тревожные проявления, удалось сформировать у больных позитивные в терапевтическом отношении установки.

По клиническому впечатлению, наибольшие трудности возникли при ведении больных с массивной диссоциативной симптоматикой, стойкой «гендерной дисфорией» и тенденцией к использованию патологических психологических защитных механизмов по типу обесценивания, отрицания и проективной идентификации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как представляется, клиническая оценка сплошной когорты госпитализированных за 2 года подростков, несомненно, повышает научную ценность полученных результатов.

Обращает на себя внимание абсолютное преобладание пациентов женского пола, что, с одной стороны, соответствует существующей тенденции [22], а с другой — предположительно ассоциируется с дополнительным присутствием истерических черт и диссоциативных симптомов. Доминирование жалоб на «тяжелую депрессию», «апатию» и самодиагностируемую «биполярочку», возможно, отражает культуральную специфику презентации симптомов пациентами.

Несмотря на обилие стереотипно повторяемых больными жалоб на «депрессию», анализ структуры состояния указывает на неустойчивость настроения с доминированием аффектов злости и раздражения, часто усиливающихся при попытках более детально расспросить их о переживаниях, при отсутствии признаков витализации депрессии в виде особо тягостных телесных ощущений, а также других характерных для депрессии нейровегетативных симптомов — колебаний суточного ритма, изменений массы, ранних пробуждений и т. д., что является ключевым моментом в дифференциальной диагностике.

Есть основания полагать, что описываемые пациентами депрессивные симптомы, которые ранее специалисты достаточно часто ошибочно интерпретировали как клинически выраженную депрессию, имеют отношение к симптоматике самого ПЛР, например по типу «циклотимического диатеза», либо речь может идти об их коморбидном сочетании [23].

Очевидным представляется также наличие специфического, отличного от биполярного, паттерна аффективной нестабильности [24] при отсутствии достаточных клинических оснований для диагностики биполярного аффективного расстройства, несмотря на настойчивые, иногда даже категоричные заявления подростков о наличии у них «биполярного расстройства», что лишней раз подтверждает значение достоверных анамнестических данных и необходимость следования формальным диагностическим критериям в верификации диагноза данного расстройства [24].

Достаточно длительный период между возникновением симптомов и установлением диагноза ПЛР отражает трудности распознавания на ранних этапах формирования и заострения патологических черт и сопряженную с этим характерную историю ошибочно установленных диагнозов вплоть до шизофрении в случаях сочетания с «голосами» и «сущностями» диссоциативного характера или наличия преходящих идей отношения. Закономерно неверные диагнозы приводят к неуспешным попыткам лечения, что может указывать на неготовность соответствующих служб психиатрической помощи детям и подросткам к массовому появлению больных с симптомами ПЛР. При этом, согласно дименсиональному подходу, следует учитывать, что у многих подростков имеются субпороговые нарушения, также требующие вмешательства в силу их выраженного негативного влияния на социальное функционирование [4].

Выявленная значительная распространенность самоповреждающего поведения считается визитной карточкой ПЛР у подростков [10] и может быть объяснена тем, что обследованные больные — это те, кто уже находился на стационарном лечении, хотя, по современным данным, самоповреждения встречаются лишь у 50% пациентов и не рассматриваются в качестве патогномичного для ПЛР симптома [25].

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Корень Е.В. — сбор материала, обработка, написание текста, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Куприянова Т.А. — сбор материала, обработка, написание текста, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Koren, E.V. — material collection, writing and processing of the text, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Kupriyanova, T.A. — material collection, writing and processing of the text, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование проведено в соответствии с государственным заданием «Разработка медицинского изделия в виде специального программного обеспечения, предназначенного для помощи в принятии решений по скринингу, комплексной дифференцированной диагностике и лечению социально-стрессовых расстройств в разные возрастные периоды» (регистрационный номер 124020800060-1).

The study was made in line with the state assignment “Development of a medical product in the form of a special software designed to assist in making decisions on screening, comprehensive differential diagnostics and treatment of social stress disorders in different age groups” (registration number 124020800060-1).

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, протокол № 42 от 11.12.2023 г.

The study was approved by the local ethics committee of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, minutes No. 42 dated 11.12.2023

На практике одним из прототипических предикторов риска формирования ПЛР у подростков может оказаться зафиксированная нами высокая частота случаев буллинга в анамнезе, что подтверждено и в литературе [26].

Важной находкой является сочетание во всех случаях симптомов ПЛР с другими психическими расстройствами, как предшествующими, так и сосуществующими. Возникает вопрос о формировании ПЛР у подростков как следствия «поломки» из-за раннего психотравмирующего опыта или усиления с началом пубертата имеющейся уязвимости, связанной с негативной аффективностью и наличием невротических черт. По данным литературы, предпочтительным по-прежнему считается рассмотрение механизмов формирования ПЛР у подростков в рамках модели «стресс — диатез» [27].

Высокий процент больных, у которых удалось добиться выраженного клинического улучшения, указывает на принципиальную курабельность ПЛР, начавшегося в подростковом возрасте. Это радикально расходится с преобладающими воззрениями в отношении терапевтических возможностей стабилизации ПЛР у взрослых [28].

С эвристических позиций, одним из объяснений может служить более значимая стрессогенная роль в декомпенсации состояния у подростков внешних адверсивных факторов, связанных с гиперчувствительностью в отношениях со сверстниками и членами семьи, реализуемой по типу проспективного взаимодействия устойчивой, преимущественно невротически обусловленной предрасположенности (рhone) к данному типу реагирования на ситуационные стрессоры [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Серьезные клинические проблемы у подростков с ПЛР требуют повышенного внимания специалистов в сфере психического здоровья. Выявленный клинический профиль симптоматики и коморбидных расстройств, а также ответ на терапию отличаются от таковых у взрослых пациентов с ПЛР, что свидетельствует в пользу рассмотрения ПЛР с началом в подростковом возрасте как относительно самостоятельного подтипа и оправданности дименсионального подхода для поиска и оптимизации ранних терапевтических вмешательств у подростков с ПЛР.

Об авторах / About the authors

Корень Евгений Владимирович / Koren, E.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5631-5298. E-mail: evkoren@yandex.ru

Куприянова Татьяна Анатольевна / Kurpiyanova, T.A. — к. м. н., ведущий научный сотрудник Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5785-4748. E-mail: anna_gorbunova@list.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kernberg O. Technical considerations in the treatment of borderline personality organization. *J. Am. Psychoanal. Assoc.* 1976;24: 795–829.
- Torgersen J. Epidemiology. In: Oldham J., Skodol A.E., Bender D.S. *Textbook of personality disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005: 129–41.
- Blashfield R.K., Intoccia V. Growth of the literature on the topic of personality disorders. *Am. J. Psychiatry.* 2000;157(3):472–3. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.3.472
- Bach B., First M.B. Application of the ICD-11 classification of personality disorder. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):351. DOI: 10.1186/s12888-018-1908-3
- Skodol A.E., Stout R.L., McGlashan T.H., Grilo C.M. et al. Co-occurrence of mood and personality disorders: a report from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS). *Depress. Anxiety.* 1999;10(4):175–82.
- Reed G.M., First M.B., Kogan C.S., Hyman S.E. et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry.* 2019;18(1):3–19. DOI: 10.1002/wps.20611
- Bernstein D., Cohen P., Velez C., Schwab-Stone M. et al. Prevalence and stability of the DSM-III-R personality disorders in a community based survey of adolescents. *Am. J. Psychiatry.* 1993;150(8): 1237–43.
- Cailhol L., Pelletier É., Rochette L., Laporte L. et al. Prevalence, mortality, and health care use among patients with cluster B personality disorders clinically diagnosed in Quebec: a provincial cohort study, 2001–2012. *Can. J. Psychiatry.* 2017;62(5):336–42. DOI: 10.1177/0706743717700818
- Ørtes Clemmensen L., Olrik Wallenstein Jensen S., Zanarini M.C., Skadhede S. et al. Changes in treated incidence of borderline personality disorder in Denmark: 1970–2009. *Can. J. Psychiatry.* 2013;58(9):522–8. DOI: 10.1177/070674371305800907
- Becker D.F., Grilo C.M., Edell W.S., McGlashan T.H. Diagnostic efficiency of borderline personality disorder criteria in hospitalized adolescents: comparison with hospitalized adults. *Am. J. Psychiatry.* 2002;159(12):2042–7. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.12.2042
- Cailhol L., Gicquel L., Raynaud J. Borderline personality disorder. In: Rey J.M., ed. *IACAPAP e-Textbook of child and adolescent mental health*. International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. Chapter H 4: 18.
- Miller A.L., Muehlenkamp J.J., Jacobson C.M. Fact or fiction: diagnosing borderline personality disorder in adolescents. *Clin. Psychol. Rev.* 2008;28(6):969–81. DOI: 10.1016/j.cpr.2008.02.004
- Grilo C.M., Becker D.F., Anez L.M., McGlashan T.H. Diagnostic efficiency of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: an evaluation in Hispanic men and women with substance use disorders. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2004;72(1):126–31. DOI: 10.1037/0022-006X.72.1.126
- Zanarini M.C., Horwood J., Wolke D., Waylen A. et al. Prevalence of DSM-IV borderline personality disorder in two community samples: 6,330 English 11-year-olds and 34,653 American adults. *J. Pers. Disord.* 2011;25(5):607–19. DOI: 10.1521/pedi.2011.25.5.607
- Chabrol H., Montovany A., Chouicha K., Callahan S. et al. Frequency of borderline personality disorder in a sample of French high school students. *Can. J. Psychiatry.* 2001;46(9):847–9. DOI: 10.1177/070674370104600909
- Sharp C., Fonagy P. Practitioner review: borderline personality disorder in adolescence — recent conceptualization, intervention, and implications for clinical practice. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2015;56(12):1266–88. DOI: 10.1111/jcpp.12449
- Iliffe S., Williams G., Fernandez V., Vila M. et al. Treading a fine line: is diagnosing depression in young people just medicalising moodiness? *Br. J. Gen. Pract.* 2009;59(560):156–7. DOI: 10.3399/bjgp09X407081
- Sharp C., Vanwoerden S., Wall K. Adolescence as a sensitive period for the development of personality disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2018;41(4):669–83. DOI: 10.1016/j.psc.2018.07.004
- Chanen A.M., McCutcheon L. Prevention and early intervention for borderline personality disorder: current status and recent evidence. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 2013;54:S24–9. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.119180
- Kaess M., von Ceumern-Lindenstjerna I.A., Parzer P., Chanen A. et al. Axis I and II comorbidity and psychosocial functioning in female adolescents with borderline personality disorder. *Psychopathology.* 2013;46(1):55–62. DOI: 10.1159/000338715
- Hopwood C.J., Newman D.A., Donnellan M.B., Markowitz J.C. et al. The stability of personality traits in individuals with borderline personality disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 2009;118(4):806–15. DOI: 10.1037/a0016954
- Haltigan J.D., Vaillancourt T. Identifying trajectories of borderline personality features in adolescence: antecedent and interactive risk factors. *Can. J. Psychiatry.* 2016;61(3):166–75. DOI: 10.1177/0706743715625953
- Skodol A.E., Gunderson J.G., Pfohl B., Widiger T.A. et al. The borderline diagnosis: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biol. Psychiatry.* 2002;51(12):936–50. DOI: 10.1016/S0006-3223(02)01324-0
- Ruggero C.J., Zimmerman M., Chelminski I., Young D. Borderline personality disorder and the misdiagnosis of bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2010;44(6):405–8. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.09.011
- Zimmerman M., Lena Becker L. The hidden borderline patient: patients with borderline personality disorder who do not engage in recurrent suicidal or self-injurious behavior. *Psychol. Med.* 2022;29:1–8. DOI: 10.1017/S0033291722002197
- Wolke D., Schreier A., Zanarini M.C., Winsper C. Bullied by peers in childhood and borderline personality symptoms at 11 years of age: a prospective study. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2012;53(8): 846–55. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02542.x
- Belsky D.W., Caspi A., Arseneault L., Bleidorn W. et al. Etiological features of borderline personality related characteristics in a birth cohort of 12-year-old children. *Dev. Psychopathol.* 2012;24(1): 251–65. DOI: 10.1017/S0954579411000812
- Bo S., Vilmar J.W., Jensen S.L., Jørgensen M.S. et al. What works for adolescents with borderline personality disorder: towards a developmentally informed understanding and structured treatment model. *Curr. Opin. Psychology.* 2021;37:7–12. DOI: 10.1016/j.copsyc.2020.06.008
- Widiger T.A., Oltmanns J.R. Neuroticism is a fundamental domain of personality with enormous public health implications. *World Psychiatry.* 2017;16(2):144–5. DOI: 10.1002/wps.20411 

Поступила / Received: 10.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 04.10.2023

Ремиссия и иммунологический профиль пациентов на начальных стадиях шизофрении

Н.Н. Петрова¹ ✉, В.С. Серазетдинова^{1, 2}, В.В. Дорофейков³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева» Российской академии наук; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение типов ремиссии и уровней периферических воспалительных цитокинов в качестве потенциальных биомаркеров ремиссии у пациентов на ранних стадиях течения шизофрении.

Дизайн. Натуралистическое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 48 пациентов (25 женщин и 23 мужчины) на начальных стадиях шизофрении в период ремиссии (возраст — $28,3 \pm 5,8$ года). Длительность заболевания составила $2,7 \pm 1,3$ года, средний возраст начала заболевания — $25,8 \pm 5,5$ года. Среднее число рецидивов достигало $1,8 \pm 0,7$. У 19 (40%) пациентов в анамнезе имелся один психотический эпизод, у 24 (50%) — два, у 5 (10%) — три. В группу контроля вошли 86 человек, 38 мужчин и 48 женщин, в возрасте от 18 до 30 лет без психических, аутоиммунных расстройств, обострения хронических соматических заболеваний (стандартная относительно здоровая группа, уровень провоспалительных цитокинов у участников стремился к нулю). В исследовании использовали клинико-психопатологический метод и стандартизованную оценку с помощью шкалы позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS).

Результаты. Продолжительность ремиссии составила в среднем 11,4 месяца. На ранних этапах шизофрении преобладал параноидный тип ремиссии (48%). Тимопатический тип ремиссии имел место в 18% случаев, апатический и ипохондрический — по 10%, псевдопсихопатический — в 8%, астенический — в 6%. Общая психопатологическая симптоматика оказалась наиболее выраженной при ипохондрическом, резидуальная негативная симптоматика — при апатическом типе ремиссии. При ипохондрическом типе выраженность позитивной и негативной симптоматики не различалась, а при параноидном резидуальная позитивная симптоматика преобладала над негативной. Тимопатический тип ремиссии отличался наименьшей выраженностью резидуальной симптоматики. У 70% пациентов на ранних этапах шизофрении выявлено значимое повышение уровней цитокинов в крови по сравнению с таковыми в контрольной группе. В наибольшей степени увеличивались уровни интерлейкинов (IL) 6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-22, фактора некроза опухоли α , CCL20/MIP3- α ($p = 0,001$). Уровень IL-22 коррелировал с общим баллом PANSS ($r = -0,52$; $p = 0,008$), а уровень IL-6 — с композитным индексом PANSS (разница между суммой баллов позитивных и негативных симптомов) ($r = 0,46$; $p = 0,022$). Наиболее сильная цитокиновая реакция наблюдалась при параноидном и псевдопсихопатическом вариантах за счет увеличения содержания IL-6, IL-33 и IL-13. Чем больше длительность настоящей ремиссии, тем ниже были уровни IL-33 ($r = -0,45$; $p = 0,023$), IL-17A ($r = -0,40$; $p = 0,049$), IL-17F ($r = -0,59$; $p = 0,002$).

Заключение. Имеющиеся данные свидетельствуют о важной роли цитокинов в развитии шизофрении. Представленные результаты могут иметь прогностическое значение для оценки стабильности ремиссии, изученные цитокины — служить потенциальными биомаркерами ремиссии шизофрении и терапевтическими мишенями патогенетической терапии.

Ключевые слова: шизофрения, первый психотический эпизод, ремиссия, цитокины.

Для цитирования: Петрова Н.Н., Серазетдинова В.С., Дорофейков В.В. Ремиссия и иммунологический профиль пациентов на начальных стадиях шизофрении. Доктор.Ру. 2024;23(7):48–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-48-55

Remission and Immunological Profile of Patients in the Initial Stages of Schizophrenia

N.N. Petrova¹ ✉, V.S. Serazetdinova^{1, 2}, V.V. Dorofeykov³

¹ Saint-Petersburg University; St Petersburg, Russian Federation

² N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences; Saint Petersburg, Russian Federation

³ Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the types of remission and levels of peripheral inflammatory cytokines as potential biomarkers of remission in patients at the early stages of schizophrenia.

Design. A naturalistic study.

Materials and methods. Forty-eight patients (25 women and 23 men) were examined at the initial stages of schizophrenia during the period of remission (age — 28.3 ± 5.8 years). The duration of the disease was 2.7 ± 1.3 years, the average age of disease onset — 25.8 ± 5.5 years. The average number of relapses reached 1.8 ± 0.7 . 19 (40%) of patients had one psychotic episode in their anamnesis, 24 (50%) — two, 5 (10%) — three. The control group included 86 people, 38 men and 48 women, aged 18 to 30 years without mental, autoimmune disorders, exacerbation of chronic somatic diseases (standard relatively healthy group, the level of proinflammatory cytokines in participants tended to zero). The study used a clinical and psychopathological method and a standardized assessment using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Results. The average duration of remission was 11.4 months. In the early stages of schizophrenia, the paranoid type of remission was predominant (48%). The thymopathic type of remission occurred in 18% of cases, apathetic and hypochondriacal — 10% each,

✉ Петрова Наталия Николаевна / Petrova, N.N. — E-mail: petrova_nn@mail.ru

pseudopsychopathic — in 8%, asthenic — in 6%. General psychopathological symptoms were most pronounced in hypochondriacal, residual negative symptoms — in the apathetic type of remission. In the hypochondriacal type, the severity of positive and negative symptoms did not differ, and in the paranoid type, residual positive symptoms prevailed over negative ones. The thymopathic type of remission was distinguished by the least severity of residual symptoms. In 70% of patients in the early stages of schizophrenia, a significant increase in blood cytokine levels was found compared to those in the control group. The levels of interleukins (IL) 6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-22, tumor necrosis factor α , CCL20/MIP3- α increased to the greatest extent ($p = 0.001$). The level of IL-22 correlated with the total PANSS score ($r = -0.52$; $p = 0.008$), and the level of IL-6 — with the composite PANSS index (the difference between the sum of the scores of positive and negative symptoms) ($r = 0.46$; $p = 0.022$). The strongest cytokine reaction was observed in the paranoid and pseudopsychopathic variants due to an increase in the content of IL-6, IL-33 and IL-13. The longer the duration of the present remission, the lower were the levels of IL-33 ($r = -0.45$; $p = 0.023$), IL-17A ($r = -0.40$; $p = 0.049$), IL-17F ($r = -0.59$; $p = 0.002$).

Conclusion. The available data indicate an important role of cytokines in the development of schizophrenia. The presented results may have prognostic value for assessing the stability of remission, the studied cytokines — serve as potential biomarkers of schizophrenia remission and therapeutic targets for pathogenetic therapy.

Keywords: schizophrenia, first psychotic episode, remission, cytokines.

For citation: Petrova N.N., Serazetdinova V.S., Dorofeykov V.V. Remission and immunological profile of patients in the initial stages of schizophrenia. Doctor.Ru. 2024;23(7):48–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-48-55

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы предложен ряд подходов к стадированию шизофрении, в рамках которых выделяют начальные, или ранние, стадии заболевания [1]. Исследование больных шизофренией на начальных стадиях позволяет изучать биологические основы заболевания без влияния множества факторов, связанных с дальнейшим течением болезни, и способствует выявлению чистых паттернов, изначально присущих болезненному процессу. В связи с этим актуален поиск биомаркеров первого психотического эпизода, которые могут быть использованы для диагностики в продромальном периоде болезни или в качестве предикторов ответа на лечение [2–7]. Наблюдается повышение интереса к изучению ремиссии шизофрении, в том числе у пациентов с первым эпизодом [8–11].

Шизофрения как мультисистемное заболевание ассоциировано с несколькими нарушениями иммунной системы, в т. ч. с аномальными уровнями циркулирующих цитокинов. Тем не менее данные о характере изменения иммунного профиля противоречивы, а связь иммунных параметров и системного воспаления с клиническим течением заболевания и его прогнозом остается малоизученной [12].

Результаты метаанализа D.R. Goldsmith и соавт. [13] показывают, что в соответствии с типом изменения у пациентов с шизофренией цитокины можно разделить на четыре группы:

- 1) цитокины, содержание которых возрастает, — интерлейкин (IL) 6, фактор некроза опухоли (TNF) α , IL-1 β , IL-12 и трансформирующий фактор роста (TGF) β ;
- 2) цитокины, не реагирующие на развитие заболевания, — IL-2, IL-4 и IL-17;
- 3) цитокины, чьи концентрации увеличиваются или не меняются, — IL-8 и интерферон (IFN) γ ;
- 4) IL-10, чей уровень может быть повышенным, сниженным или неизменным.

Важно отметить, что изменения концентраций цитокинов могут варьировать в зависимости от характеристик течения заболевания (первый эпизод, хроническая шизофрения), его продолжительности, тяжести симптомов, частоты агрессивного поведения и когнитивных показателей, которые коррелируют с уровнями определенных цитокинов. Кроме того, содержание в крови IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-2 связано с ответом на терапию [13].

Обнаружено, что изменения цитокинового звена иммунитета в периферической крови больных с первым психотическим эпизодом шизофрении на фоне психотропной терапии проявлялись увеличением уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β — на 218,3%, IL-2 — на 310%,

IL-8 — на 190,5%, IFN- α — на 55,6%, TNF- α — на 587,6%) и снижением содержания в сыворотке крови противовоспалительного IL-4 на 19,6% [14].

У 50 юношей, перенесших первый эндогенный психотический приступ (F20, F25), для определения закономерностей развития этого этапа и возможности использования полученных результатов для мониторинга, прогноза и оптимизации проведенной терапии изучались иммунологические характеристики (технология «Нейро-иммуно-тест») на высоте психотического состояния, в период редукции приступообразующей симптоматики и далее в течение 1–2 лет до полной редукции или значимого ослабления психотических симптомов.

Авторы выделили три основных этапа становления ремиссии: I — этап редукции и модификации ведущей психотической симптоматики, II — этап стабилизации психических функций, III — этап реинтеграции психических функций. Показано, что каждому этапу становления ремиссии соответствуют различные особенности клинической симптоматики, а также определенные спектры биомаркеров (активности лейкоцитарной эластазы, α 1-протеиназного ингибитора и уровня аутоантител к белку S100-B и основному белку миелина). Высказано мнение, что динамика концентраций биомаркеров в ходе становления ремиссии может рассматриваться в качестве биологического критерия для оценки исхода первого приступа юношеского эндогенного психоза и полноты достигнутой ремиссии [15].

И.К. Малашенкова и соавт. провели оценку патогенетической значимости иммуновоспалительных изменений у больных с различным (эпизодическим или непрерывным) течением параноидной шизофрении. В исследовании приняли участие 36 пациентов, из них 20 с эпизодическим течением, 16 — с непрерывным. У участников обеих групп были повышены уровни С-реактивного белка (СРБ) и IL-8. Наблюдалось значительное увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов у больных с непрерывным течением параноидной шизофрении в сравнении с таковым у лиц с эпизодическим течением и участников контрольной группы.

Уровни CD45+CD3+ лимфоцитов (Т-клеток) различались в клинических группах пациентов, при этом более высокие значения выявлены при эпизодическом течении, а более низкие — при непрерывном.

Кроме того, у больных с эпизодическим течением значительно возрастали уровни CD45+CD3+CD4+CD25+CD127-регуляторных Т-лимфоцитов, в то время как концентрация CD45+CD3-CD19+ В-клеток была значительно выше

у пациентов с непрерывным течением, при этом содержание маркеров активации гуморального иммунитета в этой группе коррелировало с выраженностью лобной дисфункции.

Таким образом, авторы показали, что при непрерывном течении шизофрении наблюдаются признаки системного воспаления и хронической активации гуморального звена адаптивного иммунного ответа, в то время как при эпизодическом течении — признаки системного воспаления и некоторой активации клеточного звена без существенных изменений гуморального ответа [16].

Для прогнозирования симптоматической ремиссии у пациентов с первым эпизодом шизофрении в качестве биомаркеров Н. Kim и соавт. исследовали периферические воспалительные цитокины [17]. В исследование были включены 224 пациента в возрасте 15–60 лет, состояние которых соответствовало критериям расстройства шизофренического спектра, с продолжительностью лечения менее 6 месяцев. Измеряли уровни TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12. Психотические, депрессивные симптомы и общее функционирование оценивали с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов, инвентаризации депрессии Бека, шкалы депрессии Калгари для шизофрении и шкалы личностной и социальной эффективности соответственно.

Достигли ремиссии при 6-месячном наблюдении 174 пациента (83,5% женщин и 70,9% мужчин). Ремиссия была связана с более старшим возрастом и более низкими показателями депрессии по шкале Бека у мужчин и с меньшим уровнем TNF- α и более коротким периодом нелеченого психоза у женщин.

Полученные результаты показывают, что периферические воспалительные цитокины могут препятствовать ранней симптоматической ремиссии у женщин с шизофренией [17].

В исследовании Т.А. Lesh и соавт. сравнивали пациентов с первым эпизодом шизофрении и с первым эпизодом биполярного расстройства с психотическими чертами. Уровни в плазме IL-1 β , IL-2, IL-6 и IFN- γ у пациентов с шизофренией и уровень IL-10 у больных с биполярным расстройством были выше, чем в контрольной группе. Группы пациентов не различались по иммунологическому профилю. Процент серого вещества в головном мозге, по данным магнитно-резонансной томографии, был обратно пропорционален уровням IFN- γ и IL-12 у пациентов с шизофренией с тенденцией к связи между содержанием IFN- γ и IL-12 и толщиной префронтальной коры.

Психотические симптомы оказались положительно связанными с концентрацией IL-1 β у лиц с шизофренией.

Полученные данные предполагают частично перекрывающуюся картину увеличенных уровней цитокинов в крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении и биполярным расстройством с психотическими чертами. Кроме того, именно повышенные концентрации провоспалительных цитокинов могут быть вовлечены в этиологию шизофрении с учетом доказательств снижения общего количества серого вещества, связанного с цитокинами [18].

Для изучения воспалительной природы шизофрении и депрессии анализировали сывороточные уровни IL-6, IL-18, TNF- α и растворимого рецептора IL-2 (sIL-2R). Обнаружено значительное увеличение ($p < 0,05$) сывороточных уровней IL-6, IL-18, TNF- α и sIL-2R у больных депрессией и шизофренией по сравнению с таковыми в контрольной группе. У пациентов с шизофренией выявлены более высокие уровни воспалительных маркеров, чем в группах депрессии и контроля.

Авторы полагают, что шизофрению и депрессию можно считать воспалительными расстройствами из-за повышенных уровней провоспалительных цитокинов, несмотря на отсутствие явного воспаления. Результаты этого исследования также предполагают возможность использования противовоспалительных препаратов для адьювантной терапии при данных расстройствах [19].

D. Frydecka и соавт. определяли маркеры воспаления у 78 пациентов с шизофренией с помощью технологии Lumiplex. После многократного тестирования исследователи обнаружили возрастание уровней IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, антагониста рецепторов IL-1, IFN- γ , зотаксина 1 и стимулирующего макрофаги фактора (GM-CSF), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1), тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), макрофагального воспалительного протеина (MIP) 1 α , MIP-1 β , сосудистого эндотелиального фактора роста A (VEGF-A) у пациентов с множественными эпизодами шизофрении. Не было существенных различий в уровнях иммунных маркеров между пациентами с первым эпизодом шизофрении и участниками контрольной группы.

Проведенный метаанализ выявил увеличение содержания MCP-1 у пациентов и с первым эпизодом психоза, и с множественной шизофренией. Другие изменения концентраций хемокинов (повышенные уровни IL-8, зотаксина 1 и MIP-1 β) присутствовали только у больных с множественными эпизодами шизофрении.

Результаты исследования показали, что нарушение регуляции иммунного ответа при шизофрении развивается с прогрессированием заболевания или отражает долгосрочный эффект приема психотропных препаратов [20].

В исследовании L. Wei и соавт. изучены липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатинозой (NGAL), и классические иммуновоспалительные маркеры, включая СРБ, цитокины Th1/Th2 (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α и IFN- γ), общее количество лейкоцитов (LC) и процент нейтрофильных гранулоцитов (NEU%) у пациентов в группах шизофрении, тревожного расстройства, униполярной депрессии и биполярного расстройства. Уровень СРБ в каждой группе психиатрических заболеваний, содержание IFN- γ и NGAL в группе шизофрении и NEU% в группе депрессии были значительно увеличены. Уровень СРБ в группах биполярного расстройства и депрессии, содержание IFN- γ в группе биполярного расстройства и уровень NGAL в группах тревожного расстройства и депрессии были значительно меньше, чем при шизофрении. Таким образом, концентрации иммуновоспалительных маркеров были особенно высокими у пациентов с шизофренией [21].

Метаанализ B.J. Miller и соавт. установил, что изменения содержания цитокинов схожи у больных с обострением и первым эпизодом психоза. IL-1 β , IL-6 и TGF- β оказались маркерами состояния, поскольку их уровни увеличивались в обеих группах сравнения ($p < 0,001$ в обоих случаях) и нормализовались при лечении антипсихотиками ($p < 0,001$, $p < 0,008$ и $p < 0,005$ соответственно). Напротив, уровни IL-12, IFN- γ , TNF- α и sIL-2R оставались повышенными при обострениях и после лечения антипсихотиками.

Не найдена разница в концентрации IL-6 между стабильными амбулаторными пациентами, принимающими лекарства, и участниками контрольной группы ($p < 0,69$). В спинномозговой жидкости уровень IL-1 β был значительно снижен при шизофрении по сравнению с таковым в контрольной группе.

Результаты позволяют предположить, что связь между аномальным содержанием цитокинов и обострениями

шизофрении не зависит от антипсихотической терапии. Таким образом, по мнению авторов, некоторые цитокины (IL-1 β , IL-6 и TGF- β) могут быть маркерами обострения [22].

Возможно, что воспалительные цитокины, которые связаны с патофизиологией шизофрении, отрицательно влияют на ее ремиссию у пациентов. **Целью нашего исследования** стало изучение типов ремиссии и уровней периферических воспалительных цитокинов в качестве потенциальных биомаркеров ремиссии у пациентов на ранних стадиях течения шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период симптоматической ремиссии обследованы 48 пациентов (25 женщин и 23 мужчины, возраст — $28,3 \pm 5,8$ года). Длительность заболевания составила $2,7 \pm 1,3$ года, средний возраст начала заболевания — $25,8 \pm 5,5$ года. Среднее число рецидивов достигало $1,8 \pm 0,7$. У 19 (40%) пациентов в анамнезе имелся один психотический эпизод, у 24 (50%) — два, у 5 (10%) — три.

Критериями включения явились верифицированный диагноз F20.0 *Шизофрения параноидная* (согласно диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра), длительность заболевания не более 5 лет и количество приступов не более 3. Критериями исключения были органическое поражение головного мозга или тяжелые неврологические заболевания; обострение психоза, в т. ч. психомоторное возбуждение; обострение или острая стадия хронического соматического заболевания; злоупотребление психоактивными веществами.

В группу контроля вошли 86 человек, 38 мужчин и 48 женщин, в возрасте от 18 до 30 лет без психических, аутоиммунных расстройств, обострения хронических соматических расстройств, в том числе воспалительных заболеваний (стандартная относительно здоровая группа, уровень провоспалительных цитокинов у участников стремился к нулю).

В исследовании использовали клинико-психопатологический метод и стандартизованную оценку с помощью шкалы позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Взятие венозной крови проводили однократно в соответствии с общими правилами сбора материала для иммунологических исследований. Лабораторные исследования (ELISA, Milliplex human Th17 magnetic bead panel, всего 25 аналитов) включали определение уровней CCL20/MIP3, IL-10, IL-12P70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-1 β , IL-2, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, IL-33, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, TNF- α , TNF- β или лимфотоксина α , IFN- γ .

Статистический анализ выполняли с применением критериев Манна — Уитни (U-статистика), Краскела — Уоллиса, Вилкоксона (V-статистика). Критерий Спирмена (r-статистика) использовали при корреляционном анализе. Коррекцию на множественное тестирование гипотез осуществляли поправкой Беньямини — Хохберга. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все обследованные пациенты находились на этапе симптоматической медикаментозной ремиссии (средняя длительность настоящей ремиссии на момент осмотра составила $11,40 \pm 3,45$ месяца), согласно клинико-функциональным критериям ремиссии при шизофрении [23] (табл. 1).

Установлено, что на ранних этапах шизофрении преобладал параноидный тип ремиссии (48%). Тимопатический тип ремиссии имел место в 18% случаев, апатический и ипохондрический — по 10%, псевдопсихопатический — в 8%.

Наиболее редко наблюдался астенический вариант ремиссии — 6% пациентов.

Общая психопатологическая симптоматика оказалась наиболее выраженной при ипохондрическом, резидуальная негативная симптоматика — при апатическом типе ремиссии.

Таблица 1. Характеристика пациентов по Positive and Negative Syndrome Scale

Table 1. Patient characteristics on the Positive and Negative Syndrome Scale

Показатель	Баллы, М \pm m
<i>Позитивные симптомы</i>	36,52 \pm 6,22
P1 Бредовые идеи	3,12 \pm 0,91
P2 Структурные нарушения мышления	2,96 \pm 0,94
P3 Галлюцинаторное поведение	2,60 \pm 0,87
P4 Возбудимость	2,23 \pm 1,02
P5 Бред величия	1,83 \pm 1,06
P6 Подозрительность/бред преследования	2,71 \pm 1,20
P7 Враждебность (агрессивность)	0,12 \pm 0,44
<i>Негативные симптомы</i>	15,26 \pm 4,42
N1 «Тупой аффект»	2,48 \pm 0,97
N2 Эмоциональный уход	2,31 \pm 0,90
N3 Бедность эмоциональных связей	2,69 \pm 1,72
N4 Пассивный/апатичный социальный уход в себя	2,69 \pm 1,03
N5 Нарушение абстрактного мышления	2,65 \pm 1,02
N6 Недостаток спонтанности и свободного течения разговора (бедность мышления)	2,29 \pm 0,80
N7 Стереотипное (ригидное) мышление	2,40 \pm 1,14
<i>Общепсихопатологическая симптоматика</i>	16,98 \pm 5,71
O1 Соматическая озабоченность (ипохондричность)	2,62 \pm 0,89
O2 Тревожное состояние (тревожность)	1,88 \pm 0,64
O3 Идеи виновности	2,25 \pm 0,76
O4 Напряженное состояние (внешнее проявление тревоги)	1,67 \pm 0,72
O5 Манерность и вычурность	2,23 \pm 0,52
O6 Депрессия	1,98 \pm 0,81
O7 Моторная задержка (замедление двигательной активности)	2,90 \pm 0,69
O8 Отказ от сотрудничества/взаимодействия (негативизм)	3,02 \pm 0,67
O9 Необычное содержание мыслей (нелепые идеи)	2,79 \pm 0,50
O10 Дезориентация (помрачение сознания)	3,12 \pm 0,91
O11 Дефицит внимания	2,96 \pm 0,94
O12 Отсутствие здравого смысла и способности к реальной оценке (отсутствие критики)	2,60 \pm 0,87
O13 Нарушение воли	2,23 \pm 1,02
O14 Слабый контроль импульсов	1,83 \pm 1,06
O15 Озабоченность (аутизм)	2,71 \pm 1,20
O16 Активный уход из социальной жизни	0,12 \pm 0,44

При ипохондрическом типе выраженность позитивной и негативной симптоматики не различалась, а при параноидном резидуальная позитивная симптоматика преобладала над негативной. Тимопатический тип ремиссии отличался наименьшей выраженностью резидуальной симптоматики (рис. 1).

При иммунологическом обследовании у 70% пациентов на ранних этапах шизофрении выявлено значимое повышение уровней цитокинов в крови по сравнению с таковыми в контрольной группе. В наибольшей степени увеличивались уровни IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-22, TNF-α, CCL20/MIP3-α (p = 0,001) (табл. 2).

Уровень IL-22 коррелировал с общим баллом PANSS (r = -0,52; p = 0,008), а уровень IL-6 — с композитным индексом PANSS (разница между суммой баллов позитивных и негативных симптомов) (r = 0,46; p = 0,022).

Сравнительный анализ иммунологических характеристик разных типов ремиссии показал, что наиболее сильная

цитокиновая реакция наблюдалась при параноидном и псевдопсихопатическом вариантах, прежде всего за счет увеличения содержания IL-6, IL-33 и IL-13 (рис. 2).

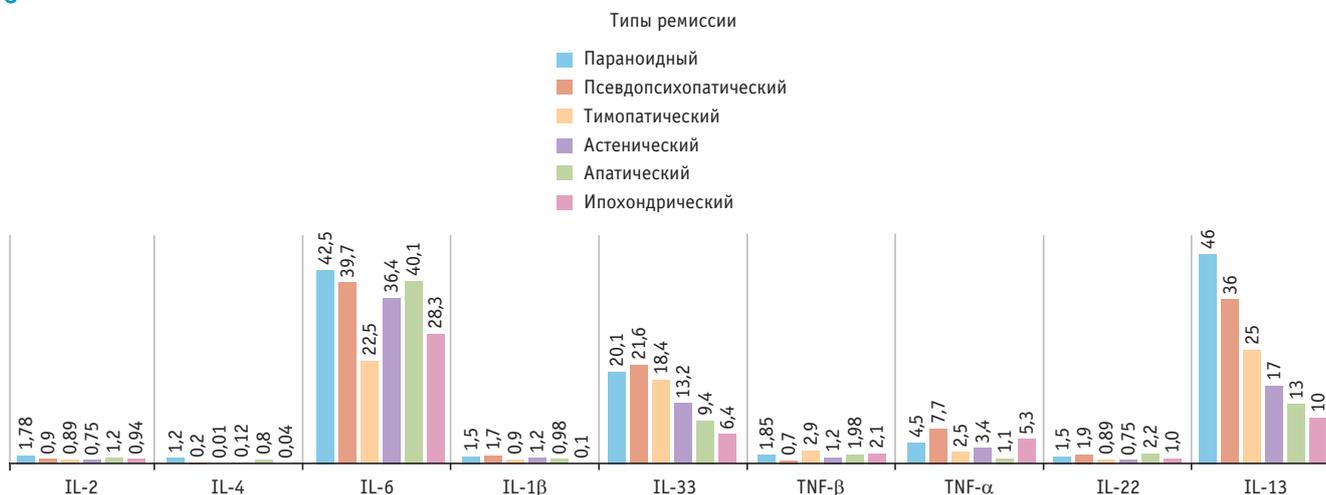
Таблица 2. Характеристика цитокинового профиля у пациентов на ранних этапах пшизофрении в ремиссии, пг/мл (M ± m)
Table 2. Characteristics of the cytokine profile of patients at early stages of schizophrenia in remission, pg/mL (M ± m)

Показатель	Основная группа (n = 48)	Группа контроля (n = 86)	P
CCL20/MIP3-α	7,2 ± 6,2	1,9 ± 1,7	0,001
GM-CSF	6,00e-03 ± 0,02	0	0,080
IFN-γ	1,0 ± 2,9	1,4 ± 4,2	0,570
IL-10	1,0 ± 2,2	0,2 ± 0,3	0,001
IL-12P70	1,2 ± 2,2	0,36 ± 1,0	0,003
IL-13	39,8 ± 76,9	2,5 ± 2,9	0,001
IL-15	0,95 ± 3,4	1,32 ± 1,5	0,007
IL-17A	0,36 ± 1,0	1,22 ± 3,1	0,055
IL-17E/IL-25	0	0	0,390
IL-17F	0,03 ± 0,08	0,05 ± 0,26	0,048
IL-1β	0,98 ± 2,5	0,47 ± 0,80	0,007
IL-2	0,43 ± 1,6	0,45 ± 0,94	0,003
IL-21	4,8 ± 9,0	1,86 ± 2,25	0,013
IL-22	2,5 ± 0,7	0,41 ± 1,82	0,001
IL-23	1,2 ± 2,9	0,50 ± 0,43	0,716
IL-27	0,24 ± 0,21	0,20 ± 0,28	0,003
IL-31	0,02 ± 0,05	0	0,080
IL-33	21,6 ± 37,7	3,42 ± 4,2	0,600
IL-4	0,0 ± 1,28	4,00e-03 ± 0,02	0,048
IL-5	7,3 ± 15,6	1,54 ± 1,60	0,190
IL-6	31,4 ± 81,1	0,12 ± 0,20	0,001
IL-9	21,16 ± 61,2	1,30 ± 2,50	0,001
TNF-α	6,4 ± 2,8	3,20 ± 2,30	0,001
TNF-β	0,13 ± 0,37	1,44 ± 1,95	0,370

Рис. 1. Характеристика психического состояния пациентов в зависимости от типа ремиссии, баллы Positive and Negative Syndrome Scale
Fig. 1. Characteristics of the patients' mental state depending on the type of remission, Positive and Negative Syndrome Scale



Рис. 2. Изменение иммунных показателей при разных типах ремиссии, пг/мл
Fig. 2. Changes in immune parameters in various types of remission, pg/mL



Чем больше длительность настоящей ремиссии, тем ниже были уровни IL-33 ($r = -0,45$; $p = 0,023$), IL-17A ($r = -0,40$; $p = 0,049$), IL-17F ($r = -0,59$; $p = 0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной психиатрической науке уровень активации воспалительных реакций организма больного рассматривают в качестве индикатора активности текущего патологического процесса в головном мозге [24]. Активация воспалительных реакций сопровождается обострением психоза, в то же время в ремиссии их выраженность снижается [25]. Высказано мнение, что разные этапы эндогенных психических заболеваний могут отличаться характерным спектром выявляемых воспалительных маркеров, т. е. определенными иммунотипами [26, 27], и большое значение имеет временная динамика таких изменений.

Первые клинические проявления шизофрении обычно не сопровождаются цитокиновым штормом, с развитием заболевания наблюдаются все большие изменения цитокинового спектра, определяемые в крови. По нашему мнению, безусловно, важную роль играют проницаемость мембран клеток головного мозга и повреждение гематоэнцефалического барьера. Сложности для анализа цитокинового спектра крови добавляют отсутствие единых методик измерения уровней цитокинов, контролей и калибраторов, а также большая индивидуальная вариабельность содержания отдельных цитокинов, их нестабильность в плазме и сыворотке крови.

Полученные нами результаты подтверждают вовлеченность иммунной системы в патогенез шизофрении и свидетельствуют о том, что в ремиссии у пациентов на раннем этапе (длительность до 5 лет, не более трех перенесенных эпизодов) течения шизофрении увеличиваются уровни цитокинов в крови по сравнению с таковыми в контрольной группе условно здоровых лиц. Наши результаты согласуются с данными литературы о том, что и на этапе ремиссии активность воспалительного процесса не достигает референсных значений, и это говорит о пролонгированном течении патологического процесса в головном мозге, хотя и меньшей интенсивности [28].

Без сомнения, выбор наиболее информативных показателей может быть полезным не только для понимания патогенеза шизофрении и схожих видов патологии, но и для выработки новых подходов к объективной оценке состояния пациентов и подбора эффективной терапии. Существенным ограничением для реализации такого подхода в настоящее время является высокая стоимость подобных иммунолабораторных исследований и недостаточная оснащенность клинических учреждений лабораторным оборудованием.

Многие исследования, в т. ч. метаанализы, выявили повышенный уровень IL-6 в крови у различных групп больных с первым эпизодом психоза, включая нелеченых пациентов, а также пациентов, большинство из которых принимали антипсихотики [18, 22, 29, 30]. Данные метаанализов об уровне провоспалительного цитокина IL-8 у лиц с первым эпизодом психоза, получающих терапию, противоречивы [20, 31, 32].

По-видимому, уровень матричной РНК (мРНК) IL-1 β не изменяется у пациентов, получающих антипсихотики. Обнаружено, что уровни IL-1 α и его лейкоцитарной мРНК были выше у пациентов с первым эпизодом, получавших более интенсивную фармакотерапию [31].

Сообщалось о возрастании уровня IL-33, другого представителя семейства IL-1, и его растворимого рецептора (sST2) у первичных нелеченых пациентов и у больных с острым рецидивом по сравнению со значениями у пациентов в стадии ремиссии [33].

В нескольких исследованиях отмечено увеличение уровня антагониста рецепторов IL-1 (IL-1RA) у пациентов с первым эпизодом психоза, независимо от приема антипсихотиков [32, 34].

Уровни цитокинов, по-видимому, коррелируют как с длительностью заболевания, так и с тяжестью симптомов. У больных с повышенными концентрациями IL-6, IL-8 и IL-4, как правило, больше продолжительность заболевания и дольше госпитализация [35]. Кроме того, более высокие уровни IL-6, IL-1 β , IL-33 и IL-17 связаны с более выраженными позитивными симптомами [18, 33, 36]. У нативных пациентов с первым эпизодом психоза корреляции отсутствовали [37].

Повышенные концентрации IL-6, IL-33, sIL-2R, IL-17 и TGF- β положительно коррелируют с общим баллом по шкале PANSS [35, 38]. Уровни IL-6 и IL-17 связаны с общим баллом как у первичных нелеченых пациентов, так и у лиц с хроническим течением болезни, в то время как содержание IFN- γ — только у первичных пациентов [38]. Более того, лишь у хронически больных снижение концентрации TNF- α ассоциировалось с более высокими общими и суммарными баллами по подшкалам PANSS, а у нелеченых первичных пациентов такая связь не отмечена [37].

Не обнаружена связь между уровнем IL-8 и баллами по субшкалам PANSS. По нашим данным, цитокиновый профиль может варьировать в зависимости от типа ремиссии и клинической картины шизофрении. Уровни IL-4, IL-9 и IL-10, по-видимому, отражают прогрессивность шизофрении, а IL-33, IL-17A и IL-17F — стабильность состояния ремиссии. В результате проведенного исследования уточнены иммунологические характеристики разных типов ремиссии, наиболее выраженная цитокиновая реакция зарегистрирована при параноидном, психопатическом, астеническом вариантах, что позволяет рассматривать цитокиновый профиль как потенциальный маркер стабильности состояния ремиссии.

Повышенный уровень IL-6 считается ключевой характеристикой иммунологического профиля больных шизофренией [39]. Результаты нашего исследования демонстрируют, что уровень IL-6 отражает выраженность продуктивной симптоматики при неполной ремиссии. Это соответствует данным о взаимосвязи между уровнем растворимого IL-6 в сыворотке крови и галлюцинаторно-бредовыми симптомами шизофрении [40], а также об ассоциации уровня IL-6 сыворотки крови с рядом клинических характеристик заболевания, включая продуктивную симптоматику [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейровоспаление вносит свой вклад в патофизиологию шизофрении. Имеющиеся данные свидетельствуют о важной роли цитокинов в развитии шизофрении. Представленные результаты могут иметь прогностическое значение для оценки стабильности ремиссии, изученные цитокины — служить потенциальными биомаркерами ремиссии шизофрении и терапевтическими мишенями патогенетической терапии.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Петрова Н.Н. — разработка дизайна исследования, анализ и обобщение полученных результатов; Серазетдинова В.С. — обследование пациентов, обработка результатов, статистический анализ первичных данных; Дорофейков В.В. — проведение лабораторного исследования, анализ результатов иммунохимического исследования.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Petrova, N.N. — research design, analysis and synthesis of the results obtained; Serazetdinova, V.S. — examination of patients, processing of results, statistical analysis of primary data; Dorofeykov, V.V. — conducting laboratory tests, analyzing the results of immunochemical studies.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Тема исследования утверждена приказом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» № 1342/1 от 24.02.2021 г. Пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании.
The topic of the study has been approved by order No. 1342/1 of the St. Petersburg State University dated 24/02/2021. All patients have signed the written consent form for participation in the study.

Об авторах / About the authors

Петрова Наталья Николаевна / Petrova, N.N. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Медицинского института СПбГУ. eLIBRARY.RU SPIN: 3341-2372. <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>. E-mail: petrova_nn@mail.ru
Серазетдинова Валерия Сергеевна / Serazetdinova, V.S. — ассистент кафедры психиатрии и наркологии СПбГУ; заведующая отделением психиатрии ФГБУН ИМЧ РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 1418-0368. <https://orcid.org/0000-0002-3404-0786>. E-mail: petrova_nn@mail.ru
Дорофейков Владимир Владимирович / Dorofeykov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой биохимии НГУ им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербур. eLIBRARY.RU SPIN: 6462-6448. <https://orcid.org/0000-0002-7272-1654>. E-mail: vdorofeykov@ya.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agius M., Agius M., Grech A. The concept of staging in schizophrenia; 13 years after the 'Agius concept of staging' was published. *Psychiatr. Danub.* 2023;35(suppl.2):104–13.
2. Cai H., Zeng C., Zhang X., Liu Y. et al. Diminished treatment response in relapsed versus first-episode schizophrenia as revealed by a panel of blood-based biomarkers: a combined cross-sectional and longitudinal study. *Psychiatry Res.* 2022;316:114762. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114762
3. Cao Y., Xu Y., Xia Q., Shan F. et al. Peripheral complement factor-based biomarkers for patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2023;19:1455–62. DOI: 10.2147/NDT.S420475
4. Rathi Y., Malcolm J., Michailovich O., Goldstein J. et al. Biomarkers for identifying first-episode schizophrenia patients using diffusion weighted imaging. *Med. Image Comput. Comput. Assist Interv.* 2010;13(Pt1):657–65. DOI: 10.1007/978-3-642-15705-9_80
5. Rodrigues-Amorim D., Rivera-Baltanás T., López M., Spuch C. et al. Schizophrenia: a review of potential biomarkers. *J. Psychiatr. Res.* 2017;93:37–49. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.05.009
6. Jin M., Zhu X., Sun Y., Li Z. et al. Identification of peripheral blood miRNA biomarkers in first-episode drug-free schizophrenia patients using bioinformatics strategy. *Mol. Neurobiol.* 2022;59:4730–46. DOI: 10.1007/s12035-022-02878-4
7. Wang A.K., Miller B.J. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr. Bull.* 2018;44(1):75–83. DOI: 10.1093/schbul/sbx035
8. Abu Sabra M.A., Hamdan-Mansour A.M. Using relapse prevention interventions to maintain remission and minimize relapse rates for individuals with schizophrenia: a scoping review. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 2022;60(7):47–54. DOI: 10.3928/02793695-20220112-02
9. Nakajima S., Higuchi Y., Tateno T., Sasabayashi D. et al. Duration mismatch negativity predicts remission in first-episode schizophrenia patients. *Front. Psychiatry.* 2021;12:777378. DOI: 10.3389/fpsy.2021.777378
10. Sugibayashi M. Theory of the remission process of schizophrenia (Nakai). *PCN Rep.* 2023;2(2):e96. DOI: 10.1002/pcn5.96
11. Wang S.P., Wang J.D., Chang J.H., Wu B.J. et al. Symptomatic remission affects employment outcomes in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):219. DOI: 10.1186/s12888-020-02630-z
12. Momtazmanesh S., Zare-Shahabadi A., Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. *Front. Psychiatry.* 2019;10:892. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00892
13. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry.* 2016;21:1696. DOI: 10.1038/mp.2016.3
14. Говорин Н.В., Озорнина Н.В., Озорнин А.С. Изменения уровня некоторых цитокинов сыворотки крови у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при психофармакотерапии. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2011;21(1):20–4. Govorin N.V., Ozornina N.V., Ozornin A.S. Changes in the cytokines levels in the course of psychopharmacotherapy of patients with the first psychotic episode in schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry.* 2011;21(1):20–4. (in Russian)
15. Зозуля С.А., Тихонов Д.В., Каледа В.Г., Ключник Т.П. Иммуновоспалительные маркеры становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(6):59–66. Zozulya S.A., Tikhonov D.V., Kaleda V.G., Klyushnik T.P. Immune-inflammatory markers in remission after a first-episode psychosis in young patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(6):59–66. ((in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202112106159
16. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Хайлов Н.А. и др. Иммунологический профиль у пациентов с эпизодической и непрерывной параноидной шизофренией. *Consortium Psychiatricum.* 2021;2(1):19–31. Malashenkova I.K., Krynsky S.A., Ogurtsov D.P., Hailov N.A. et al. Immunological profile in patients with episodic and continuous paranoid schizophrenia. *Consortium Psychiatricum.* 2021;2(1):19–31. (in Russian). DOI: 10.17816/CP66
17. Kim H., Baek S.H., Kim J.W., Ryu S. et al. Inflammatory markers of symptomatic remission at 6 months in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb).* 2023;9(1):68. DOI: 10.1038/s41537-023-00398-1
18. Lesh T.A., Careaga M., Rose D.R., Mcallister A.K. et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. *J. Neuroinflammation.* 2018;15:165. DOI: 10.1186/s12974-018-1197-2
19. Al-Hakeim H.K., Al-Rammahi D.A., Al-Dujaili A.H. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNFα proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. *J. Affect. Disord.* 2015;182:106–14. DOI: 10.1016/j.jad.2015.04.044

20. Frydecka D., Krzystek-Korpacka M., Lubeiro A., Stramecki F. et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: a cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav. Immun.* 2018;71:28–36. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.05.002>
21. Wei L., Du Y., Wu W., Fu X. et al. Elevation of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in schizophrenia patients. *J. Affect. Disord.* 2018;226:307–12. DOI: 10.1016/j.jad.2017.10.002
22. Miller B.J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A. et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry.* 2011;70(7):663–71. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013
23. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А., Костюкова А.Б. и др. Валидизация стандартизированных клинико-функциональных критериев ремиссии при шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 2011;21(3):36–42. Mosolov S.N., Potapov A.V., Shafarenko A.A., et al. Validation of standardized clinical-functional criteria for remission in schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry.* 2011;21(3):36–42. (in Russian)
24. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В. и др. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): медицинская технология. 2-е изд. М.: МИА; 2016. 32 с. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V., Sarmanova Z.V. et al. Laboratory diagnostics in monitoring patients with endogenous psychoses ("Neuro-immuno-test"): medical technology. 2nd ed. M.: MIA; 2016. 32 p. (in Russian)
25. Barron H., Hafizi S., Andreazza A.C., Mizrahi R. Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(3):651. DOI: 10.3390/ijms18030651
26. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск: изд-во ИЭОПП СО РАН; 2017. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Oleychik I.V. Biological markers of schizophrenia: search and clinical application. Novosibirsk: Publishing house IEOPP SB RAS; 2017. (in Russian)
27. Shastri A., Bonifati D.M., Kishore U. Innate immunity and neuroinflammation. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1–19. DOI: 10.1155/2013/342931
28. Зозуля С.А., Олейчик И.В., Андросова Л.В., Отман И.Н. и др. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. Психическое здоровье. 2017;15(1):11–18. Zozulya S.A., Oleychik I.V., Androsova L.V., Otman I.N. et al. Monitoring trend of endogenous psychoses by immunological parameters. *Mental Health.* 2017;15(1):11–18. (in Russian)
29. Falcone T., Carlton E., Lee C., Janigro M. et al. Does systemic inflammation play a role in pediatric psychosis? *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* 2015;9:65–78B. DOI: 10.3371/CSRP.FACA.030813
30. Goldsmith D.R., Haroon E., Miller A.H., Strauss G.P. et al. TNF-alpha and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2018;199:281–4. DOI: 10.1016/j.schres.2018.02.048
31. Di Nicola M., Cattaneo A., Hepgul N., Di Forti M. et al. Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis. *Brain Behav. Immun.* 2013;31:90–5. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.010
32. Lin Y., Peng Y., He S., Xu J. et al. Serum IL-1ra, a novel biomarker predicting olanzapine-induced hypercholesterolemia and hyperleptinemia in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2018;84:71–8. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.020
33. Borovcanin M.M., Janicijevic S.M., Jovanovic I.P., Gajovic N. et al. IL-33/ST2 pathway and galectin-3 as a new analytes in pathogenesis and cardiometabolic risk evaluation in psychosis. *Front. Psychiatry.* 2018;9:271. DOI: 10.3389/fpsy.2018.0027
34. Zhou Y., Peng W., Wang J., Zhou W. et al. Plasma levels of IL-1Ra is associated with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018;73:109–15. DOI: 10.1111/pcn.12794
35. Dahan S., Bragazzi N.L., Yogeve A., Bar-Gad M. et al. The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2018;268:467–72. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.07.041
36. Romeo B., Brunet-Lecomte M., Martelli C., Benyamina A. Kinetics of cytokine levels during antipsychotic treatment in schizophrenia: a meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018;21(9):828–36. DOI: 10.1093/ijnp/pyy062
37. Zhu F., Zhang L., Liu F., Wu R. et al. Altered serum tumor necrosis factor and interleukin-1 β in first-episode drug-naïve and chronic schizophrenia. *Front. Neurosci.* 2018;12:296. DOI: 10.3389/fnins.2018.00296
38. Ding M., Song X., Zhao J., Gao J. et al. Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2014;51:78–82. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.01.001
39. Dawidowski B., Górniak A., Podwalski P., Lebiecka Z. et al. The role of cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *J. Clin. Med.* 2021;10(17):3849. DOI: 10.3390/jcm10173849
40. Müller N., Dobmeier P., Empl M., Riedel M. et al. Soluble IL-6 receptors in the serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients. *Eur. Psychiatry.* 1997;12(6):294–9. DOI: 10.1016/S0924-9338(97)84789-X
41. Жилиева Т.В., Рукавишников Г.В., Манакова Э.А., Мазо Г.Э. Интерлейкин-6 сыворотки при шизофрении: ассоциация с клиническими и социодемографическими характеристиками. *Consortium Psychiatricum.* 2023;4(4):5–16. Zhilyaeva T.V., Rukavishnikov G.V., Manakova E.A., Mazo G.E. Serum interleukin-6 in schizophrenia: associations with clinical and sociodemographic characteristics. *Consortium Psychiatricum.* 2023;4(4):5–16. (in Russian). DOI: 10.17816/CP11067 

Поступила / Received: 02.08.2024

Принята к публикации / Accepted: 28.09.2024

Анализ эффективности антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с несуицидальной аутоагрессией и дефицитарными личностными изменениями

И.Н. Винникова¹, И.В. Кравченко² ✉, И.И. Чижиков³, В.Г. Сидоров³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России; Россия, г. Москва

² СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 38»; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ФКУ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница специализированного типа с интенсивным наблюдением» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ эффективности психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией с дефицитарными изменениями личностного уровня и несуицидальными аутоагрессивными действиями (НААД), находящихся на принудительном лечении.

Дизайн. Сплошное нерандомизированное лонгитудинальное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 237 больных параноидной шизофренией на этапе поддерживающей терапии: 76 человек находились на монотерапии рисперидоном, 61 пациент получал кветиапин, и 100 обследованных принимали галоперидол. Клиническая эффективность терапии определялась путем сравнительного анализа частоты эксацербации психотической симптоматики, выраженности негативных расстройств, частоты совершаемых актов несуицидальной аутоагрессии и уровня социального функционирования. В дополнение к клиническому наблюдению использовались шкала негативной психопатологической симптоматики (SANS) и шкала оценки социального функционирования (PSP). Для статистической оценки данных применялись критерий Фишера и дисперсионный анализ ANOVA.

Результаты. Все препараты способствовали снижению частоты эксацербации психотических расстройств, при этом только при применении рисперидона и галоперидола положительные изменения антипсихотической активности были статистически значимы ($p < 0,01$). Все препараты способствовали снижению выраженности негативных расстройств. На фоне приема рисперидона отмечено статистически значимое уменьшение нарушений, ассоциированных с уплощением и ригидностью аффекта и вниманием ($p \leq 0,05$). Галоперидол вызывал уменьшение уплощения и ригидности аффекта, нарушений внимания и речи и апато-абулического синдрома ($p \leq 0,05$). Все препараты статистически значимо понижали риск нанесения НААД ($p \leq 0,05$), а также способствовали повышению уровня социального функционирования больных, причем у пациентов, принимавших галоперидол, статистически значимые изменения данного показателя проявлялись в более ранние сроки. К концу исследования на фоне приема каждого из заявленных в исследовании препаратов отмечены статистически значимые положительные изменения изучаемых показателей ($p \leq 0,05$).

Заключение. Препаратом первого ряда у больных параноидной шизофренией с дефицитарными личностными изменениями и НААД, находящихся на принудительном лечении, является галоперидол. Альтернативным методом терапии данной группы пациентов может быть назначение рисперидона.

Ключевые слова: шизофренический личностный дефект, нейролептики, параноидная шизофрения, несуицидальная аутоагрессия.

Для цитирования: Винникова И.Н., Кравченко И.В., Чижиков И.И., Сидоров В.Г. Анализ эффективности антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с несуицидальной аутоагрессией и дефицитарными личностными изменениями. Доктор.Ру. 2024;23(7):56–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-56-62

Analysis of the Effectiveness of Psychopharmacotherapy in Patients with Paranoid Schizophrenia with Non-Suicidal Autoaggression and Deficit Personality Changes

I.N. Vinnikova¹, I.V. Kravchenko² ✉, I.I. Chizhikov³, V.G. Sidorov³

¹ Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; Moscow, Russian Federation

² City Polyclinic No. 38; Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg Specialized Psychiatric Hospital with Intensive Observation; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. A comparative analysis of the effectiveness of neuroleptics in patients with paranoid schizophrenia with deficit changes at the personal level and non-suicidal auto-aggressive actions (NAA) who are on compulsory treatment.

Design. Full-scale non-randomized longitudinal study

Materials and methods. The study included 237 patients with paranoid schizophrenia during maintenance therapy: 76 people were on risperidone monotherapy, 61 patients received quetiapine, and 100 patients took haloperidol. The clinical effectiveness of therapy was

✉ Кравченко Игорь Владимирович / Kravchenko, I.V. — E-mail: igorkravchenk@mail.ru

determined by comparative analysis of the frequency of exacerbation of psychotic symptoms, the severity of negative disorders, the frequency of acts of non-suicidal auto-aggression and the level of social functioning. In addition to clinical observation, the Scale of Negative Psychopathology (SANS) and the Social Functioning Scale (PSP) were used. Fisher's test and ANOVA analysis of variance were used to statistically evaluate the data.

Results. All drugs helped reduce the incidence of exacerbation of psychotic disorders, while only with the use of risperidone and haloperidol positive changes in antipsychotic activity were statistically significant ($p < 0.01$). All drugs helped reduce the severity of negative disorders. When taking risperidone, a statistically significant decrease in disorders associated with flattening and rigidity of affect and attention was noted ($p \leq 0.05$). Haloperidol caused a decrease in flattening and rigidity of affect, attention and speech disorders, and apato-abulic syndrome ($p \leq 0.05$). All drugs statistically significantly reduced the risk of NAA ($p \leq 0.05$), and also contributed to an increase in the level of social functioning of patients, and in patients taking haloperidol, statistically significant changes in this indicator appeared earlier. By the end of the study, while taking each of the drugs included in the study, statistically significant positive changes in the studied parameters were noted ($p \leq 0.05$).

Conclusion. The first-line drug for patients with paranoid schizophrenia with deficient personality changes and NAA who are on compulsory treatment is haloperidol. An alternative treatment method for this group of patients may be the administration of risperidone.

Keywords: schizophrenic defect at the personal level, neuroleptics, paranoid schizophrenia, non-suicidal auto-aggression.

For citation: Vinnikova I.N., Kravchenko I.V., Chizhikov I.I., Sidorov V.G. Analysis of the effectiveness of psychopharmacotherapy in patients with paranoid schizophrenia with non-suicidal autoaggression and deficit personality changes. Doctor.Ru. 2024;23(7):56–62. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-56-62

ВВЕДЕНИЕ

Параноидная шизофрения сохраняет свои лидирующие позиции среди психических расстройств, отличаясь полиморфизмом клинических проявлений и резистентностью к проводимой терапии. Большая часть современных исследований посвящена изучению негативных расстройств, в частности нейрокогнитивных нарушений процессуального характера [1–12]. Широко изучаются возможные патоморфологические изменения, нарушения функций нейромедиаторных систем [13, 14]. Внимание клиницистов также привлекает увеличение удельного веса в структуре заболевания поведенческих расстройств, в том числе несуицидальных аутоагрессивных действий (НААД) [15].

В то же время отмечается тенденция искусственного вычленения из единого шизофренического процесса отдельных психопатологических явлений, которые некоторые авторы считают неким императивом, придавая им черты автономности развития. Это противоречит холистическому подходу: подменяется суть клинического мышления как способности учитывать все многообразие причинно-следственных связей в едином континууме [16–20]. Кроме того, игнорируется такой основополагающий признак шизофрении, как неуклонно-прогредиентный характер психопатологических изменений, отличающийся лишь степенью интенсивности развития. При этом отказ от долговременных исследований и категориального принципа рассмотрения психопатологии существенно снижает эффективность научных изысканий.

На наш взгляд, целесообразно вернуться к использованию клинического лонгитудинального метода, сочетанию категориального и дименсионального подходов в качестве базового инструмента изучения шизофренического процесса. Это позволит оптимизировать реализацию лечебно-профилактических программ для больных шизофренией. Отсутствие значимого количества работ в рамках заявленного комплексного подхода послужило поводом для проведения данного исследования, обусловив его актуальность.

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности нейрореплетиков у больных параноидной шизофренией с дефицитарными изменениями личностного уровня и НААД, находящихся на принудительном лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 24-недельное исследование сплошным нерандомизированным методом были включены 237 больных параноидной шизофренией на этапе поддерживающей терапии. Все пациенты находились на длительном стационарном (принуди-

тельном) лечении в ФКУ «Санкт-Петербургская ПБСТИН» Минздрава России в период с 2009 по 2023 год. Проведение исследования одобрено на заседании этического комитета ФКУ «Санкт-Петербургская ПБСТИН» Минздрава России (протокол № 256 от 21.11.2008). Исследование проводилось при добровольном информированном согласии всех пациентов.

Все обследуемые — мужчины в возрасте от 20 до 55 лет. Средний возраст пациентов составил $32,2 \pm 2,3$ года. Средняя длительность процессуального заболевания — $16,2 \pm 2,6$ года. Тип течения шизофренического процесса — непрерывно-прогредиентный.

Критериями включения в исследование служили: соответствие диагноза параноидной шизофрении критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (F20.0); состояние медикаментозной ремиссии, с признаками нарастающего процессуального дефекта личности; реализация НААД больными параноидной шизофренией в момент нахождения на стационарном принудительном лечении. Критериями исключения являлись: психотический уровень расстройств до момента включения в исследование; аутоагрессивные действия в виде самоудушения как средства получения сексуального удовлетворения (асфиксифилии); прием заявленных в исследовании препаратов в сроки менее чем 6 месяцев до начала собственно исследования.

Термином «ремиссия» было обозначено «ослабление и смягчение всей симптоматики, обеспечивающее в той или иной степени социальное и трудовое приспособление больного и охватывающее широкий диапазон состояний от граничащих с практическим восстановлением до тех, при которых уже отчетливо выступают симптомы дефекта» [21]. Под шизофреническим дефектом понимались «такие последствия психического заболевания, которые наступают в условиях полной остановки процесса, приводят к стойкому (и непрогрессирующему) выпадению или диссоциации психических функций с изменением личности и сопровождаются снижением ее функционирования» [22]. Под определением «НААД» попадали самые разные действия, направленные против своего здоровья и сопровождавшиеся нарушением целостности (функций) органов или систем органов. При этом отсутствовала любая демонстрация намерения покончить жизнь самоубийством [23, 24]. «Криминальное установочное поведение» в понимании авторов статьи — это устойчивая антисоциальная ориентация индивида со стремлением к использованию криминального сленга, выстраивание отношений с окружающими с позиций криминальной иерархии ценностей, бравирование криминальным прошлым,

нанесение специфических татуировок. Под термином «криминальная иерархия ценностей» рассматривался некий свод правил поведения, носящий непререкаемый характер (догм), у лиц, идентифицирующих себя с криминальной средой.

В рамках исследования были выделены две группы пациентов. Основную группу составили обследуемые, находившиеся на монотерапии рисперидоном ($n = 76$) и монотерапии кветиапином ($n = 61$). В группу сравнения вошли пациенты, принимавшие галоперидол ($n = 100$). Выбор препаратов для исследования был обусловлен их наиболее частым использованием в практической работе с данной категорией больных. Среднесуточные дозы составили: рисперидон — $7,8 \pm 1,2$ мг; кветиапин — $676,6 \pm 2,5$ мг; галоперидол — $9,8 \pm 0,8$ мг.

Оценка психического состояния пациентов проводилась на момент включения в исследование (на 1-й неделе), на 12 и 24-й неделях исследования. Клиническая эффективность терапии определялась путем сравнительного анализа частоты экзацербации психотической симптоматики и совершаемых актов несуйцидальной аутоагрессии за период длительностью 24 недели до и после включения в исследование. Для объективизации полученных данных использовались шкала негативной психопатологической симптоматики (SANS) и шкала оценки социального функционирования (PSP).

Клинико-психопатологической характеристикой обследуемых служили следующие данные. Наследственность была психопатологически отягощена у 92% пациентов. Раннее развитие сопровождалось склонностью к нейротизму, возбудимым, истероформным проявлениям, моделирующим таким образом состояние психического дизонтогенеза [25, 26]. Преморбидный фон формировали истероидные, эмоционально неустойчивые, возбудимые черты на уровне акцентуаций. Период инициальных проявлений приходился на возраст 9–11 лет, начинаясь с нарастания протестных форм поведения, оппозиционности. В дальнейшем клиническая картина теряла присущие пубертатному кризу черты, дополняясь грубостью, немотивированной агрессией в адрес окружающих, неряшливостью, неопрятностью, при отсутствии возможности какой-либо коррекции поведения. Отличительной чертой обследуемых была склонность к сексуальным девиациям, перверзный характер которых был обращен на близких родственников. Вспышки агрессии трансформировались в демонстративно-шантажное аутоагрессивное поведение.

Если вначале больные обнаруживали суицидальные тенденции на вербальном уровне, то затем характер самоповреждений приобретал вид законченных НАОД (отсутствовали любые тенденции, ассоциированные со стремлением лишить себя жизни; выбор способа нанесения и локализация самоповреждений носили максимально щадящий характер). Больные стремились больше времени проводить в асоциальных компаниях, массивно алкоголизировались, потребляли наркотики, совершали делинквентные поступки. Психопатоподобные черты, с одной стороны, способствовали становлению их как лидеров в референтных группах, с другой — отталкивали их от других асоциальных подростков, которые пугались «необъяснимых логикой мотивов действий, чрезмерной жестокости, садистических проявлений».

Сочетание эмоциональной холодности, жестокости, нарушения влечений, эпизоды массивного потребления психоактивных веществ способствовали вынесению диагнозов гебоидного синдрома, гебоидофрении, затяжного атипичного пубертатного криза, смешанного нарушения поведения и эмоций, психопатоподобного синдрома резидуально-органического происхождения, органического расстройства личности.

При помещении в места лишения свободы обследуемые сразу воспринимали так называемую криминальную иерархию ценностей. При этом, если обстановка требовала, также легко отказывались от правил следования пресловутым «криминальным понятиям», что не позволяло значительно продвинуться в криминальной субкультуре.

В продромальный период усиливались тревога, бессонница, подозрительность, отмечались транзиторные обманы восприятия, отрывочные бредовые идеи преследования, что совпадало с мнением исследователей об этапности становления параноидной формы шизофрении с психопатоподобным началом [27–29]. Клинический патоморфоз заключался в замедлении нарастания дефицитарных изменений спустя 2–3 года с момента формирования устойчивого характера течения заболевания, состоящего из этапов экзацербации психотической симптоматики с элементами синдрома Кандинского — Клерамбо, сменяющихся периодами нестойкой ремиссии. В структуре последней доминировали стойкие поведенческие нарушения с агрессивными, аутоагрессивными тенденциями. При этом больные отличались односторонней активностью, не обнаруживая в привычных условиях выраженных апато-абулических нарушений. Подобные изменения отвечали критериям процессуальных изменений личностного уровня или психопатоподобной формы дефекта. Собственно НАОД носили отчетливо демонстративно-шантажный рисунок, отличались тщательным планированием, многократностью повторения и отсутствием критики к своему поведению, отражая псевдоадаптацию индивида (критерии, положенные в основу выделения поведенческого паттерна несуйцидального аутоагрессивного поведения или НАОД).

У части больных несуйцидальные самоповреждения носили аутохтонный характер. В этом случае НАОД сопровождали непродолжительные изменения психического состояния, при которых на срок в 2–3 недели нарастали астения, апатия, дезорганизация мышления, раздражительность, конфликтность, нарушения сна, также появлялась протопатическая тревога. В имеющейся литературе такие состояния наиболее близки к описанным Д.Е. Мелеховым (1964) случаям «эпизодического, кратковременного, неадекватного ситуации колебания настроения и активности», когда НАОД наносились без предварительной подготовки, импульсивно, однократно, без критики к своему поведению. Исходами подобных состояний могли быть: возвращение в исходное состояние; нарастание психопатоподобных проявлений, служащих «фасадом» развернутого психотического эпизода; подострое течение с волнообразным усилением психопатоподобных форм реагирования, отрывочными бредовыми идеями, транзиторными обманами восприятия продолжительностью до 2–3 месяцев. Таким образом, у данной группы больных рассмотрение НАОД проходило в неотъемлемой связи с ведущими психопатологическими проявлениями.

Для статистической оценки генеральных дисперсий двух независимых выборок использовался критерий Фишера, для сравнения средних значений двух или более выборок использовался дисперсионный анализ ANOVA. Статистически значимыми принимались значения при $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ

После купирования наиболее острых психопатологических проявлений заболевания пациентов переводили на пероральный прием нейролептиков. Критериями стабилизации состояния служили отсутствие психомоторного возбуждения, уменьшение негативизма к медицинскому персоналу

и в отношении проводимого лечения, а также отсутствие видимых агрессивных и аутоагрессивных тенденций.

Установленная способность всех заявленных в исследовании препаратов уменьшать проявление позитивных расстройств отличалась по степени выраженности. Частота экзacerbации психотической симптоматики у больных, принимавших рисперидон, составила 2,5 случая в ретроспективный и 1,5 случая — в проспективный период ($F = 1,67, p < 0,01$), у пациентов, принимавших кветиапин, этот показатель был 2,5 и 1,9 случая ($F = 1,32, p > 0,05$), у получающих галоперидол — 2,4 и 1,4 случая соответственно ($F = 1,85, p < 0,01$).

В разной степени также проявлялась установленная способность всех заявленных в исследовании препаратов уменьшать выраженность негативных расстройств. У больных, принимавших рисперидон, статистически значимый

эффект был достигнут к 24-й неделе исследования, он характеризовался снижением проявления уплощения и ригидности аффекта и улучшением функции внимания (табл. 1).

У пациентов, получавших кветиапин, статистически значимый эффект был достигнут только в отношении уменьшения уплощения и ригидности аффекта и отмечался к 24-й неделе исследования (табл. 2).

У больных, принимавших галоперидол, статистически значимый результат действия препарата был установлен к 24-й неделе исследования, он проявлялся в виде уменьшения выраженности уплощения и ригидности аффекта, а также улучшения функций внимания и речи (табл. 3).

На фоне проводимой терапии частота НААД у больных, получавших рисперидон, составила 3,4 случая в ретроспективный и 2,5 случая — в проспективный период ($F = 1,36,$

Таблица 1. Эффективность терапии по шкале оценки негативных симптомов у больных, принимавших рисперидон, баллы

Table 1. The effectiveness of therapy according to the scale for assessing negative symptoms in patients taking risperidone, points

Психопатологические проявления	Этапы оценки терапии		
	1-я неделя	12-я неделя	24-я неделя
Уплощение и ригидность аффекта	31,6	26,1 ($F = 1,21$)	20,2 ($F = 1,56$)*
Нарушения речи	22,8	20,1 ($F = 1,13$)	17,1 ($F = 1,33$)
Апато-абулические расстройства	17,8	15,0 ($F = 1,19$)	14,1 ($F = 1,26$)
Ангедония – асоциальность	14,8	13,3 ($F = 1,11$)	11,2 ($F = 1,32$)
Внимание	13,0	10,2 ($F = 1,27$)	8,2 ($F = 1,59$)*

Примечание: * — $p \leq 0,05$.

Note: * — $p \leq 0.05$.

Таблица 2. Эффективность терапии по шкале оценки негативных симптомов у больных, принимавших кветиапин, баллы

Table 2. The effectiveness of therapy according to the scale for assessing negative symptoms in patients taking quetiapine, points

Психопатологические проявления	Этапы оценки терапии		
	1-я неделя	12-я неделя	24-я неделя
Уплощение и ригидность аффекта	31,8	28,3 ($F = 1,12$)	25,1 ($F = 1,27$)
Нарушения речи	22,8	21,2 ($F = 1,08$)	20,3 ($F = 1,12$)
Апато-абулические расстройства	17,8	14,2 ($F = 1,25$)	13,7 ($F = 1,30$)
Ангедония – асоциальность	14,7	12,9 ($F = 1,14$)	12,0 ($F = 1,22$)
Внимание	13,1	11,8 ($F = 1,11$)	10,9 ($F = 1,2$)

Таблица 3. Эффективность терапии по шкале оценки негативных симптомов у больных, принимавших галоперидол, баллы

Table 3. The effectiveness of therapy according to a scale for assessing negative symptoms in patients taking haloperidol, points

Психопатологические проявления	Этапы оценки терапии		
	1-я неделя	12-я неделя	24-я неделя
Уплощение и ригидность аффекта	31,6	23,4 ($F = 1,35$)	19,8 ($F = 1,6$)*
Нарушения речи	22,8	19,5 ($F = 1,17$)	16,2 ($F = 1,41$)*
Апато-абулические расстройства	17,7	14,6 ($F = 1,21$)	12,6 ($F = 1,40$)*
Ангедония – асоциальность	14,6	12,3 ($F = 1,19$)	11,4 ($F = 1,28$)
Внимание	12,9	10,1 ($F = 1,11$)	8,8 ($F = 1,47$)*

Примечание: * — $p \leq 0,05$.

Note: * — $p \leq 0.05$.

Таблица 4. Эффективность терапии по шкале оценки социального функционирования, баллы
Table 4. The effectiveness of therapy according to the social functioning assessment scale, points

Международное непатентованное наименование препарата	Этапы оценки терапии		
	1-я неделя	12-я неделя	24-я неделя
Рisperидон	24,6	34,2 (F = 1,39)	50,2 (F = 2,04)**
Кветиапин	23,9	32,0 (F = 1,34)	42,4 (F = 1,77)**
Галоперидол	24,8	42,9 (F = 1,73)**	56,8 (F = 2,29)**

Примечание: ** — $p < 0,01$.

Note: ** — $p < 0.01$.

$p > 0,05$), у пациентов, принимавших кветиапин, этот показатель был 3,3 и 2,7 случая ($F = 1,26$, $p > 0,05$), у проходивших лечение галоперидолом — 3,3 и 2,3 случая соответственно ($F = 1,43$, $p < 0,05$).

Установлено, что все используемые нейролептики положительно влияли на сферу социального функционирования исследуемых лиц. У больных, принимавших галоперидол, статистически значимые изменения по данной шкале наступали раньше — на 12-й неделе исследования. У пациентов, получавших рисперидон и кветиапин, изменения в этот период оставались на уровне тенденций. На 24-й неделе исследования статистически значимые улучшения наблюдались уже во всех группах (табл. 4).

Выявлена положительная взаимосвязь между изменениями по шкале негативных симптомов и уровнем социального функционирования в группах пациентов. У больных, принимавших рисперидон, корреляция между заявленными психопатологическими проявлениями обнаружена на 12 и 24-й неделях исследования ($F = 36,06879$, $p = 0,00004$ и $F = 153,34812$, $p = 0,00001$ соответственно). У пациентов, получавших кветиапин, положительная корреляция также отмечена на 12-й ($F = 29,95298$, $p = 0,000107$) и на 24-й ($F = 78,70173$, $p = 0,00001$) неделях. Наконец, у больных, проходивших лечение галоперидолом, положительная корреляция между редукцией негативных расстройств и изменениями в области социального функционирования по шкале PSP обнаружена на 12 и 24-й неделях исследования ($F = 100,3229$, $p = 0,00001$ и $F = 395,12825$, $p = 0,00001$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках сравнительного анализа все заявленные лекарственные препараты подтвердили свою эффективность. Вместе с тем выявлены различия влияния терапии на разные элементы психопатологического процесса исследуемых лиц.

Установлено, что препараты обеих групп сравнения способствовали снижению риска обострения психотической симптоматики, их эффективность убывала в следующем порядке: галоперидол > рисперидон > кветиапин. При этом только у рисперидона и галоперидола влияние на антипсихотическую активность приобретало статистически значимый характер.

Выявлено, что все нейролептики положительно воздействовали на негативные симптомы со снижением эффективности в ряду: галоперидол > рисперидон > кветиапин. При приеме рисперидона только к концу исследования обнаружено статистически значимое уменьшение нарушений, ассоциированных с уплощением и ригидностью аффекта и вниманием ($p \leq 0,05$). Галоперидол статистически зна-

чительно способствовал уменьшению уплощения и ригидности аффекта, нарушений внимания и речи, а также апато-абулического синдрома к 12-й неделе исследования ($p \leq 0,05$).

Определено, что все заявленные в исследовании нейролептики влияли на уменьшение частоты НАОД, по степени эффективности располагаясь в следующем порядке: галоперидол > рисперидон > кветиапин. Статистически значимые изменения при этом отмечались только при приеме галоперидола.

Наконец, все препараты способствовали статистически значимому повышению уровня социального функционирования больных, интенсивность влияния на который убывала в следующем порядке: галоперидол > рисперидон > кветиапин. При этом у пациентов, принимавших галоперидол, статистически значимые изменения данного критерия проявлялись в более ранние сроки (на 12-й неделе исследования).

Теоретическим обоснованием полученных результатов могут служить следующие гипотезы этиопатогенеза наблюдаемых психопатологических переживаний:

- выявленные поведенческие расстройства в большей степени относятся к рангу позитивных, оттеняющих негативные (дефицитарные) расстройства и формирующих отдельный синдромокомплекс, что соответствует представлениям отечественной психиатрической школы [29, 30];
- дофамин является полимодальным нейромедиатором, обладающим тропностью как к позитивным, так и к негативным расстройствам. Данный эффект реализуется напрямую либо путем взаимодействия с холинергической и глутаматергической нейромедиаторными системами по принципу обратной связи;
- галоперидол из всех заявленных в исследовании препаратов обладает наибольшей тропностью к дофаминовым рецепторам. Следует учитывать его потенциальный модулирующий серотонинергический эффект, что в сочетании с дофаминергическим действием оказывается достаточным для максимальной полноты клинического ответа у данной группы больных.

При этом наблюдаемый у обследуемых пролонгированный этап консолидации процессуального дефекта позволяет более активно использовать интегрированные психофармакотерапевтические методы воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препаратом первого ряда у больных параноидной шизофренией с дефицитарными изменениями на личностном уровне и НАОД, находящихся на принудительном лечении, является галоперидол. Альтернативным методом терапии данной группы пациентов может быть назначение рисперидона.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Винникова И.Н. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кравченко И.В., Чижиков И.И. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Сидоров В.Г. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Vinnikova, I.N. — development of study design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Kravchenko, I.V., Chizhikov, I.I. — development of study design, verification of critical content, collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the text of the manuscript; Sidorov, V.G. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии частного и государственного финансирования при написании статьи.
The authors declare that there was no private or government funding when writing the article.

Этическое утверждение / Ethics approval

Все участники исследования выразили добровольное согласие на участие в нем. Исследование проведено с соблюдением норм этики и деонтологии (протокол комитета по этике и деонтологии ФКУ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница специализированного типа с интенсивным наблюдением» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 256 от 21.11.2008).

All study participants expressed voluntary consent to participate in it. The study was carried out in compliance with the standards of ethics and deontology (protocol of the Committee on Ethics and Deontology of St. Petersburg Specialized Psychiatric Hospital with Intensive Observation No. 256 21.11.2008).

Об авторах / About the authors

Винникова Ирина Николаевна / Vinnikova, I.N. — д. м. н., врач-психиатр, врач – судебно-психиатрический эксперт, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5464-2215. <https://orcid.org/0000-0002-7153-9834>. E-mail: irvina1@yandex.ru

Кравченко Игорь Владимирович / Kravchenko, I.V. — к. м. н., врач-психиатр, психотерапевт, клинический фармаколог Межрайонного центра медицинской реабилитации при СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 38»; медицинский юрист. <https://orcid.org/0000-0003-2748-620X>. E-mail: igorkravchenk@mail.ru

Чижиков Игорь Иванович / Chizhikov, I.I. — врач-психиатр, главный врач ФКУ «Санкт-Петербургская ПБСТИН» Минздрава России. E-mail: info@pbstin.ru

Сидоров Владимир Геннадьевич / Sidorov, V.G. — врач-психиатр отделения с усиленным наблюдением ФКУ «Санкт-Петербургская ПБСТИН» Минздрава России. E-mail: sidb@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дубровина Н.И., Лоскутова Л.В. Особенности влияния галоперидола на развитие амнезии у агрессивных и сублимсивных мышей. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002;65(6):3–5. Dubrovina N.I., Loskutova L.V. Peculiarities of the effect of haloperidol on the development of amnesia in aggressive and submissive mice. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002;65(6):3–5. (in Russian)
2. Муранова Л. Н. Влияние галоперидола на поведенческие реакции и электрические характеристики командных нейронов виноградской улитки: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань: Казанский научный центр Российской академии наук; 2006. 19 с. Muranova L.N. The effect of haloperidol on behavioral responses and electrical characteristics of command neurons in the grape snail: abstract of cand. biol. theses. Kazan: Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences; 2006. 19 p. (in Russian)
3. Cox J., Witten I.B. Striatal circuits for reward learning and decision-making. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019;20(8):482–94. DOI: 10.1038/s41583-019-0189-2
4. Ranjbar-Slamloo Y., Fazlali Z. Dopamine and noradrenaline in the brain; overlapping or dissociate functions? *Front. Mol. Neurosci.* 2020;12:334. DOI: 10.3389/fnfmol.2019.00334
5. Gebreegziabhere Y., Habatmu K., Mihretu A., Cella M. et al. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022;272(7):1139–55. DOI: 10.1007/s00406-022-01416-6
6. Howes O.D., Bukala B.R., Beck K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. *Nat. Rev. Neurol.* 2024;20(1):22–35. DOI: 10.1038/s41582-023-00904-0
7. Lejeune J.A., Northrop A., Kurtz M.M. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: efficacy and the role of participant and treatment factors. *Schizophr. Bull.* 2021;47(4):997–1006. DOI: 10.1093/schbul/sbab022
8. McCutcheon R.A., Keefe R.S.E., McGuire P.K. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol. Psychiatry.* 2023;28(5):1902–18. DOI: 10.1038/s41380-023-01949-9
9. Moura B.M., van Rooijen G., Schirmbeck F., Wigman H. et al. A network of psychopathological, cognitive, and motor symptoms in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr. Bull.* 2021;47(4):915–26. DOI: 10.1093/schbul/sbab002
10. Arsenault-Mehta K., Hochman-Bérard M., Johnson A., Semenova D. et al. Pharmacological management of neurocognitive impairment in schizophrenia: a narrative review. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2024;44(1):2–16. DOI: 10.1002/npr2.12382
11. Kristensen T.D., Ambrosen K.S., Raghava J.M., Syeda W.T. et al. Structural and functional connectivity in relation to executive functions in antipsychotic-naïve patients with first episode schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb.)*. 2024;10(1):72. DOI: 10.1038/s41537-024-00487-9
12. Sapienza J., Agostoni G., Comai S., Nasini S. et al. Neuroinflammation and kynurenines in schizophrenia: impact on cognition depending on cognitive functioning and modulatory properties in relation to cognitive remediation and aerobic exercise. *Schizophr. Res. Cogn.* 2024;38:100328. DOI: 10.1016/j.scog.2024.100328
13. Khosroshahi P.A., Ghanbari M. MicroRNA dysregulation in glutamate and dopamine pathways of schizophrenia: from molecular pathways to diagnostic and therapeutic approaches. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2024;135:111081. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2024.111081
14. Slifstein M., Qu W., Gil R., Weinstein J.J. et al. Kappa opioid receptor availability predicts severity of anhedonia in schizophrenia.

- Neuropsychopharmacology*. 2024;49(13):2087–93. DOI: 10.1038/s41386-024-01975-3
15. Кравченко И.В., Чижиков И.И., Львов Н.Н., Сидоров В.Г. и др. Сравнительный анализ эффективности нейролептиков у больных параноидной шизофренией с тоническим типом дефекта и несуйцидальными аутоагрессивными действиями. Социальная и клиническая психиатрия. 2022;32(2):53–8. Kravchenko I.V., Chizhikov I.I., Lvov N.B., Sidorov V.G. et al. Comparative analysis of the effectiveness of neuroleptics in patients with paranoid schizophrenia with tonic type of defect and non-suicidal autoaggressive actions under compulsory treatment. *Social and Clinical Psychiatry*. 2022;32(2):53–8. (in Russian)
 16. Незнанов Н.Г., Иванов М.В. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. М.: МЕДпресс-информ; 2021. 320 с. Neznanov N.G., Ivanov M.V. Negative and cognitive disorders in endogenous psychoses: diagnostics, clinical features, therapy. М.: MEDpress-inform; 2021. 320 p. (in Russian)
 17. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 176 с. Shmukler A.B. Schizophrenia. М.: GEOTAR-Media; 2021. 176 p. (in Russian)
 18. Hui C.L.M., Wong A.K.H., Ho E.C.N., Lam B.S.T. et al. Effectiveness and optimal duration of early intervention treatment in adult-onset psychosis: a randomized clinical trial. *Psychol. Med*. 2023;53(6):2339–51. DOI: 10.1017/S0033291721004189
 19. Lyons M., Gupta V., Blaney P.S., Ogenyi A. et al. The complex lived experience of schizophrenia diagnosis: a thematic analysis of online forum posts. *Curr. Psychol*. 2024;43(30):24878–89. DOI: 10.1007/s12144-024-06175-2
 20. Xu Q., Li H., Zhu D. Socioeconomic status, personality, and major mental disorders: a bidirectional Mendelian randomization study. *Schizophrenia (Heidelb.)*. 2024;10(1):49. DOI: 10.1038/s41537-024-00471-3
 21. Зеневич Г.В. Ремиссии при шизофрении. Ленинград: Медицина; 1964. 216 с. Zenevich G.V. Remissions in schizophrenia. Leningrad: Medicine; 1964. 216 p. (in Russian)
 22. Мелехов Д.Е. Клиническая основа оценки работоспособности при шизофрении М.: Медгиз; 1963. 193 с. Melekhov D.E. Clinical basis for assessing performance in schizophrenia М.: Medgiz; 1963. 193 p. (in Russian)
 23. Lorentzen E., Mors O., Kjaer J.N. The prevalence of self-harm behavior in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Psychiatry*. 2022;65(Suppl.1):S766. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2022.1978
 24. Chai Y., Tang J.Y., Ma D.C.F., Luo H. et al. Self-harm and suicide rates before and after an early intervention program for patients with first-episode schizophrenia. *JAMA Netw. Open*. 2024;7(8):e2426795. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.26795
 25. Воронков Б.В. Психиатрия детского и подросткового возраста. Психопатология. Диагностика. Клиника. СПб.: Наука и Техника; 2022. 448 с. Voronkov B.V. Child and adolescent psychiatry. Psychopathology. Diagnostics. Clinic. St. Petersburg: Science and Technology; 2022. 448 p. (in Russian)
 26. Вроно М.Ш. Шизофрения в детском и пубертатном возрасте. В кн.: Снежневский А.В., ред. Руководство по психиатрии. Т. 1. М.: Медицина; 1983: 355–72. Vrono M.Sh. Schizophrenia in childhood and puberty. In: Snezhnevsky A.V., ed. Handbook of psychiatry. Vol. 1. М.: Medicine; 1983: 355–72. (in Russian)
 27. Пантелеева Г.П., Цуцульковская М.Я., Беляев Б.С. Гебоидная шизофрения. М.: Медицина; 1986. 192 с. Panteleeva G.P., Cukulovskaya M.Ya., Belyaev B.S. Heboid schizophrenia. М.: Medicine; 1986. 192 p. (in Russian)
 28. Wang S., Dan Y.L., Yang Y., Tian Y. The shared genetic etiology of antisocial behavior and psychiatric disorders: insights from pleiotropy and causality analysis. *J. Affect. Disord*. 2024;365: 534–41. DOI: 10.1016/j.jad.2024.08.149
 29. Наджаров Р.А. Основные этапы учения о шизофрении и ее клинических разновидностях. В кн.: Снежневский А.В., ред. Шизофрения. Клиника и патогенез. М.: Медицина; 1969: 29–120. Nadzharov R.A. The main stages of the study of schizophrenia and its clinical varieties. In: Snezhnevsky A.V., ed. Schizophrenia. Clinic and pathogenesis. М.: Medicine; 1969: 29–120. (in Russian)
 30. Снежневский А.В. Симптоматология и нозология. В кн.: Снежневский А.В., ред. Шизофрения. Клиника и патогенез. М.: Медицина; 1969: 5–28. Snezhnevsky A.V. Symptomatology and nosology. In: Snezhnevsky A.V., ed. Schizophrenia. Clinic and pathogenesis. М.: Medicine; 1969: 5–28. (in Russian) 

Поступила / Received: 03.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 10.09.2024

Разработка мероприятий по совершенствованию медико-социальной реабилитации больных параноидной шизофренией

С.Н. Гончаренко ✉, А.А. Шмилович

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Обоснование эффективности реализации дифференцированных программ медико-социальной реабилитации добровольно госпитализированных больных параноидной шизофренией для снижения количества госпитализаций.

Дизайн: сравнительное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 100 больных параноидной шизофренией, длительность ретроградного и антероградного наблюдения — 3 года. На основе проведенного клинического исследования клиничко-социальных детерминант выделены три группы больных в зависимости от выявленных мотивов самостоятельного обращения за психиатрической помощью: группа параноидных мотивов (ПМ), ассоциированных с бредовым поведением (35%); группа небредовых психопатологических мотивов (НПМ), ассоциированных с другими психическими расстройствами, не связанными с бредовой симптоматикой (38%); группа непсихопатологических мотивов (НМ), не ассоциированных с психопатологической симптоматикой (27%). Далее на основе оценки соответствия клинических показателей по шкале Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) уровню социальной адаптации по шкале Personal and Social Performance Scale (PSP) выделены группы пациентов, исходя из клинической картины заболевания, когнитивных, негативных и позитивных симптомов, а также адаптационного потенциала, уровня социального функционирования и показателей качества жизни: компенсированная группа (компенсация в клиническом и социальном аспектах — 15%); декомпенсированная группа (декомпенсация в клиническом и социальном аспектах — 53%); адаптированная группа (выраженные клинические расстройства с удовлетворительной социальной компенсацией — 20%); конфликтная группа (слабо выраженные клинические проявления (расстройства непсихотического регистра) и выраженная социальная декомпенсация — 12%).

Результаты. На основе оценки соответствия клинических показателей уровню социального функционирования для различных групп социальной адаптации больных разработаны дифференциальные программы, направленные на снижение числа госпитализаций, включающие в себя разного рода психосоциальные интервенции. Частота психотических приступов в группе ПМ существенно не изменилась при достаточно значимом снижении количества самостоятельных обращений за психиатрической помощью — с $1,6 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,3$ ($t > 2$, $p > 0,95$). В группе НПМ уменьшились и частота психотических приступов, и число самостоятельных обращений (в обоих случаях $t > 2$, $p > 0,95$). В группе НМ достичь статистически значимого снижения количества самостоятельных обращений за психиатрической помощью при наблюдаемом существенном уменьшении частоты психотических приступов ($t > 2$, $p > 0,95$) не удалось. Значительно уменьшилась длительность госпитализаций в группах НПМ и НМ (с 72 ± 9 до 67 ± 6 и с 38 ± 4 до 34 ± 6 койко-дней ($t > 2$, $p > 0,95$) соответственно) при одновременном возрастании количества дней амбулаторного лечения — с 53 ± 4 до 59 ± 9 и с 42 ± 8 до 48 ± 6 ($t > 2$, $p > 0,95$) соответственно. При этом длительность ремиссии увеличилась только в группе НПМ — с $0,62 \pm 0,25$ до $0,73 \pm 0,19$ года ($t > 2$, $p > 0,95$). Клинически степень выраженности аффективной (депрессивной) симптоматики по шкале Calgary Depression Scale for Schizophrenia снизилась в группах НПМ и НМ (с $10,2 \pm 1,4$ до $9,0 \pm 1,6$ балла и с $7,3 \pm 0,8$ до $6,6 \pm 0,9$ балла ($t > 2$, $p > 0,95$) соответственно), а выраженность психопатологических симптомов по шкале PANSS значимо уменьшилась лишь в группе НМ — с 91 ± 4 до 87 ± 6 баллов ($t > 2$, $p > 0,95$).

Заключение. В основном совершенствование клиничко-социальной медицинской помощи пациентам с параноидной шизофренией заключается в синергетическом взаимодействии психиатрической помощи и социальной реабилитации, обязательном психотерапевтическом и психообразовательном сопровождении назначений лекарственных препаратов.

Ключевые слова: добровольная госпитализация, параноидная шизофрения, медико-социальная реабилитация, психосоциальные интервенции, количество госпитализаций, социальная адаптация.

Для цитирования: Гончаренко С.Н., Шмилович А.А. Разработка мероприятий по совершенствованию медико-социальной реабилитации больных параноидной шизофренией. Доктор.Ру. 2024;23(7):63–70. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-63-70

Scientific Justification of Measures to Improve Psychosocial Treatment and Rehabilitation Interventions for Patients with Paranoid Schizophrenia

S.N. Goncharenko ✉, A.A. Shmilovich

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To substantiate the implementation effectiveness differential programs medical and social rehabilitation voluntarily hospitalized patients with paranoid schizophrenia to reduce the hospitalizations number.

Design. Comparative prospective study.

Materials and methods. The study included 100 patients with paranoid schizophrenia, the retrograde duration and anterograde observation was ≥ 3 years. Based on the clinical study clinical and social determinants, three patient's groups were identified depending

✉ Гончаренко Сергей Николаевич / Goncharenko, S.N. — E-mail: g_sn@bk.ru

on the identified motives for self-seeking psychiatric care: a paranoid motive group (PM) associated with delusional behavior (35%); non-rare psychopathological motives group (NPM) associated with other mental disorders not associated with delusional symptoms (38%); non-psychopathological motives group (NM) not associated with psychopathological symptoms (27%). Further, based on the clinical indicators compliance assessment according to the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) with the social adaptation level according to the Personal and Social Performance Scale (PSP), patients groups were identified based on the disease clinical picture, cognitive, negative and positive symptoms, as well as adaptation potential, social functioning level and life indicators quality: compensated group (compensation in clinical and social aspects — 15%); decompensated group (clinical and social decompensation — 53%); adapted group (severe clinical disorders with satisfactory social compensation — 20%); conflict group (mild clinical manifestations (the non-psychotic register disorders) and severe social decompensation — 12%).

Results. Based on the clinical indicators compliance assessment with the social functioning level for various groups of patient's social adaptation, differential programs have been developed aimed at reducing the hospitalizations number, including various psychosocial interventions kinds. The psychotic attacks frequency in the PM group did not change significantly with a sufficiently significant decrease in the independent requests number for psychiatric care from 1.6 ± 0.2 to 1.4 ± 0.3 ($t > 2$, $p > 0.95$). In the NPM group, both the psychotic attacks frequency and the number of independent visits decreased (in both cases, $t > 2$, $p > 0.95$). In the NM group, it was not possible to achieve a statistically significant decrease in the independent requests number for psychiatric care with an observed significant decrease in the psychotic attacks frequency ($t > 2$, $p > 0.95$). The hospitalizations duration in the NPM and NM groups was significantly reduced (72 ± 9 to 67 ± 6 and 38 ± 4 to 34 ± 6 bed days ($t > 2$, $p > 0.95$), respectively) while simultaneously increasing the outpatient treatment days' number from 53 ± 4 to 59 ± 9 and from 42 ± 8 to 48 ± 6 ($t > 2$, $p > 0.95$), respectively. At the same time, the remission increased duration only in the NPM group from 0.62 ± 0.25 to 0.73 ± 0.19 year ($t > 2$, $p > 0.95$). Clinically, the affective (depressive) symptoms severity according to the Calgary Depression Scale for Schizophrenia decreased in the NPM and NM groups (10.2 ± 1.4 to 9.0 ± 1.6 score and 7.3 ± 0.8 to 6.6 ± 0.9 score ($t > 2$, $p > 0.95$), respectively), and the psychopathological symptoms severity according to the PANSS scale significantly decreased only in the NM group from 91 ± 4 to 87 ± 6 scores ($t > 2$, $p > 0.95$).

Conclusion. Basically, the clinical and social medical care for patients with paranoid schizophrenia are the synergistic complementarity psychiatric care and social rehabilitation, mandatory psychotherapeutic and psychoeducational support for medicines prescriptions

Keywords: voluntary hospitalization, paranoid schizophrenia, medical and social rehabilitation, psychosocial interventions, number of hospitalizations, social adaptation.

For citation: Goncharenko S.N., Shmilovich A.A. Scientific justification of measures to improve psychosocial treatment and rehabilitation interventions for patients with paranoid schizophrenia. Doctor.Ru. 2024;23(7):63–70. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-63-70

ВВЕДЕНИЕ

В основном работа реабилитационного звена психиатрической помощи направлена на максимально возможную интеграцию в сообщество психиатрических больных (в т. ч. хронических) и сохранение либо воссоздание потенциально достижимого социально-трудового статуса, уменьшение стигматизации, продолжительную социальную поддержку для удовлетворения базовых социально-бытовых потребностей.

Анализ современных реабилитационных программ свидетельствует, что в большинстве случаев задача психиатрической помощи в настоящее время — полное восстановление в сообществе психиатрических больных (восстановление утраченных навыков, инициализация адаптационно-компенсаторных систем, использование стратегий совладания, заблаговременная (ранняя) психосоциальная реабилитация) [1, 2].

Целью исследования является обоснование эффективности реализации дифференцированных программ медико-социальной реабилитации больных параноидной шизофренией для снижения количества госпитализаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отобранные 100 пациентов — 56 женщин в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст — 48 ± 13 лет) и 44 мужчины в возрасте от 22 до 65 лет (средний возраст — 43 ± 12 лет) — наблюдались в мужских и женских участково-территориальных отделениях Психиатрической клинической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева с диагнозом параноидной шизофрении. На основе проведенного клинического исследования клинико-социальных детерминант выделены три группы больных в зависимости от выявленных мотивов самостоятельного обращения за психиатрической помощью: группа параноидных мотивов (ПМ), ассоциированных с бредовым поведением (35%); группа небредовых психопатологических мотивов (НПМ), ассоциированных с другими психическими расстройствами, не связанными с бредовой симптоматикой (38%); группа непсихопатологических мотивов (НМ), не ассоциированных с психопатологической симптоматикой (27%).

В каждой группе проведен анализ клинико-социальных и психопатологических факторов, имеющих прямое отношение к принятию решения об обращении в психиатрический стационар [3].

Далее на основе оценки соответствия клинических показателей по шкале Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) уровню социальной адаптации по шкале Personal and Social Performance Scale (PSP) выделены группы пациентов, исходя из клинической картины заболевания, когнитивных, негативных и позитивных симптомов, а также адаптационного потенциала, уровня социального функционирования и показателей качества жизни [4, 5]: полное коррелирование клинической и социальной адаптации — компенсированная группа больных (компенсация в клиническом и социальном аспектах — 15%); декомпенсированная группа (декомпенсация в клиническом и социальном аспектах — 53%); неадекватность клинических проявлений уровню социальной адаптации — адаптированная группа больных (выраженные клинические расстройства с удовлетворительной социальной компенсацией — 20%); конфликтная группа (слабо выраженные клинические проявления (расстройства непсихотического регистра) и выраженная социальная декомпенсация — 12%).

В исследовании использовались методы доказательной медицины (доказательные исследования в психиатрии), методы диагностики психических расстройств и изучения и оценки здоровья населения. В основу статистической обработки экспериментальных данных положены методы определения показателей вариации, регрессионный анализ, а также расчет коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и оценка гипотез по критерию Стьюдента. Расчеты проводились с использованием пакета прикладных программ Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для различных групп социальной адаптации разработаны дифференцированные программы, направленные на снижение числа госпитализаций, включающие в себя разного рода психосоциальные интервенции, базирующиеся на характерных специфических особенностях данного контингента [6–8].

Основными задачами программ медико-социальной реабилитации компенсированных пациентов (компенсация в клиническом и социальном аспектах) являются удержание и стабилизация имеющихся навыков социального функционирования с неперменной реализацией следующих психосоциальных интервенций: психосоциальной реабилитации (психообразовательных программ для больных и их родственников), индивидуальной эмоциональной вовлеченности, психологического «эскортирования», индивидуальной и семейной психотерапии, профессиональных консультаций по социально-трудовым и финансово-экономическим вопросам.

Для определения реабилитационного потенциала адаптированных пациентов (выраженные клинические расстройства с удовлетворительной социальной компенсацией) особое внимание было уделено вовлечению их в лечебно-реабилитационный процесс и профилактике социальной дезадаптации. В этом случае программа включала формирование индивидуального мотивационного профиля вовлечения больного в лечебно-реабилитационный процесс, включение пациентов во всевозможные досуговые мероприятия, разработку рекомендаций по сохранению прежнего места работы (в т. ч. работа с «поддержкой»), а также по возможному трудоустройству и/или решению проблем, связанных с утратой трудоспособности.

В рамках исследования и коррекции социальных взаимоотношений в декомпенсированной группе больных (декомпенсация в клиническом и социальном аспектах) акценты были сделаны на профилактике клинических рецидивов и активизации навыков независимого проживания. В связи с этим разработка программ осуществлялась в следующих направлениях: формирование индивидуального мотивационного профиля вовлечения больного в лечебно-реабилитационный процесс, обучение навыкам независимого проживания с включением психообразовательных программ, формирование коммуникативных компетенций (упрощенного характера), психосоциальная реабилитация (психообразовательные программы для ближайших родственников), помощь в решении вопросов дееспособности, распределение в дома инвалидов.

Особенностью конфликтных больных (слабо выраженные клинические проявления (расстройства непсихотического регистра) и выраженная социальная декомпенсация) были мотивационно-личностные изменения в социально-трудовой сфере. В этой группе акцент сделан на активном управлении медико-социальной траекторией (научное обоснование, выбор и осуществление эффективных вариантов медико-социальной и лечебно-профилактической помощи), социальном коучинге после выписки из стационара, формировании коммуникативных компетенций, тренингах когнитивных умений и навыков, включении больных в досуговые мероприятия и трудовые процессы, расширении сферы общения и выработке более динамичной жизненной позиции, комплаентности, настроенности на психофармакотерапию и регулярные визиты к лечащему врачу-психиатру.

Таким образом, реализация программ медико-социальной реабилитации с учетом характерных особенностей пациентов позволит повысить качество жизни и поддерживать социальное благополучие, снизить число и длительность госпитализаций с помощью поддержания потенциального уровня трудоспособности и улучшения когнитивных навыков и способностей. Изменения в клинической картине и социальном уровне в выделенных группах социальной адаптации могут служить маркерами эффективности реализации медико-социальных реабилитационных программ, отсутствие которых сопровождается во многих случаях отказами от посещений

врачей амбулаторного звена психиатрической помощи, снижением комплаенса, сокращением длительности ремиссий, увеличением числа и длительности госпитализаций с неуклонным ухудшением показателей социальной адаптации и качества жизни больных параноидной шизофренией.

Психосоциальные интервенции и реабилитационные мероприятия для больных группы ПМ (адаптированная группа — 9, декомпенсированная — 26 человек) (табл. 1) сформулированы исходя из следующих предпосылок. У пациентов данной группы нарушения когнитивных функций могут быть рассмотрены, с одной стороны, как количественная функция дефицита (отсутствие или ограничение способностей), а с другой — как качественная функция искажения, что приводит к неадекватному социальному функционированию. Так, в фабуле бредового психоза может быть ошибочная интерпретация «искажение», в том числе и социальной составляющей, а в силу наличия гиперболизированной чувствительности к персекуторным проявлениям информационного поля формируются негативные жизненные трактовки, обусловленные причинами, лежащими вне зоны ответственности больного, и проявляющиеся в апато-абулических дефицитарных эксцессах.

Результаты проведенного исследования показали, что для больных группы ПМ может быть целесообразным проведение психосоциальных лечебно-реабилитационных интервенций в виде когнитивной ремедиации, позволяющей в рамках реабилитационной модели достичь значительных улучшений психосоциального статуса [9, 10].

Основная задача когнитивной ремедиации у таких пациентов — минимизация негативных реакций от возникших качественно-количественных когнитивных нарушений («искажение — дефицит») на результаты повседневного функционирования и мотивацию (в т. ч. самостоятельное обращение за психиатрической помощью), а также обобщение и распространение полученных знаний и навыков в привычной социальной среде.

Ввиду когнитивной разнородности течения шизофренического процесса и диффузного недостатка когнитивных функций лечебно-реабилитационные мероприятия когнитивной ремедиации для больных данной группы, находящихся в состоянии ремиссии, проводились в формате долгосрочной групповой (стратегической) программы поддержки, содержащей когнитивные задания и упражнения, в основу которых положен поддерживающий мотивационный социальный компонент. В случае необходимости у отдельных пациентов делался упор на итерационную проработку одного или нескольких компонентов когнитивных функций (внимание, скорость обработки слуховой и зрительной информации, зрительно-моторные навыки, различные варианты памяти (слухоречевая, зрительная) и т. п.), а также проводились упражнения для развития когнитивных, сопряженных с решением комплекса специфических бытовых задач.

Программа когнитивной ремедиации была реализована в срок от 3 до 8 месяцев. Занятия проводились в течение 1,5–2 часов 2–3 раза в неделю с поддерживающим психотерапевтическим групповым семинаром, целями которого являлись выявление сформированных стратегий, приобретенных больными в ходе выполнения когнитивных заданий, и анализ возможностей их практической интеграции в условия реального социума (формирование, фокусировка и подкрепление социальных когнитивных навыков).

Психосоциальные интервенции и реабилитационные мероприятия для больных группы НПМ, ассоциированных с другими психическими расстройствами, не связанными

с бредовой симптоматикой (адаптированная группа — 11, декомпенсированная группа — 27 человек) (см. табл. 1) разработаны исходя из нижеследующего. У таких пациентов объективные задачи психосоциальных интервенций — облегчение симптомов, обусловленных эмоционально-волевыми

и аффективными нарушениями, а также уменьшение частоты, длительности и тяжести депрессивных эпизодов. В данном случае наиболее эффективны социально-когнитивные методы когнитивно-поведенческой психотерапии, позволяющей изменить болезненные когнитивные схемы (когнитивный

Таблица 1. Обоснование эффективности реализации программ медико-социальной реабилитации больных параноидной шизофренией

Table 1. Justification of the medical and social rehabilitation programs for patients with paranoid schizophrenia

Группы социальной адаптации	Параноидные мотивы, ассоциированные с бредовым поведением	Небредовые психопатологические мотивы, ассоциированные с другими психическими расстройствами, не связанными с бредовой симптоматикой	Непсихопатологические мотивы, не ассоциированные с психопатологической симптоматикой
Компенсированная группа больных (компенсация в клиническом и социальном аспектах)	–	–	63,6 ± 3,1 (*PSP) 67,9 ± 5,2 (**PSP) t = 2,5, p > 0,95 92 ± 5 (*PANSS) 86 ± 6 (**PANSS) t = 2,74, p > 0,95 n ₁ = 15* n ₂ = 13**
Адаптированная группа больных (выраженные клинические расстройства с удовлетворительной социальной компенсацией)	52,6 ± 0,8 (*PSP) 54,2 ± 1,3 (**PSP) t = 2,66, p > 0,95 154 ± 4 (*PANSS) 152 ± 9 (**PANSS) t = 0,51, p = 0,65 n ₁ = 9* n ₂ = 7**	56,0 ± 1,4 (*PSP) 57,9 ± 2,3 (**PSP) t = 2,05, p > 0,95 113 ± 7 (*PANSS) 106 ± 6 (**PANSS) t = 2,28, p > 0,95 n ₁ = 11* n ₂ = 9**	–
Декомпенсированная группа больных (декомпенсация в клиническом и социальном аспектах)	27,6 ± 2,1 (*PSP) 28,9 ± 3,2 (**PSP) t = 1,59, p > 0,8 158 ± 8 (*PANSS) 156 ± 7 (**PANSS) t = 0,90, p = 0,75 n ₁ = 26* n ₂ = 22**	37,3 ± 2,3 (*PSP) 39,5 ± 2,9 (**PSP) t = 2,28, p > 0,95 121 ± 7 (*PANSS) 119 ± 4 (**PANSS) t = 1,23, p = 0,81 n ₁ = 27* n ₂ = 22**	–
Конфликтная группа больных (слабо выраженные клинические проявления (расстройства непсихотического регистра) и выраженная социальная декомпенсация)	–	–	42,3 ± 2,6 (*PSP) 45,2 ± 1,5 (**PSP) t = 2,9, p > 0,95 94 ± 7 (*PANSS) 88 ± 5 (**PANSS) t = 2,04, p > 0,95 n ₁ = 12* n ₂ = 7**
Психосоциальные интервенции	Когнитивная ремедиация	Когнитивно-поведенческая психотерапия	Тренинг социальных навыков

Примечание. Баллы по шкалам Personal and Social Performance Scale (PSP) и Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), $M \pm \delta$, где M — среднее значение, δ — среднеквадратическое отклонение, t — доверительный коэффициент; n — количество больных в группе; (*) — показатели до реализации программ, (**) — показатели после реализации программ.

Note. Personal and Social Performance Scale (PSP) and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), $M \pm \delta$, where M is mean value; δ is mean square deviation; t is confidence coefficient; n is the number of patients in the group; (*) shows data before program implementation; (**) shows data after program implementation.

компонент) — «ошибки мышления», интерпретативные схемы которых приводят к самостоятельному обращению за психиатрической помощью, в том числе не обусловленной клиническими показаниями (поведенческий компонент).

Кроме того, существующий дуализм и взаимное усиление проявлений эмоциональной сферы и когнитивных сценариев поведения предопределяют необходимость психотерапевтической коррекции когнитивных программ, что приводит к уменьшению выраженности аффективной составляющей. Поэтому ведущим механизмом когнитивно-поведенческой психотерапии является достижение ценностных когнитивных ориентаций (дифференцированности когнитивных компонентов) и развитие на данной основе продуктивных социальных навыков и процессов, несмотря на наличие аффективных переживаний.

Аффективные нарушения у больных группы НПМ (когнитивии депрессивных переживаний — идеи самоуничтожения (ущербности), самообвинения, нивелировка ретроспективных событий и прошлого опыта, негативные прогнозы будущих событий в причинно-следственных взаимосвязях) могут быть компенсированы посредством изменения автоматического депрессивного мышления больных, связанного с наличием когнитивных aberrаций и тревожно-фобических проявлений социальных интеракций при формировании мотивов, связанных с самостоятельным обращением за психиатрической помощью и последующей добровольной госпитализацией [11].

Психосоциальные интервенции и реабилитационные мероприятия для больных группы НМ, не ассоциированных с психопатологической симптоматикой (компенсированная группа — 15, конфликтная группа — 12 человек) сформированы с учетом явно выраженных нарушений в отношении с близкими и прочих социальных отношениях, а также беспокоящего агрессивного поведения.

Для улучшения социальных показателей в качестве психосоциальных интервенций возможно реализовать тренинг социальных навыков с целью повышения возможностей нормального усвоения информационных сведений от существенных социальных воздействий с последующим тождественным откликом в надлежащей обстановке привычного для больного социума. При этом затрагиваются когнитивные механизмы целеполагания, преобразования ролевого статуса и регулярных повторений с соответствующей позитивной поддержкой и положительной корригирующей обратной связью.

Программа тренинга социальных навыков была реализована в виде пошаговой стратегии освоения отдельных элементов отработки социальных навыков (социального научения), дискуссионных разборов поведенческих реакций на разноплановые события, ликвидации коммуникативной напряженности, стимулирования способностей вербального общения, невербального поведения и конструктивных межличностных интеракций. Кроме того, в процессе проведения занятий уделялось особое внимание вопросам рационального взаимодействия и гармонизации отношений с ближайшим социальным окружением (родственниками, медицинским персоналом), изменения социального статуса и организации жизненного пространства после прохождения стационарного лечения, структуре жизненных предпочтений и правил поведения.

Тренинг включал в себя 15–20 разноуровневых (информационный контент, индивидуальные коммуникации, поведенческие установки) двухчасовых занятий в группах

из 10–15 больных и проводился специалистами, имеющими подготовку в области психотерапии, в течение 3–6 месяцев.

Реализация мероприятий и процедур тренинга социальных навыков позволила добиться значимых улучшений в показателях персонального и социального функционирования по шкалам PSP, оценивающим отношения с близкими и прочие социальные отношения, беспокоящее и агрессивное поведение.

Медико-социальные и реабилитационные мероприятия в обстановке прогрессивной психотерапевтической среды позволили выявить группы пациентов с ПМ (ассоциированными с бредовым поведением), НПМ (ассоциированными с другими психическими расстройствами, не связанными с бредовой симптоматикой) и НМ (не ассоциированными с психопатологической симптоматикой) (см. табл. 1) и оценить медико-социальный прогноз развития в этих группах.

Статистический анализ реализации программ медико-социальной реабилитации установил, что в группе декомпенсированных больных с ПМ целевые установки психосоциальных воздействий, заключающиеся в активизации навыков независимого проживания и профилактики клинических рецидивов, достигнуты не были ($p < 0,95$). Конгруэнтные клиническому состоянию социальные компоненты способствовали наличию относительно ригидного ответа на психокоррекционные интервенции (некомплаентности, апато-булических проявлений, эмоциональной неустойчивости), что является относительно неблагоприятным фактором амбулаторного реабилитационного потенциала и медико-социального прогноза у больных данной группы.

Кроме того, не достигнуты статистически значимые клинические улучшения в области продуктивной, негативной и психопатологической симптоматики по шкале PANSS в целом по группе ПМ и в декомпенсированной группе НПМ. При этом в группе НМ зафиксированы статистически значимые улучшения как в клиническом (шкала PANSS, $p > 0,95$), так и в социальном (шкала PSP, $p > 0,95$) аспекте.

Клинически значимый ответ на проводимые мероприятия отсутствовал у декомпенсированных пациентов (в группе ПМ — по шкалам PANSS и PSP, в группе НПМ — по шкале PANSS).

Проведенные клинические исследования патопсихологических предикторов мотивов самостоятельного обращения за психиатрической помощью больных параноидной шизофренией и эффективности реализации лечебно-реабилитационных психосоциальных воздействий позволили сформировать четкие критерии их госпитализации (табл. 2). Обязательной госпитализации подлежат пациенты адаптированной и декомпенсированной групп, у которых фабула продуктивной симптоматики сопряжена с наличием ПМ, и лица из декомпенсированной группы с НПМ (см. табл. 2).

При этом для больных адаптированной группы с НПМ и компенсированной и конфликтной групп с НМ, у которых высока эффективность лечебно-реабилитационных психосоциальных интервенций, госпитализация является клинически необоснованной, а следовательно, они могут проходить амбулаторное психиатрическое лечение.

Проведенное исследование позволило сравнить показатели эффективности медико-социальных интервенций в группах лиц с параноидной шизофренией, самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью, в ходе ретроградного и антероградного наблюдения в течение 3 лет (табл. 3). Частота психотических приступов в группе ПМ существенно не изменилась при достаточно значимом

Таблица 2. Критерии госпитализации больных параноидной психозом, самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью
Table 2. Hospitalisation criteria for patients with paranoid schizophrenia seeking psychiatric support

Группа социальной адаптации	Параноидные мотивы	Небредовые психопатологические мотивы	Непсихопатологические мотивы	АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
Компенсированная группа	–	–	PANSS < 152 71 < PSP < 100	
Адаптированная группа	152 < PANSS < 210 71 < PSP < 100	152 < PANSS < 210 71 < PSP < 100		
Декомпенсированная группа	152 < PANSS < 210 1 < PSP < 70	152 < PANSS < 210 1 < PSP < 70		
Конфликтная группа	↓	↓	PANSS < 152 1 < PSP < 70	
СТАЦИОНАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ				

Таблица 3. Основные показатели эффективности реализации медико-социальных интервенций в группах больных параноидной психозом, самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью
Table 3. Key indicators of efficiency of medical and social rehabilitation interventions in groups of patients with paranoid schizophrenia seeking psychiatric support

Клинико-социальный показатель	Параноидные мотивы (когнитивная ремедиация)		Небредовые психопатологические мотивы (когнитивно-поведенческая психотерапия)		Непсихопатологические мотивы (тренинг социальных навыков)	
	до (n = 35)	после (n = 29)	до (n = 38)	после (n = 31)	до (n = 27)	после (n = 20)
Частота психотических приступов в год	3,1 ± 0,5	3,3 ± 0,4	1,9 ± 0,3	1,7 ± 0,4	1,2 ± 0,12	1,1 ± 0,11
Число самостоятельных обращений за медицинской помощью в год	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,2	0,8 ± 0,06	0,75 ± 0,1
Длительность госпитализаций, койко-дней год	115 ± 8	110 ± 12	72 ± 9	67 ± 6	38 ± 4	34 ± 6
Длительность амбулаторного лечения, число дней в году	86 ± 6	91 ± 13	53 ± 4	59 ± 9	42 ± 8	48 ± 6
Длительность ремиссии, годы	0,39 ± 0,07	0,41 ± 0,09	0,62 ± 0,25	0,73 ± 0,19	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,2
Степень выраженности психопатологической симптоматики по Positive and Negative Syndrome Scale, баллы	156 ± 6	153 ± 8	115 ± 8	111 ± 9	91 ± 4	87 ± 6
Степень выраженности депрессивных расстройств по Calgary Depression Scale for Schizophrenia, баллы	6,1 ± 0,9	5,7 ± 0,7	10,2 ± 1,4	9,0 ± 1,6	7,3 ± 0,8	6,6 ± 0,9
Оценка персонального и социального функционирования по Personal and Social Performance Scale, баллы	34,0 ± 1,4	35,1 ± 2,2	42,7 ± 1,8	44,8 ± 3,6	54,5 ± 4,8	60,0 ± 6,6

Примечания.

1. Ретроградный и антероградный периоды исследования составляют 3 года; приведен расчет средних значений ± стандартные отклонения.
2. Цветом выделены статистически значимые различия: доверительный коэффициент $t > 2$, доверительная вероятность $p > 0,95$.

Notes.

1. Retrograde and anterograde periods of the study last for 3 years; mean values ± standard deviations are given.
2. Highlighted are statistically significant differences: confidence coefficient $t > 2$, confidence coefficient $p > 0.95$.

снижении количества самостоятельных обращений за психиатрической помощью — с $1,6 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,3$ ($t > 2$, $p > 0,95$).

В группе НПМ уменьшились и частота психотических приступов, и число самостоятельных обращений (в обоих случаях $t > 2$, $p > 0,95$).

В то же время в группе НМ достичь статистически значимого снижения количества самостоятельных обращений за психиатрической помощью при наблюдаемом существенном уменьшении частоты психотических приступов ($t > 2$, $p > 0,95$) не удалось.

Значительно уменьшилась длительность госпитализаций в группах НПМ и НМ (с 72 ± 9 до 67 ± 6 и с 38 ± 4 до 34 ± 6 койко-дней ($t > 2$, $p > 0,95$) соответственно) при одновременном возрастании количества дней амбулаторного лечения — с 53 ± 4 до 59 ± 9 и с 42 ± 8 до 48 ± 6 ($t > 2$, $p > 0,95$) соответственно. При этом длительность ремиссии увеличилась только в группе НПМ — с $0,62 \pm 0,25$ до $0,73 \pm 0,19$ года ($t > 2$, $p > 0,95$).

Клинически степень выраженности аффективной (депрессивной) симптоматики по шкале Calgary Depression Scale for Schizophrenia снизилась в группах НПМ и НМ (с $10,2 \pm 1,4$ до $9,0 \pm 1,6$ балла и с $7,3 \pm 0,8$ до $6,6 \pm 0,9$ балла ($t > 2$, $p > 0,95$) соответственно), а выраженность психопатологических симптомов по шкале PANSS значимо уменьшилась лишь в группе НМ — с 91 ± 4 до 87 ± 6 баллов ($t > 2$, $p > 0,95$).

Доля больных, добровольно обратившихся за стационарной психиатрической помощью и при этом не требующих госпитализации, составила 38% от исследуемой выборки: 11% из адаптированной группы с НПМ, 15% из компенсированной группы и 12% из конфликтной группы с НМ.

Проецируя полученные результаты на общую совокупность добровольно госпитализированных больных в ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», получаем, что количество добровольно госпитализированных в год составляет ≈ 1500 человек (40,5% от 3700 госпитализированных), среди них ≈ 570 госпитализаций не обусловлены клиническими показаниями.

С учетом альтернативных издержек на адекватные стационарозамещающие формы помощи и систему психосоциальной работы для данной когорты больных, стоимости 1 койко-дня и среднего времени, проведенного в стационаре, возможно рассчитать экономическое бремя по больнице в целом от случаев добровольной госпитализации, не обусловленных клиническими показаниями, у больных параноидной шизофренией. Проведенные исследования еще раз подтверждают мнение отечественных ученых о том, что треть госпитализаций больных шизофренией [12] (в нашем исследовании параноидной шизофрении — 38%) можно предотвратить благодаря развитию и модернизации амбулаторного звена социально-психиатрической помощи, а затраты на амбулаторное лечение и социальную работу практически втрое меньше, чем на госпитализацию.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гончаренко С.Н. — сбор первичного материала, статистическая обработка материалов исследования, написание и утверждение текста статьи; Шмилович А.А. — проверка критически важного содержания, организация и проведение исследования, коррекция текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Goncharenko, S.N. — primary material collection, research materials statistical processing, writing and approval of the article's text; Shmilovich, A.A. — critical content verification, the study organization and conduct, the manuscript text correction.

Поскольку структура контингента психиатрических клиник, в которой доля «оседающих» (с длительностью более года) пациентов остается относительно постоянной (каждая пятая койка) при неизменно возрастающей доле «условно стационарных» больных, которые могли бы получать необходимое лечение амбулаторно или в дневных стационарах, весьма актуальны и значимы исследования, посвященные выявлению пациентов, для которых возможен перенос оказания психиатрической помощи из стационарной во внебольничную среду (в условия привычного для больного социума).

При 570 госпитализациях, не обусловленных клиническими показаниями, стоимость пребывания в стационаре составляет от 3000 до 5000 руб. в сутки при средней продолжительности госпитализации около 70 дней. Таким образом, больница в год могла бы экономить от 90 до 150 млн руб., поскольку стоимость стационарного лечения в среднем в 4 раза выше таковой амбулаторной курации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе полученных нами результатов возможно сформулировать направления преобразований в условиях новой модели психиатрической помощи: трансформация собственного клинического мировоззрения врача-психиатра, организационные перемены в оказании стационарной и амбулаторной психиатрической помощи, пересмотр психофармакологической парадигмы. Необходимо эффективное взаимодополнение терапевтического (физиологически ориентированного) и социально-гуманитарного подходов (врач — устранитель психоза → врач — восстановитель личностного и социального функционирования).

Главные клиничко-социальные аспекты совершенствования медицинской помощи пациентам с параноидной шизофренией при этом следующие:

- достижение единства основных направлений оказания медикаментозной психиатрической помощи и социальной реабилитации, а не ликвидация психиатрической симптоматики «любым путем»;
- индивидуальный, а не стандартизированный подход к медикаментозной терапии;
- обязательное активное психотерапевтическое и психообразовательное сопровождение назначений лекарственных препаратов со стремлением к максимальному комплаенсу;
- стремление избегать нейролептических «ударов» и лечебной полипрагмазии;
- титрование дозы психофармакологических препаратов «снизу вверх» (от переносимости к эффективности), а также всестороннее использование современных пролонгированных форм, позволяющих стабилизировать плазменные концентрации, максимально уменьшить прием стигматизирующих ежедневных лекарств, минимизировать побочные эффекты, углубить и продлить длительность ремиссии.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, пациенты или их законные представители подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, patients or their legal representatives signed an informed consent to participate in the study.

Об авторах / About the authors

Гончаренко Сергей Николаевич / Goncharenko, S.N. — ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3867-3271. <https://orcid.org/0000-0002-9997-9858>. E-mail: g_sn@bk.ru

Шмилович Андрей Аркадьевич / Shmilovich, A.A. — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 6453-3714. <https://orcid.org/0000-0002-1060-5076>. E-mail: shmilovich@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fusar-Poli P., Estradé A., Stanghellini G., Venables J. et al. The lived experience of psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. *World Psychiatry*. 2022;21(2):168–88. DOI: 10.1002/wps.20959
2. Ritunano R., Kleinman J., Whyte Oshodi D., Michail M. et al. Subjective experience and meaning of delusions in psychosis: a systematic review and qualitative evidence synthesis. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(6):458–76. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00104-3
3. Best M.W., Law H., Pyle M., Morrison A.P. Relationships between psychiatric symptoms, functioning and personal recovery in psychosis. *Schizophr. Res.* 2020;223:112–18. DOI: 10.1016/j.schres.2020.06.026
4. Susanti H., James K., Utomo B., Keliat B.A. et al. Exploring the potential use of patient and public involvement to strengthen Indonesian mental health care for people with psychosis: a qualitative exploration of the views of service users and carers. *Health Expect.* 2020;23(2):377–87. DOI: 10.1111/hex.13007
5. Шашкова Н.Г., Семёнова Н.Д. Больные шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с отказами от наблюдения и лечения в амбулаторной практике. Социальная и клиническая психиатрия. 2019;29(1):24–31. Shashkova N.G., Semenova N.D. The patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorder that refuse outpatient guidance and treatment. *Social and Clinical Psychiatry*. 2019;29(1):24–31. (in Russian)
6. Semenova N. Schizophrenia research involving mental health service users: from subjects to partners. In: *The 8th European Conference on Schizophrenia Research (ECSR)*. ECSR 2021. Virtual. 23–25 September 2021.
7. Prokhorova Zh., Polyakov V., Rychkova L. Art therapy for treating anxiety in adolescents with psychosomatic diseases. *Int. J. Biomed.* 2020;10(4):453–6. DOI: 10.21103/Article10(4)_0A24
8. Пастух И.А., Феоктистова Е.В., Протопопова М.А., Сирош Д.С. Психологические особенности больных коморбидными рекуррентным аффективным и паническим расстройством. *Сибирский психологический журнал*. 2021;80:128–45. Pastukh I.A., Feoktistova E.V., Protopopova M.A., Sirosh D.S. Psychological features of patients with comorbid recurrent affective and panic disorder. *Siberian Journal of Psychology*. 2021;80:128–45. (in Russian). DOI: 10.17223/17267080/80/7
9. Щелкова О.Ю., Исурина Г.Л., Усманова Е.Б., Яковлева М.В. и др. Совладание со стрессом болезни и качество жизни пациентов, перенесших операцию в связи с опухолевым поражением позвоночника. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021;1:97–106. Shchelkova O.Yu., Isurina G.L., Usmanova E.B., Iakovleva M.V. et al. Disease-related stress coping and quality of life in patients with surgically treated spinal tumors. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2021;1:97–106. (in Russian). DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-1-97-106
10. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., ред. Практикум по психосоциальному лечению и психосоциальной реабилитации психически больных. М.: МЕДПРАКТИКА_М; 2007. 180 с. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., eds. *Case study in psychosocial treatment and psychosocial rehabilitation of mentally ill people*. М.: МЕДПРАКТИКА_М; 2007. 180 p. (in Russian)
11. Семёнова Н.Д., Кузьменко А.Ю., Костюк Г.П. Психообразование: проблемы и направление исследований. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2016;4:3–11. Semenova N.D., Kuzmenko A.Yu., Kostyuk G.P. Psychoeducation: issues and directions for research. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016;4:3–11. (in Russian)
12. Ляшкова С.В., Ташлыков В.А., Семёнова Н.В. Подходы к определению и типологии мишеней психотерапии в контексте задач совершенствования индивидуальных программ психотерапии. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2017;1:89–98. Lyashkovskaya S.V., Tashlykov V.A., Semenova N.V. Approaches to the definition and typology of targets of psychotherapy in the context of the tasks of improvement of individual programs of psychotherapy. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2017;1:89–98. (in Russian) 

Поступила / Received: 24.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 19.08.2024

Особенности формирования синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников среднего звена в период пандемии коронавируса

А.В. Мелентьев¹✉, И.В. Лапко¹, С.А. Бабанов², Н.А. Острякова², Л.А. Стрижаков^{3, 4}, Н.Е. Лаврентьева², М.В. Лысова²

¹ ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; Россия, г. Мытищи

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Самара

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявление особенностей психоэмоционального состояния у медицинских сестер (МС) многопрофильной клиники, COVID-стационара и амбулаторно-поликлинического учреждения в период неблагоприятной эпидемиологической обстановки по коронавирусной инфекции.

Дизайн. Проспективное когортное исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. В 2020–2021 гг. проведено исследование психоэмоционального состояния среднего медицинского персонала, работающего в медицинских учреждениях г. Самара. Все обследуемые были разделены на группы согласно их месту работы: в 1-ю группу вошли МС, работающие в COVID-стационарах (n = 39), 2-я группа представлена МС, которые трудились в многопрофильной клинике (n = 41), 3-я группа состояла из МС, выполняющих свои профессиональные обязанности в амбулаторно-поликлиническом учреждении (n = 39), в 4-ю группу (контрольную) вошли люди, не связанные с медициной, в основном экономических и технических специальностей (n = 160). Анализ психоэмоционального состояния проводился на основании результатов опросника Maslach Burnout, разработанного для оценки и выявления состояния и степени сформированности фаз эмоционального выгорания.

Результаты. Показатели эмоционального выгорания у МС, работающих в COVID-госпитале и в поликлинике, были значимо выше, чем в контрольной группе, а также в группе МС многопрофильной клиники. Крайне высокий уровень эмоционального выгорания наблюдался только у МС, работающих в «красной зоне», также у них чаще встречался высокий уровень эмоционального выгорания, чем в других группах. В условиях поликлиники у МС степень эмоционального выгорания также была значительно выше, чем в многопрофильном стационаре.

Заключение. Усиление стресса и наличие признаков профессионального выгорания в первую очередь отмечается при работе среднего медицинского персонала в COVID-стационаре, в несколько меньшей степени — у работающих в амбулаторно-поликлиническом учреждении, еще меньше им подвержены МС многопрофильной клиники. Полученные данные подтверждают целесообразность продолжения научных исследований психоэмоционального состояния среднего медицинского персонала в периоды неблагоприятной эпидемиологической обстановки для своевременного проведения профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья данной категории медицинских работников.

Ключевые слова: стресс, эмоциональное выгорание, медицинский персонал, медицинская сестра, COVID-19.

Для цитирования: Мелентьев А.В., Лапко И.В., Бабанов С.А., Острякова Н.А., Стрижаков Л.А., Лаврентьева Н.Е., Лысова М.В. Особенности формирования синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников в период пандемии коронавируса. Доктор.Ру. 2024;23(7):71–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-71-75

Features of the Formation of Emotional Burnout Syndrome in Middle-Level Medical Workers during the Coronavirus Pandemic

A.V. Melentev¹✉, I.V. Lapko¹, S.A. Babanov², N.A. Ostryakova², L.A. Strizhakov^{3, 4}, N.E. Lavrentyeva², M.V. Lysova²

¹ Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman; Mytishchi, Russian Federation

² Samara State Medical University; Samara, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

⁴ Izmerov Research Institute of Occupational Health; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Identification of the features of the psycho-emotional state of nurses of a multidisciplinary clinic, COVID hospital and outpatient clinic during an unfavorable epidemiological situation of coronavirus infection.

Design. A prospective cohort study in parallel groups.

✉ Мелентьев Андрей Владимирович / Melentev, A.V. — E-mail: melentev.av@fncg.ru

Materials and methods. In 2020–2021, a study was conducted on the psychoemotional state of nursing staff working in medical institutions in Samara. All the subjects were divided into groups according to their place of work: the 1st group included nurses working in COVID hospitals ($n = 39$), the 2nd group represented nurses who worked in a multidisciplinary clinic ($n = 41$), the 3rd group consisted of nurses performing their professional duties in an outpatient clinic ($n = 39$), the 4th group (control) included people not related to medicine, mainly economic and technical specialties ($n = 160$). The analysis of the psycho-emotional state was carried out on the basis of the results of the Maslach Burnout questionnaire, designed to assess and identify the state and degree of formation of phases of emotional burnout.

Results. The indicators of emotional burnout in nurses working in the COVID hospital and in the polyclinic were significantly higher than in the control group, as well as in the nurses group of the multidisciplinary clinic. An extremely high level of emotional burnout was observed only in nurses working in the “red zone”, and they also more often had a high level of emotional burnout than in other groups. In the conditions of a polyclinic, the degree of emotional burnout in nurses was also significantly higher than in a multidisciplinary hospital.

Conclusion. Increased stress and the presence of signs of professional burnout are primarily noted when nursing staff work in a COVID hospital, to a somewhat lesser extent — in those working in an outpatient clinic, and nurses of a multidisciplinary clinic are even less susceptible to them. The data obtained confirm the expediency of continuing scientific research on the psychoemotional state of nursing staff during periods of unfavorable epidemiological conditions for timely preventive measures aimed at preserving the health of this category of medical workers.

Keywords: stress, emotional burnout, medical staff, nurse, COVID-19.

For citation: Melentev A.V., Lapko I.V., Babanov S.A., Ostryakova N.A., Strizhakov L.A., Lavrentyeva N.E., Lysova M.V. Features of the formation of emotional burnout syndrome in middle-level medical workers during the coronavirus pandemic. Doctor.Ru. 2024;23(7):71–75. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-71-75

ВВЕДЕНИЕ

Последствия коронавирусной инфекции до сих пор сказываются на рабочем процессе медицинских сотрудников стационарных и амбулаторных учреждений здравоохранения не только в России, но и в других странах [1–4]. Медицинские сестры (МС) лечебных учреждений, одни из самых уязвимых сотрудников системы здравоохранения, столкнулись с повышенной психологической и физической нагрузкой [5–8]. В данной ситуации средний медицинский персонал страдал от психологической напряженности как от одного из факторов профессионального выгорания, что проявилось высоким уровнем психологической нагрузки и опасности инфекционного заражения, и в этот момент МС выпала обязанность оказывать медицинскую помощь в условиях более продолжительного контакта с инфицированными пациентами [9–13].

Низкая мотивация в работе и снижение трудовой эффективности (проявления эмоционального выгорания) у МС влекут за собой повышенные риск профессиональной ошибки и вероятность отрицательного прогноза у пациентов [14–17].

Различные аспекты лечения и ухода за больными всегда связаны с работой МС, своевременное и правильное выполнение врачебных назначений, обследование и наблюдение за пациентами всегда являлись первостепенной составляющей правильного лечения. А повышенный уровень ответственности за свою работу в период вспышек опасных инфекций стал определенно важной составляющей в процессе трудовой деятельности МС [18–21].

Не каждый специалист способен правильно адаптироваться к повышенным требованиям в экстренных ситуациях, связанных с риском заражения опасной инфекцией, выбор адаптивных стратегий для психологической адаптации к стрессовым условиям труда тесно связан с развитием эмоционального выгорания [22–29].

Цель исследования — выявление особенностей психоэмоционального состояния медицинских сотрудников среднего звена многопрофильной клиники, COVID-стационара и амбулаторно-поликлинического учреждения в период пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научная работа проведена в 2020–2021 гг. на базах медицинских учреждений Самарского региона. Все участники распределены на четыре группы в зависимости от профессиональной деятельности: 1-ю группу составили МС, работающие в COVID-госпитале, «в красной зоне» ($n = 39$); 2-я группа состояла из МС, которые трудились в многопрофильной

клинике ($n = 41$); в 3-ю группу входили МС, осуществляющие поликлиническую работу ($n = 39$); 4-я группа (контрольная) состояла из людей, не связанных с медицинской деятельностью, в основном представителей инженерно-технических и экономических профессий ($n = 160$).

В работе использован опросник Maslach Burnout, разработанный американскими психологами С. Maslach и S.E. Jackson, адаптированный Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой, он позволяет информативно оценить и выявлять состояние и степень сформированности фаз эмоционального выгорания. Данный опросник включает в себя 22 вопроса, которые определяют проявление чувств и переживаний, связанных с работой, и по ним возможно провести анализ значений таких шкал, как «редукция профессиональных достижений», «эмоциональное истощение» и «деперсонализация».

Для статистического анализа полученного материала применялся статистический пакет Statistica 10 фирмы StatSoft (USA). Для характеристики величин с нормальным распределением (по критерию Шапиро — Уилка) использовали средние значения (M) и стандартные ошибки ($\pm SE$). Статистическую значимость различий в признаках между группами оценивали непараметрическими методами — с помощью U-критерия Манна — Уитни и теста Вальда — Вольфовица.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Итоговые результаты анкетирования МС за изучаемый период представлены в *таблице 1*.

Показатель «эмоциональное истощение» существенно возрастал в группе МС, работающих в «красной зоне» и в поликлинике ($p \leq 0,001$ в обоих случаях) по сравнению с таковым в контрольной группе, что характеризовало первую стадию эмоционального выгорания, проявляющуюся усталостью, ухудшением эмоционального фона и нарушением сна. Данный показатель был значительно выше у МС, работающих в «красной зоне», чем в многопрофильной клинике ($p \leq 0,001$) и в поликлинике ($p = 0,03$).

Показатель «деперсонализация» в группах МС, работающих в «красной зоне» ($p \leq 0,001$) и в поликлинике ($p \leq 0,001$), оказался также значимо выше, чем у лиц контрольной группы. На этой стадии работник становится безразличным к выполнению своих должностных обязанностей, более конфликтным и раздражительным. Значимые различия по данному параметру между МС многопрофильной клиники и участниками контрольной группы не выявлены ($p = 0,051$).

Показатель «деперсонализация» был значимо выше у МС, работающих в «красной зоне», чем в многопрофильной

Таблица 1. Показатели эмоционального выгорания у медсестер, баллы
Table 1. Burnout indicators in nurses, points

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа (контрольная)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Эмоциональное истощение	23,16 ± 1,09 p ₁₋₄ ≤ 0,001	15,90 ± 0,69 p ₂₋₄ = 0,212	19,17 ± 1,02 p ₃₋₄ ≤ 0,001	13,47 ± 0,69	≤ 0,001	0,030	0,031
Деперсонализация	13,03 ± 0,77 p ₁₋₄ ≤ 0,001	9,61 ± 0,53 p ₂₋₄ = 0,051	10,97 ± 0,63 p ₃₋₄ ≤ 0,001	7,66 ± 0,47	0,002	0,121	0,283
Редукция личных достижений	34,52 ± 2,15 p ₁₋₄ ≤ 0,001	26,26 ± 1,19 p ₂₋₄ = 1,000	29,03 ± 1,91 p ₃₋₄ = 0,043	24,56 ± 0,83	≤ 0,001	0,320	0,024
Индекс психического выгорания	59,72 ± 3,81 p ₁₋₄ ≤ 0,001	38,26 ± 2,26 p ₂₋₄ = 0,939	49,10 ± 3,28 p ₃₋₄ ≤ 0,001	34,51 ± 1,68	≤ 0,001	0,112	0,026
Интегральный индекс выгорания	0,46 ± 0,03 p ₁₋₄ ≤ 0,001	0,30 ± 0,02 p ₂₋₄ = 0,831	0,38 ± 0,03 p ₃₋₄ ≤ 0,001	0,26 ± 0,01	≤ 0,001	0,121	0,032

клинике ($p = 0,002$), при этом статистически значимые различия между МС, работающими в «красной зоне» и в поликлинике, отсутствовали ($p = 0,121$), что свидетельствует о схожем психоэмоциональном состоянии при работе в данных лечебных учреждениях.

Значимое увеличение показателя «редукция личных достижений», по данным анкетирования, определялось также в группе МС, находящихся в «красной зоне» ($p \leq 0,001$), и в меньшей степени у МС, работающих в поликлинике ($p = 0,043$), при сравнении с данными контрольной группы. Повышенные его значения говорят о сниженной самооценке, ухудшении мотивации к работе, появлении безразличия к пациентам.

Схожая картина наблюдалась и при оценке индекса психического выгорания, который был существенно больше у МС, работающих в «красной зоне» ($p \leq 0,001$) и в поликлинике ($p \leq 0,001$), чем в контрольной группе. Данный показатель свидетельствует о накопленном пессимизме сотрудника, проявляющемся продолжительным спадом активности и формированием через некоторое время поздней стадии эмоционального выгорания.

Индекс психического выгорания оказался значимо выше у МС, работающих в «красной зоне» и в поликлинике, чем в многопрофильном стационаре ($p \leq 0,001$ и $p = 0,026$ соответственно).

Последний параметр, по результатам данного анкетирования, — интегральный индекс выгорания — показывает общий уровень профессионального выгорания сотрудника. Он также был увеличен в группе МС, работающих в «красной зоне» и в поликлинике ($p \leq 0,001$ в обоих случаях), по сравнению с таковым в контрольной группе. Интегральный индекс выгорания у МС, работающих в «красной зоне» и в поликлинике, оказался больше, чем в многопрофильном стационаре ($p \leq 0,001$ и $p = 0,032$ соответственно).

Следующий этап работы — анализ частоты разных уровней эмоционального выгорания у обследованных сотрудников по методике Maslach Burnout (табл. 2).

Крайне высокий уровень выгорания определен только у МС «красной зоны». И высокий уровень выгорания существенно чаще встречался у МС, работающих в «красной зоне», чем во 2-й и 3-й группах.

В целом результаты анкетирования продемонстрировали преобладание среднего и низкого уровней выгорания у МС многопрофильного стационара, тогда как в условиях поликлиники у МС степень эмоционального выгорания была значительно выше, что свидетельствует о наибольшей эмо-

Таблица 2. Частота разных уровней эмоционального выгорания у медсестер, n (%)
Table 2. Incidence of various levels of burnout in nurses, n (%)

Уровень выгорания	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 41)	3-я группа (n = 39)	4-я группа (контрольная) (n = 160)
Крайне низкий	0	4 (9,8)	0	59 (36,9)
Низкий	11 (28,2)	24 (58,5)	17 (43,6)	72 (45,0)
Средний	16 (41,1)	9 (21,9)	16 (41,1)	24 (15,0)
Высокий	8 (20,5)	4 (9,8)	6 (15,3)	5 (3,1)
Крайне высокий	4 (10,2)	0	0	0

циональной и нервно-психической нагрузке, увеличению напряженности работы в период неблагоприятной эпидемиологической обстановки по коронавирусной инфекции.

Исследуемые показатели оказались меньше у МС многопрофильной клиники, оказывающей медицинскую помощь неинфицированным пациентам по своему главному медицинскому профилю, тогда как основной поток больных с коронавирусной инфекцией был направлен в учреждения поликлинического профиля и специализированные COVID-госпитали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование, основанное на данных тестирования Maslach Burnout, показало, что у МС COVID-госпиталей и амбулаторно-поликлинического звена значимо возрастали параметры профессионального выгорания: эмоциональное истощение, деперсонализация, индекс психического выгорания, интегральный индекс психического выгорания. Высокий уровень профессионального выгорания чаще наблюдался у МС COVID-госпиталей и поликлиник. Эти данные могут указывать на то, что пандемия, несомненно, оказала огромное влияние на привычный ритм работы МС, усилила эмоциональную нагрузку, стресс, вызванные увеличением как инфекционной опасности, так и ответственности за жизнь пациентов.

Целесообразно использовать опросник Maslach Burnout для анкетирования по поводу профессионального выгорания. Меры своевременной психоэмоциональной разгрузки, современные психотерапевтические методики, методы коррекции режима труда и отдыха также нуждаются в дальнейшем совершенствовании в виде конкретных рекомендаций и протоколов. Все это диктует необходимость продолжения изучения особенностей ранних проявлений эмоционального выгорания для своевременного проведения корректирующих, восстановительных и профилактических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности внесения дополнений в Приказ Минтруда России от 24.01.2014 г. № 33н. «Об утверждении Методики проведения специальной оценки условий труда, Классификатора вредных и (или) опасных производственных факторов, формы отчета о проведении специальной оценки условий труда

и инструкции по ее заполнению» с учетом показателей оценки напряженности трудового процесса, таких как рабочее время (посменная работа, нормированность рабочего дня), эмоциональный стресс (степень риска для жизни), ответственность за результат собственной деятельности и за безопасность окружающих, вероятность ошибки и проявление конфликтных ситуаций.

При выявлении симптомов эмоционального выгорания у МС COVID-госпиталей, многопрофильных стационаров и амбулаторно-поликлинического звена необходимо использовать программы профессиональной адаптации, индивидуальные консультации психолога, музыка-, арт-терапию, физиотерапию — массаж, рефлексотерапию, электросон, ароматерапию, релаксационные упражнения. Высокий и крайне высокий уровни диагностированного эмоционального выгорания требуют временного отстранения от работы и рассмотрения вопроса о назначении санаторно-курортного лечения.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Бабанов С.А., Острякова Н.А., Мелентьев А.В. — разработка концепции исследования, написание статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лапко И.В., Стрижаков Л.А., Лаврентьева Н.Е., Лысова М.В. — разработка концепции исследования, написание статьи, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Babanov, S.A., Ostryakova, N.A., Melentev, A.V. — development of the research concept, writing an article, checking critical content, approving a manuscript for publication; Lapko, I.V., Strizhakov, L.A., Lavrentyeva, N.E., Lysova, M.V. — development of the research concept, writing an article, approving a manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Этический комитет и информированное согласие / Ethics committee and informed consent

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России 23.11.2021 г. Каждый участник подписал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee of the Samara State Medical University on 11.23.2021. Each participant signed an informed voluntary written consent to participate in the study.

Финансирование / Funding source

Исследование проведено в рамках комплексной темы кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора В.В. Косарева ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России «Системный подход к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию воздействия на состояние здоровья работающих производственных факторов малой интенсивности» (номер государственного учета АААА-А18-118122190069-6, дата постановления на учет — 21.12.2018 г.).

The study was conducted within the framework of the complex topic of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after the Honored Scientist of the Russian Federation Professor V.V. Kosarev of the Samara State Medical University "A systematic approach to early diagnosis, prevention and prediction of the impact of low-intensity industrial factors on the health of workers" (state registration number АААА18-118122190069-6, registration date — 12.21.2018).

Об авторах / About the authors

Мелентьев Андрей Владимирович / Melentev, A.V. — к. м. н, ведущий научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. eLIBRARY.RU SPIN: 7868-8975. <https://orcid.org/0000-0002-1074-0841>. E-mail: melentev.av@fncg.ru

Лапко Инна Владимировна / Lapko, I.V. — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. eLIBRARY.RU SPIN: 4640-9396. <http://orcid.org/0000-0001-8468-6166>. E-mail: innakryl78@rambler.ru

Бабанов Сергей Анатольевич / Babanov, S.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8806-5776. <https://orcid.org/0000-0002-1667-737X>. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Острякова Наталья Александровна / Ostryakova, N.A. — аспирант кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3268-0608. <https://orcid.org/0000-0001-5459-691X>. E-mail: kosm-90@mail.ru

Стрижаков Леонид Александрович / Strizhakov, L.A. — профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «НИИ МТ им. Н.Ф. Измерова», д. м. н., профессор. <https://orcid.org/0000-0002-2291-6453>. SPIN-код: 3539-7327. E-mail: strizhakov76@mail.ru

Лаврентьева Наталья Евгеньевна / Lavrentyeva, N.E. — к. м. н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8493-0166. <https://orcid.org/0000-0002-7571-0328>. E-mail: lavrenteva.natalia@yandex.ru

Лысова Маргарита Валериановна / Lysova, M.V. — аспирант кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0007-7378-0852>. E-mail: margol79@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Sun N., Shi S., Jiao D., You Y. et al. A qualitative study on the psychological experience of caregivers of COVID-19 patients. *Am. J. Infect. Control.* 2020;48(6):592–8. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.03.018
- Alsubaie S., Hani Temsah M., Al-Eyadhy A.A., Gossady I. et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus epidemic impact on healthcare workers' risk perceptions, work and personal lives. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2019;13(10):920–6. DOI: 10.3855/jidc.11753
- Sulkowski L. COVID-19 pandemic; recession, virtual revolution leading to de-globalization? *J. Intercultur. Manag.* 2020;12:1–11. DOI: 10.2478/joim-2020-0029
- Петриков С.С., Холмогорова А.Б., Суроегина А.Ю., Микита О.Ю. и др. Профессиональное выгорание, симптомы эмоционального неблагополучия и дистресса у медицинских работников во время эпидемии COVID-19. Консультативная психология и психотерапия. 2020;28(2):8–45. Petrikov S.S., Kholmogorova A.B., Suroegina A.Yu., Mikita O.Yu. et al. Professional burnout, symptoms of emotional disorders and distress among healthcare professionals during the COVID-19 epidemic. *Counseling Psychology and Psychotherapy.* 2020;28(2):8–45. (in Russian). DOI: 10.17759/cpp.2020280202
- Мелентьев А.В., Бабанов С.А., Острыкова Н.А., Агаркова А.С. Пандемия новой коронавирусной инфекции и эмоциональное выгорание медицинских работников. Гигиена и санитария. 2022;101(8):935–9. Melentev A.V., Babanov S.A., Ostryakova N.A., Agarkova A.S. Novel coronavirus pandemic and burnout of healthcare workers. *Hygiene and Sanitation.* 2022;101(8):935–9. (in Russian). DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-8-935-939
- Lai J., Ma S., Wang Y., Cai Z. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(3):e203976. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
- Vinnikov D., Kapanova Z., Romanova Z., Romanova Z., Krugovykh I. et al. Occupational burn-out, fatigue and stress in professional rescuers: a cross-sectional study in Kazakhstan. *BMJ Open.* 2022;12(6):e057935. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057935
- Vinnikov D., Romanova Z., Kapanova G., Raushanova A. et al. Testosterone and occupational burnout in professional male firefighters. *BMC Public Health.* 2021;21:397. DOI: 10.1186/s12889-021-10446-z
- Фроленкова Е.И., Саковская Л.В. Синдром профессионального выгорания у медицинских работников. Тверской медицинский журнал. 2023;6:83–6. Frolenkova E.I., Sakovskaya L.V. Burnout syndrome in medical workers. *Tver Medical Journal.* 2023;6:83–6. (in Russian)
- Чутко Л.С., Рожкова А.В., Сурушкина С.Ю., Анисимова Т.И. и др. Клинические проявления синдрома эмоционального выгорания. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(1):14–16. Chutko L.S., Rozhkova A.V., Surushkina S.Yu., Anisimova T.I. et al. Clinical manifestations of burnout. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(1):14–16. DOI: 10.17116/jnevro201911901114
- Матюшкина Е.Я., Рой А.П., Рахманова А.А., Холмогорова А.Б. Профессиональный стресс и профессиональное выгорание у медицинских работников. Современная зарубежная психология. 2020;9(1):39–49. Matyushkina E.Ya., Roy A.P., Rakhmanova A.A., Kholmogorova A.B. Occupational stress and burnout among healthcare professionals. *Journal of Modern Foreign Psychology.* 2020;9(1):39–49. (in Russian). DOI: 10.17759/jmfp.2020090104
- Монгуш Ч.Н., Доспан-Оол С.С. Профессиональное выгорание медицинских сестер. Вестник Тувинского государственного университета. Педагогические науки. 2021;4(87):61–70. Mongush Ch.N., Dospan-ool S.S. Professional burnout of medical nurses. *Vestnik of Tuvan State University. Pedagogical Sciences.* 2021;4(87):61–70. (in Russian). DOI: 10.24411/2221-0458-2021-87-61-70
- Панасенко Т.В., Азарко Е.М. Эмоциональное выгорание у медицинских работников. Молодой исследователь Дона. 2021;5(32):97–103. Panasenko T.V., Azarko E.M. Emotional burn out in medical workers. *Young Researcher of Don.* 2021;5(32):97–103. (in Russian)
- Dimitriu M., Pantea-Stoian A., Smaranda A., Nica A.A. et al. Burnout syndrome in Romanian medical residents in time of the COVID-19 pandemic. *Med. Hypotheses.* 2020;144:109972. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109972
- Bouza E., Gil-Monte P., Palomo E. Work-related burnout syndrome in physicians in Spain. *Revista Clínica Española.* 2020;220(6):359–63. DOI: 10.1016/j.rceng.2020.02.003
- Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Тюфиллин Д.С. и др. Медицинские сестры: факторы профессионального выгорания. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021;29(2):353–8. Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Tyufilin D.S. The medical nurses: the factors of professional burning-out. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2021;29(2):353–8. (in Russian). DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-2-353-358
- Суроегина А.Ю., Холмогорова А.Б. Профессиональное выгорание медицинских работников до, во время и после пандемии. Современная зарубежная психология. 2023;12(2):64–73. Suroegina A.Yu., Kholmogorova A.B. Professional burnout of medical workers before, during and after the pandemic. *Journal of Modern Foreign Psychology.* 2023;12(2):64–73. (in Russian). DOI: 10.17759/jmfp.2023120206
- Мигина Л.Е., Мысаев А.О., Уристемова А.К., Талеутаева Д.М. Стресс и профессиональное выгорание у врачей и медицинских сестер первичной медико-санитарной помощи. Обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2022; 24(1):149–55. Migina L.E., Myssayev A.O., Uristemova A.K., Toleutaeva D.M. Stress and burnout in physicians and nurses of primary care units. *Literature review. Science & Healthcare.* 2022; 24(1):149–55. (in Russian). DOI: 10.34689/SH.2022.24.2.018
- Hawari F., Obeidat N., Dodin Y., Albtouh A.S. et al. The inevitability of COVID-19 related distress among healthcare workers: findings from a low caseload country under lockdown. *PLOS One.* 2021;16(4):e0248741. DOI: 10.1371/journal.pone.0248741
- Alshekaili M., Hassan W., Al Said N., Al Sulaimani F. et al. Factors associated with mental health outcomes in Oman during COVID19: frontline vs non-frontline healthcare workers. *BMJ Open.* 2020;10(10):e042030. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042030
- Denning M., Goh E.T., Tan B., Kanneganti A. et al. Determinants of burnout and other aspects of psychological well-being in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a multinational cross-sectional study. *PLOS One.* 2021;16(4):e0238666. DOI: 10.1371/journal.pone.0238666
- Liu X., Kakade M., Fuller C., Fan B. et al. Depression after exposure to stressful events: lessons learned from the severe acute respiratory syndrome epidemic. *Compr. Psychiatry.* 2012;53(1):15–23. DOI: 10.1016/j.comppsy.2011.02.003
- Maunder R., Lincee W., Balderson K., Bennett J.P. et al. Long-term psychological and occupational effects of providing hospital healthcare during SARS outbreak. *Emerging Infect. Dis.* 2006;12(12):1924–32. DOI: 10.3201/eid1212.060584
- Hong S., Ai M., Xu X., Wang W. et al. Immediate psychological impact on nurses working at 42 government-designated hospital during COVID-19 outbreak in China: a cross-sectional study. *Nursing Outlook.* 2021;69(1):6–12. DOI: 10.1016/j.outlook.2020.07.007
- Xiaoming X., Ming A., Su H., Wo W. et al. The psychological status of 8817 hospital workers during COVID-19 epidemic: a cross-sectional study in Chongqing. *J. Affect. Disord.* 2020;276:555–61. DOI: 10.1016/j.jad.2020.07.092
- Teng Z., Wei Z., Qiu Y., Tan Y. et al. Psychological status and fatigue of frontline staff two months after the COVID-19 pandemic outbreak in China: a cross-sectional study. *J. Affect. Disord.* 2020;275:247–52. DOI: 10.1016/j.jad.2020.06.032
- Rodriguez R.M., Medak A.J., Baumann B.M., Lim S. et al. Academic emergency medicine physicians' anxiety levels, stressors, and potential stress mitigation measures during the acceleration phase of the COVID-19 pandemic. *Acad. Emerg. Med.* 2020;27(8):700–7. DOI: 10.1111/acem.14065
- Ballesio A., Lombardo C., Lucidi F., Violani C. Caring for the carers: advice for dealing with sleep problems of hospital staff during the COVID-19 outbreak. *J. Sleep Res.* 2021;30(1):e13096. DOI: 10.1111/jsr.13096
- Ma Y., Rosenheck R., Hongbo H. Psychological stress among health care professionals during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: cases from online consulting customers. *Intens. Crit. Care Nursing.* 2020;61:102905. DOI: 10.1016/j.iccn.2020.102905
- Maslach C., Jackson S.E. The measurement of experienced burnout. *J. Occup. Behav.* 1981;2:99–113. 

Поступила / Received: 09.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 05.08.2024

Методические аспекты диагностики когнитивных расстройств у пациентов с нарушениями речи

А.А. Кукшина ✉, А.В. Котельникова, М.А. Рассулова

ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ распространенности и значимости речевых нарушений у больных после инсульта и изучение теоретических аспектов диагностики когнитивных расстройств у пациентов с постинсультными нарушениями речи.

Основные положения. Нами обработаны данные 1500 информационных источников по отечественным (Elibrary.ru, Rucml.ru) и зарубежным (PubMed, Medlineplus, The Cochrane Collaboration) информационным медицинским базам. Получены сведения о распространенности и значимости речевых нарушений в структуре постинсультного дефекта. Показано их влияние на социальную адаптацию, дезинтеграцию психики, эффективность проводимой нейрореабилитации как в отношении самой афазии, так и в отношении сопутствующих ей расстройств. Рассмотрены различные механизмы формирования афатических нарушений как одного из проявлений общей мозговой дисфункции. Обозначены проблемы, возникающие при проведении психодиагностических мероприятий у пациентов с нарушениями речи с помощью стандартных скрининговых методик.

Заключение. По результатам изучения диагностических возможностей существующих шкал для оценки когнитивных функций у пациентов с нарушениями речи предложены рекомендации для формирования нового универсального стандартизированного русскоязычного скринингового инструмента, охватывающего всю сферу когнитивного статуса, применимого также и у пациентов с нарушениями речи и позволяющего получить единую балльную оценку, соответствующую принятым параметрам построения индивидуального реабилитационного маршрута.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, речевые нарушения, афазия, инсульт, нейрореабилитация.

Для цитирования: Кукшина А.А., Котельникова А.В., Рассулова М.А. Методические аспекты диагностики когнитивных расстройств у пациентов с нарушениями речи. Доктор.Ру. 2024;23(7):76–81. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-76-81

Methodological Aspects of the Diagnosis of Cognitive Disorders in Patients with Speech Deficits

А.А. Kukshina ✉, А.В. Kotelnikova, М.А. Rassulova

S.I. Spasokukotsky Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To analyze the prevalence and significance of speech disorders in patients after stroke and to study the theoretical aspects of the diagnosis of cognitive disorders in patients with post-stroke speech disorders.

Key points. We have processed data from 1 500 information sources on domestic (Elibrary.ru, Rucml.ru) and foreign (PubMed, Medlineplus, The Cochrane Collaboration) medical information databases. Information was obtained on the prevalence and significance of speech disorders in the structure of post-stroke defect. Their influence on social adaptation, disintegration of the psyche, and the effectiveness of neurorehabilitation both in relation to aphasia itself and in relation to its concomitant disorders is shown. Various mechanisms of formation of aphatic disorders as one of the manifestations of general brain dysfunction are considered. The problems that arise when conducting psychodiagnostic measures in patients with speech disorders using standard screening techniques are outlined.

Conclusion. Based on the results of studying the diagnostic capabilities of existing scales for assessing cognitive functions in patients with speech disorders, recommendations are proposed for the formation of a new universal standardized Russian-language screening tool covering the entire field of cognitive status, applicable also in patients with speech disorders and allowing to obtain a single score corresponding to the accepted parameters for building an individual rehabilitation route.

Keywords: cognitive disorders, speech deficits, aphasia, stroke, neurorehabilitation.

For citation: Kukshina A.A., Kotelnikova A.V., Rassulova M.A. Methodological aspects of the diagnosis of cognitive disorders in patients with speech deficits. Doctor.Ru. 2024;23(7):76–81. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-76-81

Одно из наиболее грозных заболеваний центральной нервной системы — инсульт, или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), — является ведущей причиной смерти и инвалидности в мире, частота его за последние 30 лет увеличилась примерно в 2 раза, а в России заболеваемость достигает 400–450 тыс. случаев в год [1]. С различного рода постинсультными осложнениями сталкиваются до 82% пациентов, перенесших ОНМК,

что ставит перед реабилитологами широкий круг задач [2]. Значимость корректной диагностики и психореабилитационной работы в отношении когнитивных процессов подтверждена имеющимися литературными данным, свидетельствующими о том, что до 83% выживших после инсульта имеют нарушения по крайней мере в одной когнитивной области, 50% — в нескольких, а через 3 месяца после инсульта при удовлетворительном результате лечения в 71% случаев

✉ Кукшина Анастасия Алексеевна / Kukshina, A.A. — E-mail: kukshina@list.ru

у пациентов сохраняются нарушения памяти, зрительно-конструктивных или исполнительных функций [3].

Важным аспектом построения индивидуального реабилитационного маршрута является диагностический, в частности скрининговое исследование когнитивных нарушений, затрагивающих различные психические функции: речь, внимание, память, праксис, гнозис, мыслительные процессы. При всем многообразии существующих психодиагностических инструментов выбор конкретных методик для применения в клинической практике работы медицинского психолога при реабилитации определяется их соответствием ряду критериев, как специфических для пациентов, переживающих психологические последствия двигательных нарушений, так и общих для всех психодиагностических методик: адаптированность к русскоязычной популяции, удовлетворительные психометрические характеристики (валидность, надежность, дискриминативность), соответствие измерительных возможностей выбранного инструмента временным рамкам и этапности реабилитационного процесса, релевантность психодиагностической методики содержанию реабилитационных задач в части персонализации реабилитационного маршрута и преемственности этапов [4].

Распознавание когнитивных нарушений уже в острой фазе после инсульта может дать клиницисту важную информацию для ранней когнитивной реабилитации, однако имеющиеся методические разработки в этой области наталкиваются на серьезные ограничения, связанные со своевременной скрининговой диагностикой характера и степени выраженности когнитивных нарушений.

Например, существенным ограничивающим фактором может стать наличие у пациентов признаков афазии. Стандартные скрининговые инструменты, такие как Монреальская шкала оценки когнитивных функций и Mini Mental State Examination, не подходят в данном случае, потому что они включают вопросы, требующие сохранности импрессивной речи и возможности давать воспроизводимые посредством речи ответы. Но нарушения речи у пациентов, перенесших инсульт, наблюдаются более чем в 30% случаев и являются вторым по значимости и распространенности дефектом после двигательных нарушений [5].

Поэтому в повседневной клинической практике скрининг и точная количественная оценка когнитивных нарушений (вне речи) у пациентов с афазией не могут быть основаны на этих батареях тестов, проводимых неспециалистом. Они возможны, только если скрининг проводит логопед, нейропсихолог, а не врач-клиницист, который в первую очередь занимается лечением таких больных. Пациенты с афазией регулярно исключаются из протоколов исследований восстановления когнитивных и/или физических функций после инсульта, что ограничивает обобщение их результатов.

В связи с вышеизложенным **целями** настоящей работы стали анализ распространенности и значимости речевых нарушений у больных после инсульта и изучение теоретических аспектов диагностики когнитивных расстройств у пациентов с постинсультными нарушениями речи.

В течение 2023 года в рамках утвержденной темы научно-исследовательской работы «Совершенствование методов медицинской реабилитации для восстановления или замещения нарушенных функций у пациентов с заболеваниями центральной, периферической нервной системы, заболеваниями и травмами опорно-двигательного аппарата» (номер государственной регистрации 123041200084-9) проводился анализ данных информационных источников по отече-

ственным (Elibrary.ru, Rucml.ru) и зарубежным (PubMed, Medlineplus, The Cochrane Collaboration) информационным медицинским базам, изучены порядка 1500 источников.

Последствия инсульта в виде речевых расстройств, которые встречаются примерно у трети пациентов, перенесших инсульт, чаще всего при левостороннем поражении [6, 7], приводят к нарушению социальной адаптации самого больного и его окружения, дезинтеграции психики и личности, а соответственно, к существенному снижению качества жизни в ближайшем и отдаленном периодах [8, 9]. Исследователи свидетельствуют, что через 3 месяца после инсульта пациенты с нарушениями речи значительно чаще испытывали сильный психологический стресс (93 против 50% у тех, у кого их не было), хотя в дальнейшем эти показатели и уравниваются [10].

Подтверждено, что речевые нарушения являются существенным инвалидизирующим фактором и препятствуют проведению эффективной нейрореабилитации как в отношении самой афазии, так и в отношении сопутствующих ей расстройств [11]. При анализе факторов, определяющих эффективность реабилитации больных с нарушениями речи, среди прочих выделяют личностные особенности пациента, состояние его эмоционально-волевой сферы и наличие иных когнитивных нарушений, частота которых колеблется, по данным различных авторов, от 12 до 57% [12].

Опираясь на выделение того или иного фактора, в современной афазиологии принято выделять сенсорную, акустико-мнестическую, семантическую, динамическую, эфферентную моторную и афферентную моторную формы афазий. Согласно литературным данным, самой распространенной является моторная афазия (51,4% — эфферентная моторная афазия, 16,5% — афферентная моторная афазия) [13], однако следует учитывать, что афазия может как относиться к одной из форм, так и быть смешанной (комплексной) или переходящей из одного вида в другой с течением времени [14].

Долго считалось, что развитие того или иного вида афазии находится в прямой зависимости от локализации очага поражения в головном мозге. Однако в современной нейрофизиологии и нейробиологии предлагается смена топографического принципа построения проекционных зон коры, предложенного У. Пенфилдом, на модульный принцип функционирования мозговых структур [9], который ведет к иному пониманию реорганизации речи при афазии и сопутствующих ей нейропсихологических феноменов.

Серия недавних исследований продемонстрировала, что плохо локализуемые поведенческие синдромы можно понять, предположив широко распространенную дисфункцию в областях мозга, которые образуют функциональную сеть с поврежденной тканью [15].

Научные исследования последних десятилетий, посвященные изучению состояния центральной нервной системы у больных после инсульта, в большинстве основываются на парадигме единого функционального пространства головного мозга, то есть на единстве этиопатогенеза когнитивных и эмоциональных процессов. В частности, когнитивные теории депрессии утверждают, что мысли, умозаключения, установки и интерпретации получаемой информации, избирательность следов памяти могут увеличить риск развития данного состояния. Авторы обзоров полагают, что депрессия характеризуется усиленной проработкой негативной информации, трудностями с отключением от негативного материала и дефицитом когнитивного контроля при обработке негативной информации [16].

Отмечается, что течение расстройств тревожно-депрессивного спектра ассоциировано с дефицитом исполнительных функций [17], которые считаются основным критерием корректной реализации интегративности. Подобные аналогии, но с акцентом на способность к переключению внимания, отмечены в работе, посвященной взаимосвязи тревоги и когнитивных расстройств [18].

У пациентов с последствиями инсульта в левом каротидном бассейне диагностируются речевые нарушения (40–50%) в форме афазий и дизартрий, сочетающиеся с патологией других высших психических функций (различными видами агнозий и апраксий), нарушением глотания, двигательными и психическими расстройствами [19]. При этом показано, что при возникновении речевого дефекта в большей степени проявляется тревожный радикал [20]. Функциональный синергизм речевой и аффективной сфер подтверждается и возможностью влияния препаратов с анксиолитическим действием на скорейшее восстановление у пациентов с афазиями [21].

Речь — это не отдельная (изолированная) функция, а результат взаимодействия внутри нейронной сети, которая может быть повреждена в независимых друг от друга областях. Этот факт подтверждается исследованиями, демонстрирующими неоднородный многомерный путь постинсультного восстановления с некоррелированными траекториями. В частности, различные языковые компоненты были связаны с изменением активации во множестве неперекрывающихся двусторонних областей мозга во время восстановления речи [22].

Функциональную теорию связей косвенно подтверждают и авторы, сообщающие об отсутствии структурных признаков, которые могли бы свидетельствовать о потенциальной общности биологических механизмов, объясняющих связь между аффективными расстройствами и снижением когнитивных способностей [23].

Помимо этого, метааналитическая обработка оригинальных исследований показывает, что когнитивный дефицит широко распространен у пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами в интеллектуальных способностях, скорости обработки информации, в способности к кодированию и извлечению смыслов, обнаружении аналогий, а также в генерации и торможении ответов, причем различия между диагностическими группами определяются скорее количественные, нежели качественные [24].

Вышеприведенные факты безусловно доказывают функциональное единство двигательных, когнитивных и эмоциональных процессов, анализ которых приводят, например, Е.Е. Васенина и О.С. Левин (2020). Авторы пришли к выводу, что «аффективные и когнитивные нарушения, которые с высокой частотой отмечаются после перенесенного инсульта, будут дополнительно усугублять двигательные нарушения» из-за перераспределения общемозговых ресурсов и «обкрадывания» двигательной и когнитивной сфер за счет аффективной. Параллельно они отметили, что речь с точки зрения функциональной системы реализуется через участие всех указанных составляющих и может нарушаться при дефиците в любой из них [21].

Еще одним свидетельством интегральности функции речи является включение понятия «духовность» в анализ факторов, влияющих на восстановительные процессы у пациентов после перенесенного ОНМК [25]. Духовность определяется как общее чувство близости и сопричастности к священному, то есть к тому, что человек считает центральным в своей мировоззренческой концепции.

Исследователи отмечают, что даже в полномасштабных исследованиях больных с патологией речи духовность обычно игнорируется [26], хотя и не отрицается, что у пациентов, выздоравливающих после инсульта, духовность может быть стратегией преодоления [27, 28]. Многим людям духовность помогает придать смысл трудным жизненным обстоятельствам, таким как травматические события или кризисы со здоровьем. Они могут использовать ряд практик для укрепления чувства духовной связи, включая молитву, практику осознанности, поиск поддержки у других или чтение религиозной литературы [29].

Если мы воспринимаем афазию как одно из проявлений общей мозговой дисфункции, концепция нейропсихобиологии стресса [30] позволяет достичь понимания того, как духовность может влиять на процессы оценки и преодоления у пациентов с речевыми нарушениями в соответствии с их индивидуальным состоянием и личностными особенностями, включая стили преодоления и ресурсы. Эти индивидуальные факторы могут служить источником устойчивости или декомпенсации и определять восприятие стресса, способности реагирования и отражаться на речи, поскольку предполагается, что восприятие стресса, реакция на стресс и реализация речевой функции являются интерактивными и способны влиять друг на друга.

Авторы предполагают, что в рамках данной концепции духовность может стать одним из множества индивидуальных факторов, воздействующих на стрессовую реактивность и течение восстановления при афазии [25]. Духовные убеждения могут действовать на процесс оценки, включая степень угрозы, с которой сталкиваются люди, и степень, в которой они верят, что способны справиться со стрессорами; они могут заниматься различными духовными практиками как способом реагирования на проблемы и стрессогенные факторы.

У людей с сильной духовной идентичностью их позиция может быть неотъемлемой частью процесса преодоления [27, 28], и наоборот, у некоторых людей возникают духовные сомнения, которые могут усилить дистресс и затруднить преодоление кризисной ситуации [31].

В целом духовность как фактор, способствующий восстановлению при афазии, может быть контекстуализирована как стратегия преодоления [28, 29] и рассматриваться в рамках многофакторной схемы формирования стресса [30], а сама афазия — существовать в рамках более широкой духовной картины, которая интерпретируется как стратегия преодоления.

Данный подход требует особого внимания к проведению психодиагностических мероприятий у указанной категории пациентов. В современной научной литературе авторы обычно подчеркивают, что определение тяжести когнитивных нарушений у лиц с афазией является одной из самых серьезных проблем в когнитивной неврологии, и объясняют это тем, что в основном когнитивная оценка выполняется посредством функции речи. В то же время повреждения, вызывающие афазию, могут распространяться в различные области мозга, задействуя разные сети и, следовательно, разные когнитивные домены. Однако при разработке дизайна исследований пациентов, перенесших ОНМК, как правило, одним из основных критериев соответствия называется «способность отвечать на предлагаемые вопросы» [32]. Порой авторы специально указывают на то, что люди с афазией систематически исключаются из исследований последствий инсульта, что ставит под угрозу валидность подобных исследований. Показано, что включение пациентов с нарушениями

речи должно быть стандартным, и для этого необходимо внести соответствующие изменения в процедуры обследования с целью верификации критериев включения [33].

J. Fonseca и соавт. (2019) подчеркивают, что существует минимальный объем знаний о когнитивных способностях людей с афазией. По непосредственной оценке авторов, в среднем у 50% людей с афазией результаты находятся в пределах нормы, тем не менее в случае обнаружения тех или иных нарушений их показатели хуже, чем в контрольной группе, несмотря на то что корреляция между ними и тяжестью нарушения речи отсутствует [34].

Отмечается также, что пациенты, страдающие тяжелой афазией, имеют неоднородные показатели основных когнитивных способностей. При обследовании 189 пациентов с тяжелой афазией с помощью стандартных языковых тестов и Cognitive Test Battery for Global Aphasia, батареи невербальных тестов, оценивающей широкий спектр когнитивных областей, таких как внимание, исполнительные функции, интеллект, память, зрительно-слуховое распознавание и визуально-пространственные способности, выделены три подгруппы пациентов с различными типами и тяжестью когнитивных нарушений, которые различались по сохранности лингвистических навыков (в частности, по пониманию и способностям к чтению и письму) [35].

В целом у большинства людей с афазией выявляются расстройства внимания и иной когнитивный дефицит, однако исследователи подчеркивают неоднородность типов и выраженности нарушений внимания и других когнитивных симптомов [36].

Исследования последних лет показали, что медики, работающие с пациентами, перенесшими инсульт, осознают необходимость специальной подготовки для понимания проблем, связанных с афазией, сопутствующих трудностей общения и их последствий для психического здоровья больных и разработки соответствующих диагностических скрининговых инструментов [37]. Есть понимание, что стандартизированная диагностика когнитивного статуса у пациентов с афазией необходима и с целью определения их дееспособности, что требует междисциплинарного сотрудничества между неврологами, психиатрами и логопедами [38].

Таким образом, исходя из имеющихся литературных данных, можно выделить ряд основных психометрических методик, используемых для диагностики когнитивных расстройств у пациентов с афазиями: Trail Making Test (тест прокладывания пути/построения маршрута), Cognitive Linguistic Quick Test (когнитивно-лингвистический экспресс-тест), тест «Рисование часов», Controlled Oral Word Association Test/FAS (тест на контролируемую ассоциацию слов/тест на беглость речи), новая тестовая батарея для оценки афазии и связанных с ней когнитивных нарушений, Западная батарея афазии и ее обновленная версия, включающая дополнительные задания, батарея тестов для установления нейропсихологических критериев болезни Альцгеймера, Бостонское диагностическое обследование на афазии, батарея когнитивных тестов на гло-

бальную афазии [39] и Cognitive Assessment Scale for Stroke Patients (шкала оценки когнитивных функций у пациентов с инсультом). Последний тест учитывает особенности пациентов с речевыми нарушениями и превосходит стандартные шкалы при практическом использовании у пациентов с тяжелой моторной афазией или тотальными необратимыми повреждениями левого полушария, но не в случаях серьезно нарушения понимания речи или расстройства зрения [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на имеющиеся в литературных источниках сведения о разностороннем и подробном изучении когнитивного статуса пациентов с афазией/дизартрией с помощью ряда шкал и опросников, авторы исследований не останавливаются на методической стороне вопроса и не описывают процесс выполнения тестов такими больными. Остаются неясными принципы подбора заданий для наполнения методик.

Существенными недостатками являются отсутствие единого стандартизированного показателя оценки когнитивного статуса и лингвистической адаптации применительно к различным языковым культурам. Помимо этого, для подавляющего большинства стимульного материала и для доступа к базам электронной обработки полученных данных правообладателями установлены высокие расценки.

Таким образом, перспективу дальнейшей работы можно определить как создание универсальной стандартизированной русскоязычной скрининговой методики, охватывающей всю сферу когнитивного статуса, применимой и у пациентов с нарушениями речи и позволяющей получить единую балльную оценку, соответствующую принятым параметрам построения индивидуального реабилитационного маршрута.

Разрабатываемый психометрический инструмент для оценки когнитивных расстройств у пациентов, перенесших инсульт, ассоциированный с наличием нарушений речи различной степени тяжести, должен соответствовать следующим методическим принципам:

- разработку, подбор и адаптацию стимульного материала следует проводить с учетом возможного наличия афазии у пациентов;
- нужно, чтобы методика содержала четкую инструкцию для медицинского резидента, отражающую порядок и способ предъявления стимульного материала пациенту с нарушениями речи, перенесшему инсульт;
- методика должна соответствовать принятым психометрическим требованиям: иметь известные характеристики валидности, надежности, дискриминативности, специфичности и чувствительности, показанные для описанной когорты пациентов;
- необходимо, чтобы интерпретация данных была стандартизированной, то есть методика должна состоять из равновесных заданий, создающих ортогональную факторную структуру;
- использование методики для отечественных пользователей должно быть некоммерческим.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Кукшина А.А., Котельникова А.В. — постановка задачи, разработка дизайна, анализ соответствующих литературных данных, написание текста, проверка критически важного содержания; Рассулова М.А. — постановка задачи, разработка дизайна, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kukshina, A.A., Kotelnikova, A.V. — problem statement, design development, analysis of relevant literary data, writing text,

verification of critical content; Rassulova, M.A. — problem statement, design development, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья написана в рамках утвержденной темы научно-исследовательской работы «Совершенствование методов медицинской реабилитации для восстановления или замещения нарушенных функций у пациентов с заболеваниями центральной, периферической нервной системы, заболеваниями и травмами опорно-двигательного аппарата» (номер государственной регистрации 123041200084-9).

The article was written within the framework of the approved research topic "Improving methods of medical rehabilitation for the restoration or replacement of impaired functions in patients with diseases of the central and peripheral nervous system, diseases and injuries of the musculoskeletal system" (state registration number 123041200084-9).

Об авторах / About the authors

Кукшина Анастасия Алексеевна / Kukshina, A.A. — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 3167-5702. <https://orcid.org/0000-0002-2290-3687>. E-mail: kukshina@list.ru

Котельникова Анастасия Владимировна / Kotelnikova, A.V. — к. психол. н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 7493-6708. <https://orcid.org/0000-0003-1584-4815>. E-mail: pav-kotelnikov@ya.ru

Рассулова Марина Анатольевна / Rassulova, M.A. — д. м. н., первый заместитель директора ГАУЗ МНПЦ МРВСМ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 9763-9952. <https://orcid.org/0000-0002-9566-9799>. E-mail: drassulovama@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Инсульт. В кн.: Зabolotских И.Б., Проценко Д.Н., ред. Интенсивная терапия: национальное руководство. Т. II. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020: 717–33. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. Stroke. In: Zabolotских I.B., Procenko D.N., eds. Intensive care: national guidelines. Vol. II. M.: GEOTAR-Media; 2020: 717–33. (in Russian)
2. Chohan S.A., Venkatesh P.K., How C.H. Long-term complications of stroke and secondary prevention: an overview for primary care physicians. *Singapore Med. J.* 2019;60(12):616–20. DOI: 10.11622/smedj.2019158
3. Боголепова А.Н. Постинсультные когнитивные и астенические нарушения. *Фармакология & Фармакотерапия.* 2021;2:26–7. Bogolepova A.N. Post-stroke cognitive and asthenic disorders. *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2021;2:26–7. (in Russian)
4. Бурлачук Л.Ф. Словарь-справочник по психодиагностике. СПб.: Питер; 2007. 688 с. Burlachuk L.F. Dictionary of psychodiagnostics. SPb.: Piter; 2007. 688 p. (in Russian)
5. Шкловский В.М., ред. Нейрореабилитация: учебное пособие для вузов. М.: Юрайт; 2023. 401 с. Shklovskij V.M., ed. *Neurorehabilitation: a textbook for universities.* M.: Urite; 2023. 401 p. (in Russian)
6. Baker C., Rose M., Ryan B., Worrall L. Barriers and facilitators to implementing stepped psychological care for people with aphasia: perspectives of stroke health professionals. *Top Stroke Rehabil.* 2021;28(8):581–93. DOI: 10.1080/10749357.2020.1849952
7. Flowers H.L., Skoretz S.A., Silver F.L., Rochon E. et al. Poststroke aphasia frequency, recovery, and outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2016;97(12):2188–201. e8. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.03.006
8. Lam J.M.C., Wodchis W.P. The relationship of 60 disease diagnoses and 15 conditions to preference-based health-related quality of life in Ontario hospital-based long-term care residents. *Med. Care.* 2010;48(4):380–7. DOI: 10.1097/MLR.0b013e3181ca2647
9. Fridriksson J., Hillis A.E. Current approaches to the treatment of post-stroke aphasia. *J. Stroke.* 2021;23(2):183–201. DOI: 10.5853/jos.2020.05015
10. Hilari K. The impact of stroke: are people with aphasia different to those without? *Disabil. Rehabil.* 2011;33(3):211–18. DOI: 10.3109/09638288.2010.508829
11. Косивцова О.В., Захаров В.В. Постинсультные афазии: клиническая картина, дифференциальный диагноз, лечение. Эффективная фармакотерапия. 2017;1:10–16. Kosivcova O.V., Zaharov V.V. Post-stroke aphasia: clinical picture, differential diagnosis, treatment. *Effective Pharmacotherapy.* 2017;1:10–16. (in Russian)
12. Щербак М.М., Котов С.В. Медико-педагогическая системная реабилитация больных с афазией по инновационным методикам восстановления. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):62–7. Shcherbakova M.M., Kotov S.V. Medico-pedagogical system rehabilitation of patients with aphasia by innovative techniques of restoration. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):62–7. (in Russian)
13. Денисова М.И. Преодоление расстройств произносительной стороны речи у пациентов с эфферентной моторной афазией. Молодой ученый. 2017;31(165):56–9. Denisova M.I. Overcoming disorders of the pronunciation side of speech in patients with efferent motor aphasia. *Young Scientist.* 2017;31(165):56–9. (in Russian)
14. Столярова Л.Г. О некоторых особенностях афазических расстройств при тромбозах и стенозах внутренней сонной и средней мозговой артерии. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1964;64(2):225–31. Stolyarova L.G. On some features of aphasic disorders in thrombosis and stenosis of the internal carotid and middle cerebral arteries. *S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry.* 1964;64(2):225–31. (in Russian)
15. Fox M.D. Mapping symptoms to brain networks with the human connectome. *N. Eng. J. Med.* 2018;379(23):2237–45. DOI: 10.1056/NEJMr1706158
16. Gotlib I.H., Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Ann. Rev. Clin. Psychol.* 2010;6:285–312. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305
17. Castaneda A.E., Tuulio-Henriksson A., Marttunen M., Suvisaari J. et al. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J. Affect. Disord.* 2008;106(1–2):1–27. DOI: 10.1016/j.jad.2007.06.006
18. Алфимова М.В., Лапин И.А., Аксенова Е.В., Мельникова Т.С. Влияние тревоги на когнитивные процессы при депрессивном синдроме. Социальная и клиническая психиатрия. 2017;27(1):5–12. Alfimova M.V., Lapin I.A., Aksenova E.V., Mel'nikova T.S. The effect of anxiety on cognitive processes in depressive syndrome. *Social and Clinical Psychiatry.* 2017;27(1):5–12. (in Russian)
19. Русских О.А., Бронников В.А., Перевошиков П.В. Психологические особенности пациентов с последствиями инсульта в правом каротидном бассейне как фактор, препятствующий управлению автомобилем. Социальные и гуманитарные науки. 2019;1(3):711–20. Russkikh O.A., Bronnikov V.A., Perevoshnikov P.V. Psychological characteristics of patients with stroke consequences in the right carotid basin as a factor impeding the operation of the vehicle. *Social and Humanitarian Sciences.* 2019;1(3):711–20. (in Russian)

20. Cahana-Amitay D., Albert M.L. Neuroscience of aphasia recovery: the concept of neural multifunctionality. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2015;15(7):41. DOI: 10.1007/s11910-015-0568-7
21. Васенина Е.Е., Левин О.С. Нарушение речи и тревога: механизмы взаимодействия и возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(4):136–44. Vasenina E.E., Levin O.S. Speech disorders and anxiety: interaction mechanisms and therapy potential. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(4):136–44. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro2020120041136
22. Stefaniak J.D., Geranmayeh F., Lambon Ralph M.A. The multi-dimensional nature of aphasia recovery post-stroke. *Brain.* 2022;145(4):1354–67. DOI: 10.1093/brain/awab377
23. Zacková L., Jáni M., Brázdil M., Nikolova Y.S. et al. Cognitive impairment and depression: meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Neuroimage Clin.* 2021;32:102830. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102830
24. Stefanopoulou E., Manoharan A., Landau S., Geddes J.R. et al. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int. Rev. Psychiatr.* 2009;21(4):336–56. DOI: 10.1080/09540260902962149
25. Laures-Gore J.S., Lambert P.L., Kruger A.C., Love J. et al. Spirituality and post-stroke aphasia recovery. *J. Religion Health.* 2018;57(5):1876–88. DOI: 10.1007/s10943-018-0592-4
26. Mathisen B., Carey L.B., Carey-Sargeant C.L., Webb G. et al. Religion, spirituality and speech-language pathology: a viewpoint for ensuring patient-centred holistic care. *J. Religion Health.* 2015;54(6):2309–23.
27. Laubmeier K.K., Zakowski S.G., Bair J.P. The role of spirituality in the psychological adjustment to cancer: a test of the transactional model of stress and coping. *Int. J. Behav. Med.* 2004;11(1):48–55.
28. Cohen A.B., Koenig H.G. Religion, religiosity, and spirituality in the biopsychological model of health and ageing. *Ageing Int.* 2003;28(3):215–41.
29. Pargament K.I., Koenig, H.G., Perez, L.M. The many methods of religious coping: development and initial validation of the RCOPE. *J. Clin. Psychol.* 2000;56(4):519–43. DOI: 10.1002/(sici)1097-4679(200004)56:4<519::aid-jclp6>3.0.co;2-1
30. Laures-Gore J.S., Buchanan T.W. Aphasia and the neuropsychobiology of stress. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2015;37(7):688–700. DOI: 10.1080/13803395.2015.1042839
31. Exline J.J., Pargament K.I., Grubbs J.B., Yali A.M. The religious and spiritual struggles scale: development and initial validation. *Psychol. Religion Spirituality.* 2014;6(3):208.
32. Тынтерова А.М., Перепелица С.А., Скалин Ю.Е., Реверчук И.В. и др. Диагностика психоэмоциональных и когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2021;3(3):270–80. Tynterova A.M., Perepelicza S.A., Skalin Yu.E., Reverchuk I.V. et al. Diagnosis of psychoemotional and cognitive impairments in acute ischemic stroke. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation.* 2021;3(3):270–80. (in Russian). DOI: 10.36425/rehab77964
33. Shiggins C., Ryan B., O'Halloran R., Power E. et al. Towards the consistent inclusion of people with aphasia in stroke research irrespective of discipline. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2022;103(11):2256–63. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.07.004
34. Fonseca J., Raposo A., Martins I.P. Cognitive functioning in chronic post-stroke aphasia. *Appl. Neuropsychol. Adult.* 2019;26(4):355–64. DOI: 10.1080/23279095.2018.1429442
35. Marinelli C.V., Spaccavento S., Craca A., Marangolo P. et al. Different cognitive profiles of patients with severe aphasia. *Behav. Neurol.* 2017;3875954. DOI: 10.1155/2017/3875954
36. Murray L.L. Attention and other cognitive deficits in aphasia: presence and relation to language and communication measures. *Am. J. Speech-Language Pathol.* 2012;21(2):S51–64. DOI: 10.1044/1058-0360(2012/11-0067)
37. Baker C., Worrall L., Rose M., Ryan B. Stroke health professionals' management of depression after post-stroke aphasia: a qualitative study. *Disabil. Rehabil.* 2021;43(2):217–28. DOI: 10.1080/09638288.2019.1621394
38. Dreßing A., Weiller C., Foerster K., Dreßing H. Beurteilung der Geschäftsfähigkeit und Testierfähigkeit bei Schlaganfallpatienten mit Aphasie [Legal Capacity in patients with post-stroke-aphasia]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie.* 2018;86(12):770–7. (in German). DOI: 10.1055/a-0695-9104
39. Bonini M.V., Radanovic M. Cognitive deficits in post-stroke aphasia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2015;73(10):840–7. DOI: 10.1590/0004-282X20150133
40. Benaim C., Wauquiez G., Pérennou D., Piscicelli C. et al. Cognitive assessment scale for stroke patients (CASP): a multicentric validation study. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2022;65(3):101594. DOI: 10.1016/j.rehab.2021.101594

Поступила / Received: 05.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 18.03.2024

Объективные методы оценки мимики и эмоций в диагностике когнитивных нарушений

М.А. Храмченко ✉, Е.С. Денисова, Ю.Н. Ашихмина, С.В. Прокопенко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Представить данные о нарушениях мимики и, косвенно, эмоций у пациентов с когнитивными нарушениями, полученные на основе методов оценки мимических функций, которые применяются в научных исследованиях и клинической практике.

Основные положения. Когнитивные нарушения часто встречаются у пациентов с неврологическими расстройствами. В диагностике неврологических заболеваний, в том числе проявляющихся когнитивным дефицитом, большое внимание уделяется выявлению нарушений мимических функций. В анализируемых работах установлена связь между развитием нейродегенеративного процесса в определенных структурах головного мозга и нарушением выражения эмоций посредством мимики.

Заключение. До сих пор недостаточно сведений, касающихся объективных характеристик нарушений мимики при когнитивном дефиците. Необходимо создание единой клинической методики объективной оценки мимики и эмоций с целью выявления когнитивных нарушений.
Ключевые слова: мимика, эмоции, умеренные когнитивные нарушения, деменция, видеоанализ движений.

Для цитирования: Храмченко М.А., Денисова Е.С., Ашихмина Ю.Н., Прокопенко С.В. Объективные методы оценки мимики и эмоций в диагностике когнитивных нарушений. Доктор.Ру. 2024;23(7):82–85. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-82-85

Objective Methods of Mimics and Emotion Assessment in Diagnostic of Cognitive Disorders

М.А. Khramchenko ✉, E.S. Denisova, Yu.N. Ashikhmina, S.V. Prokopenko

Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To present the data on impaired mimics and, indirectly, emotions in patients with cognitive disorders, obtained with the methods of mimics function assessment, which are used in scientific research and clinical practice.

Key points. Cognitive disorders are common in patients with neurological deficits. In diagnostics of neural diseases, including those manifesting with cognitive deficit, it is essential to identify impaired mimic functions. The analysed studies show the association between neurodegenerative processes in certain brain structures and impaired emotions (via mimics).

Conclusion. There are currently insufficient data on the objective characteristics of impaired mimics in patients with cognitive deficits. A unified clinical method should be developed for the assessment of mimics and emotions in order to identify cognitive disorders.

Keywords: mimics, emotions, moderate cognitive disorders, dementia, video analysis of motions.

For citation: Khramchenko M.A., Denisova E.S., Ashikhmina Yu.N., Prokopenko S.V. Objective methods of mimics and emotion assessment in diagnostic of cognitive disorders. Doctor.Ru. 2024;23(7):82–85. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-82-85

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, эмоции — это универсальный аспект человеческого поведения, который позволяет выражать собственные чувства и переживания, а также служит средством коммуникации между людьми. Эмоциональное состояние проявляется в мимике, тоне голоса, жестах, физиологических параметрах. Имеется шесть универсальных врожденных эмоций — страх, гнев, удивление, печаль, счастье и отвращение [1, 2].

За проявления эмоциональной моторики (в том числе мимики) отвечает экстрапирамидная система, преимущественное значение имеют базальные ганглии [3, 4].

Мимика — совокупность движений мышц лица, возникающих как отражение внутреннего переживания определенной эмоции. Существует два типа мимики — произвольная (рефлекторная) и произвольная (сознательная). Мимическая экспрессия реализуется посредством сочетанной активности миндалевидного тела, лобной коры (произвольная мимика), полосатых тел (спонтанные проявления эмоций на лице), вентромедиальных лобных и поясных извилин коры, а также

ядер ствола головного мозга (эмоциональные вегетативные реакции) [5, 6]. В исследовании H. Lin и соавт. (2020), проведенном с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга, особенно выделяется роль миндалевидных тел в восприятии и кодировании эмоциональных стимулов (слуховых и зрительных) извне, что является важной составляющей генерации эмоций [7].

В настоящее время доказано, что при ряде неврологических заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сосудистая деменция и т. д.) происходят дегенеративные изменения вышеперечисленных отделов головного мозга, что влечет за собой нарушения мимических функций [8–11]. Изменения мимики зафиксированы и при многих психических расстройствах, в частности при шизофрении и депрессии [12, 13].

Все больше научных работ посвящается исследованию мимических функций в диагностике как психических заболеваний, так и болезни Паркинсона. В частности, Z. Jiang и соавт. (2021) проводили стандартные беседы с пациентами, имевшими тяжелое депрессивное расстройство, до и после

✉ Храмченко Мария Анатольевна / Khramchenko, M.A. — E-mail: clery6796@mail.ru

процедур глубокой стимуляции головного мозга (англ. Deep Brain Stimulation, DBS), беседы записывались на видео средней продолжительностью 15 минут. Записи были обработаны с использованием нейронной сети ImageNet VGG19 и базы данных AffectNet для оценки выраженности нарушений мимических функций. Анализ видео показал статистически значимые различия в мимических проявлениях до и после проведенного хирургического лечения, в связи с чем данный метод был рекомендован к применению у пациентов с депрессивным расстройством для объективной оценки состояния, выявления ремиссий и определения степени эффективности оперативных вмешательств [14]. В статье А.А. Хомченковой и соавт. (2022) у 30 пациентов с болезнью Паркинсона стадии 1,5–3,0 по Хён и Яру применялся авторский метод видеоанализа мимики «ПО Мимика», который заключался в определении координат 68 точек на лице. При выполнении шести диагностических тестов была выявлена корреляция между степенями выраженности гипомимии и общей гипокинезии [15].

Нарушения мимических функций, в свою очередь, влекут за собой трудности в социальном взаимодействии [16–18]. В связи с этим актуальна разработка объективных методов оценки мимических функций для раннего выявления когнитивных нарушений.

Цель обзора: представить данные о нарушениях мимики и, косвенно, эмоций у пациентов с когнитивными нарушениями, полученные с использованием методов оценки мимических функций, которые применяются в научных исследованиях и клинической практике.

На сегодняшний день активно проводятся исследования по выявлению нарушений мимики при когнитивном дефиците. В рандомизированном клиническом исследовании K.W. Burton и соавт. (2006) с участием 13 пациентов с болезнью Альцгеймера легкой степени тяжести и 21 клинически здорового испытуемого для оценки мимических функций применялась поверхностная электронейромиография на левую скуловую мышцу (*m. zygomaticus*) и левую мышцу, сморщивающую бровь (*m. corrugator supercilii*). Электрические стимулы подавались на заданные области до и во время просмотра изображений положительного, негативного и нейтрального содержания. Параллельно проводился опрос участников на предмет их субъективных ощущений от просмотра предложенных изображений. По результатам проведенного анализа, субъективные ощущения у пациентов с болезнью Альцгеймера и здоровых участников исследования не различались, однако была отмечена разница в активности скуловых мышц: у больных с когнитивными нарушениями зафиксирована повышенная активность данной области при просмотре фотографий негативного содержания и пониженная активность при просмотре позитивных изображений [5].

В работе К.-Н. Chen и соавт. (2017) проводилось сравнение мимических функций у 99 пациентов с лобно-височной дегенерацией, 45 пациентов с болезнью Альцгеймера, 45 больных нейродегенеративными заболеваниями без когнитивных нарушений и у 37 клинически здоровых людей (контрольная группа). Степень выраженности мимических отклонений исследователи оценивали с применением системы Н.А. Бернштейна по записям с видеокamer, сделанным во время просмотра испытуемыми фрагментов видео позитивного, негативного и нейтрального содержания. Параллельно проводилась оценка субъективных ощущений испытуемых с помощью опросников. В ходе исследования выявлена более высокая степень выраженности субъективных ощущений у пациентов с лобно-височной дегенераци-

ей, однако статистически значимых различий мимики между всеми группами не обнаружено [19].

В настоящее время имеются публикации об использовании различных методов видеоанализа мимики, а также фиксации взгляда у пациентов с когнитивными нарушениями. С этой целью активно применяются нейронные сети. Так, в работе R.U. Naque и соавт. (2019) описан метод определения движения глаз VisMET (Visuospatial Memory Eye-Tracking Task). В просмотре изображений участвовали 296 испытуемых, разделенных поровну на практически здоровых людей и пациентов с когнитивными нарушениями (от умеренных до выраженных) при болезни Альцгеймера. Авторы оценивали зоны фиксации взгляда и время просмотра изображений при удалении одного предмета с предложенных фотографий или добавлении одного предмета. Отмечено, что время концентрации взгляда на стратегически важных точках изображений у здоровых людей в 2 раза превышает таковое у пациентов с болезнью Альцгеймера. У больных наблюдалось также более хаотичное направление взгляда, несмотря на верное определение ключевых зон фотографий. Это обстоятельство авторы исследования связывают с поражением гиппокампа и энториальной коры, ответственных за зрительно-пространственную память, еще на доклинической стадии болезни Альцгеймера. Чувствительность данного метода превысила 70%, в связи с чем авторами было создано мобильное приложение для активного использования метода с целью более раннего выявления болезни Альцгеймера [20, 21].

Z. Jiang и соавт. (2022) провели рандомизированное клиническое сравнительное исследование с участием 493 испытуемых, из которых 258 человек были клинически здоровы (контрольная группа), а 235 имели когнитивные нарушения различной степени выраженности на фоне основных диагнозов: болезни Альцгеймера и других заболеваний, проявляющихся когнитивными нарушениями (исследуемая группа). У всех участников исследования был проведен видеоанализ мимики на основе базы данных AffectNet [22], а также, в качестве сравнения, оценены движения глаз при выполнении теста на запоминание с предъявлением 20 изображений. У пациентов с когнитивным дефицитом отмечались нарушения мимики, степень выраженности которых коррелировала со снижением высших мозговых функций. Характер нарушений мимических функций различался в зависимости от имевшегося заболевания: к примеру, у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдалось излишнее выражение негативных эмоций, которые не в полной мере соответствовали смысловому содержанию изображения, а у пациентов с лобно-подкорковым типом когнитивных нарушений фиксировалось общее снижение выраженности мимических функций. Данный метод видеоанализа мимики был сопоставим по показателю чувствительности с методикой оценки когнитивных нарушений при помощи фиксации взгляда [23].

В исследовании J. Gerłowska и соавт. (2021) испытуемые выполняли задания по имитации эмоций, представленных на изображениях, каждое изображение транслировалось на планшете в течение одной минуты. Распознавание мимики при выполнении данной задачи производилось с применением датчика Kinect у 21 испытуемого старческого возраста: 7 клинически здоровых лиц, 7 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и 7 пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера. Все участники также демонстрировали эмоции по устному заданию перед датчиком. Данные видеofиксации произвольной мимики исследуемых при просмотре изображений сравнивали с показателями выражения

определенных эмоций по устному заданию. В группе контроля и у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями статистически значимых различий выявлено не было. У пациентов с деменцией отмечалось избыточное выражение либо положительных, либо отрицательных эмоций [24].

Более грубые нарушения мимики в заданиях на выражение положительных и отрицательных эмоций выявлены у пациентов с болезнью Паркинсона в сочетании с деменцией по сравнению со здоровыми людьми и испытуемыми с болезнью Паркинсона без когнитивного дефицита в исследовании M.W.-R. Но и соавт. (2020). В этой работе 24 пациента с болезнью Паркинсона с деменцией, 11 участников исследования с болезнью Паркинсона без деменции и 11 клинически здоровых лиц имитировали эмоции, представленные на изображениях, мимика оценивалась при помощи программы iMotions TMA festiva. Изменения мимики, выявленные у пациентов с болезнью Паркинсона в сочетании с деменцией, авторы связывают с недостаточной активностью норадренергической системы. Предложено использовать данный подход как дополнительный скрининговый метод выявления когнитивных нарушений при болезни Паркинсона [8, 25].

Чувствительность видеоанализа мимики на основе программного обеспечения FaceReader в выявлении эмоционального состояния человека составляет до 86% [26]. Метод был применен в исследовании Yi. Liu и соавт. (2021) у 35 пациентов с деменцией легкой степени выраженности по данным MMSE в возрасте 60–90 лет, а также в группе клинически здоровых испытуемых при прослушивании трех видов аудиозаписей (фрагмент песни из фильма, звучание ручья, пение птиц) длительностью по две минуты. Выявлено, что степень выраженности эмоций счастья, удивления и гнева у пациентов с когнитивными нарушениями соответствует таковой у здоровых испытуемых, однако эмоции печали, страха и отвращения были более выражены в основной группе. В ходе данного исследования отмечено также уменьшение времени удержания определенной эмоции при деменции. Корреляции между степенью выраженности изменений мимики и баллами по MMSE в группе пациентов с когнитивным дефицитом не установлено [27].

Ряд исследований посвящен факторам, ограничивающим применение объективных методов диагностики мимики. Например, в работе S. Borgomaneri и соавт. (2020) видеоанализ мимики применен у 74 здоровых испытуемых при выражении эмоций счастья, страха и в нейтральном состоянии в условиях применения мимических «помех» (в виде прикуса

верхней губы либо удерживания кончика ручки губами) и без них. В результате выявлены затруднения в автоматическом распознавании счастливых выражений лица, однако статистически значимых различий в определении нейтральных эмоций и страха не установлено. Данное обстоятельство авторы связывают с наличием мимической «помехи» в нижней половине лица, которая является определяющей для выявления эмоции счастья [28]. В то же время в обзорной статье M. Perusquía-Hernández (2019) отмечено, что метод электронноймиографии мимических мышц позволяет дифференцировать спонтанные улыбки исследуемых от их имитации с точностью до 94%. Искренность улыбки определялась по времени возникновения нервного импульса, а также амплитуде М-ответа [29].

В статье В.Л. Розалиева и соавт. (2018) предложено внедрение метода определения жестов рук на основе сенсора LeapMotion наряду с оценкой мимических функций с использованием нейронных сетей, а также посредством фиксации перемещения взгляда при помощи программы Tobii Eye Tracker 4С. Эта система была применена у клинически здоровых лиц. При просмотре видеозаписей различного содержания оценка наличия тремора либо произвольных движений в кистях рук по типу постукивания или перебирания пальцев оказывала значимое влияние на определение эмоции. Авторы приводят пример того, как эмоция удивления была заменена на эмоцию страха ввиду наличия тремора кисти. Следовательно, для более точного определения эмоционального состояния человека необходимо опираться не только на анализ его мимики, но и на оценку моторики других частей тела, в частности рук [30]. С целью более точного определения эмоций предложено также применение методов оценки высоты, тональности голоса [31], физиологических реакций (частота сердечных сокращений, проводимость кожи, температура тела) [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объективные методы анализа мимики могут найти широкое применение в скрининговой диагностике когнитивных нарушений. Однако ни один из имеющихся на данный момент методов объективной диагностики мимических функций не внедрен в клиническую практику.

Выполненные исследования показали важность применения объективных методов оценки мимики в диагностике когнитивных нарушений. Исследовательские работы по разработке наиболее доступного, информативного и простого в использовании метода продолжают.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Храменко М.А., Денисова Е.С., Ашихмина Ю.Н. — сбор материала, написание и оформление статьи; Прокопенко С.В. — разработка концепции обзора, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Khranchenko, M.A., Denisova, E.S., Ashikhmina, Yu.N. — material collection, text of the article; Prokopenko, S.V. — review concept, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи. This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Храменко Мария Анатольевна / Khranchenko, M.A. — аспирант кафедры нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8067-3749. <https://orcid.org/0000-0002-6164-1659>. E-mail: clery6796@mail.ru

Денисова Елизавета Сергеевна / Denisova, E.S. — субординатор кафедры нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0001-3818-0153>. E-mail: tavolga15@mail.ru
 Ашихмина Юлия Николаевна / Ashikhmina, Yu.N. — субординатор кафедры нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0005-6604-9282>. E-mail: funny.man385@list.ru
 Прокопенко Семён Владимирович / Prokopenko, S.V. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 1279-7072. <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>. E-mail: s.v.proc.58@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Izard K. Эмоции человека. Пер. с англ. М.: изд-во МГУ; 1980. *Izard K. Human Emotions. M.: MSU; 1980. (in Russian).*
- Дубинская А.Д., Кукушина А.А., Юрова О.В., Котельникова А.В. и др. Современные представления о взаимосвязи психоэмоционального состояния и биоэлектрической активности лицевых мышц. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 96(6):61–7. *Dubinskaya A.D., Kukshina A.A., Yurova O.V., Kotelnikova A.V. et al. Modern views on the relationship between psychoemotional state and the bioelectrical activity of facial muscles. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2019;96(6):61–7. (in Russian). DOI: 10.17116/kurort20199606161*
- Livingstone S.R., Vezer E., McGarry L.M., Lang A.E. et al. Deficits in the mimicry of facial expressions in Parkinson's disease. *Front. Psychol.* 2016;7:780. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00780
- Мосалева Е.И., Жумжанов И.М., Алексеенко П.В., Исмаилова С.Б. и др. Когнитивные флуктуации на фоне терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. Сибирское медицинское обозрение. 2020;6:63–7. *Mosaleva E.I., Zhumzhanov I.M., Alekseenko P.V., Ismailova S.B. et al. Cognitive fluctuations associated with therapy in patients with Parkinson diseases. Siberian Medical Review. 2020;6:63–7. (in Russian). DOI: 10.20333/2500136-2020-6-63-67*
- Burton K.W., Kaszniak A.W. Emotional experience and facial expression in Alzheimer's disease. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* 2006;13(3–4):636–51. DOI: 10.1080/13825580600735085
- Liu X., Hildebrandt A., Recio G., Sommer W. et al. Individual differences in the speed of facial emotion recognition show little specificity but are strongly related with general mental speed: psychometric, neural and genetic evidence. *Front. Behav. Neurosci.* 2017;11:149. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00149
- Lin H., Müller-Bardorff M., Gathmann B., Brieke J. et al. Stimulus arousal drives amygdalar responses to emotional expressions across sensory modalities. *Sci. Rep.* 2020;10(1):1898. DOI: 10.1038/s41598-020-58839-1
- Ho M.W.-R., Chien S.H.-L., Lu M.-K., Chen J.-Ch. et al. Impairments in face discrimination and emotion recognition are related to aging and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease with dementia. *Sci. Rep.* 2020;10(1):4367. DOI: 10.1038/s41598-020-61310-w
- Heilman K.M., Nadeau S.E. Emotional and neuropsychiatric disorders associated with Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2022;19(1):99–116. DOI: 10.1007/s13311-021-01172-w
- Bono A.D., Twaite J.T., Krch D., McCabe D.L. et al. Mood and emotional disorders associated with parkinsonism, Huntington disease, and other movement disorders. *Handb. Clin. Neurol.* 2021;183:175–96. DOI: 10.1016/B978-0-12-822290-4.00015-3
- Donaghy P.C., Barnett N., Olsen K., Taylor J.-P. et al. Symptoms associated with Lewy body disease in mild cognitive impairment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2017;32(11):1163–71. DOI: 10.1002/gps.4742
- Liu S., Ma R., Luo Ya., Liu P. et al. Facial expression recognition and ReHo analysis in major depressive disorder. *Front. Psychol.* 2021;12:688376. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.688376
- Grabowski K., Rynkiewicz A., Lassalle A., Baron-Cohen S. et al. Emotional expression in psychiatric conditions: New technology for clinicians. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019;73(2):50–62. Epub. 2018 Dec. 25. DOI: 10.1111/pcn.12799
- Jiang Z., Harati S., Crowell A., Mayberg H.S. et al. Classifying major depressive disorder and response to deep brain stimulation over time by analyzing facial expressions. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2021;68(2):664–72. DOI: 10.1109/TBME.2020.3010472
- Хомченкова А.А., Прокопенко С.В., Исмаилова С.Б. Клинические аспекты гипомимии при болезни Паркинсона. Неврологический вестник. 2022;LIV(1):45–53. *Khomchenkova A.A., Prokopenko S.V., Ismailova S.B. Clinical aspects of hypomimia in Parkinson's disease. Neurology Bulletin. 2022;LIV(1):45–53. (in Russian). DOI: 10.17816/nb89531*
- Moreira H.S., Costa A.S., Machado A., Castro S.L. et al. Impaired recognition of facial and vocal emotions in mild cognitive impairment. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2022;28(1):48–61. Epub. 2021 Mar. 4. DOI: 10.1017/S135561772100014X
- Jiskoot L.C., Poos J.M., Vollebergh M.E., Franzen S. et al. Emotion recognition of morphed facial expressions in presymptomatic and symptomatic frontotemporal dementia, and Alzheimer's dementia. *J. Neurol.* 2021;268(1):102–13. Epub. 2020 Jul. 29. DOI: 10.1007/s00415-020-10096-y
- Chen L.-Yu., Tsai T.-H., Ho A., Li Ch.-H. et al. Predicting neuropsychiatric symptoms of persons with dementia in a day care center using a facial expression recognition system. *Aging (Albany NY).* 2022;14(3):1280–91. DOI: 10.18632/aging.203869
- Chen K.-H., Lwi S.J., Hua A.Y., Haase C.M. et al. Increased subjective experience of non-target emotions in patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2017;15:77–84. DOI: 10.1016/j.cobeha.2017.05.017
- Haque R.U., Manzanares C.M., Brown L.N., Pongos A.L. et al. VisMET: a passive, efficient, and sensitive assessment of visuospatial memory in healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Learn. Mem.* 2019;26(3):93–100. DOI: 10.1101/lm.048124.118
- Haque R.U., Pongos A.L., Manzanares C.M., Lah J.J. et al. Deep convolutional neural networks and transfer learning for measuring cognitive impairment using eye-tracking in a distributed tablet-based environment. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2021;68(1):11–8. Epub. 2020 Dec. 21. DOI: 10.1109/TBME.2020.2990734
- Mollahosseini A., Hasani B., Mahoor M.H. AffectNet: a database for facial expression, valence, and arousal computing in the wild. *IEEE Trans. Affect. Comput.* 2017;10(1):18–31. DOI: 10.1109/TAFFC.2017.2740923
- Jiang Z., Seyedi S., Haque R.U., Pongos A.L. et al. Automated analysis of facial emotions in subjects with cognitive impairment. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262527. DOI: 10.1371/journal.pone.0262527
- Gerłowska J., Dmitruk K., Rejdak K. Facial emotion mimicry in older adults with and without cognitive impairments due to Alzheimer's disease. *AIMS Neurosci.* 2021;8(2):226–38. DOI: 10.3934/Neuroscience.2021012
- Ma H.-J., Gunnery S.D., Stevenson M.T., Saint-Hilaire M. et al. Experienced facial masking indirectly compromises quality of life through stigmatization of women and men with Parkinson's disease. *Stigma Health.* 2019;4(4):462–72. DOI: 10.1037/sah0000168
- Zarbaksh P., Demirel H. Low-rank sparse coding and region of interest pooling for dynamic 3D facial expression recognition. *Signal Image Video Process.* 2018;12(5):1611–8. DOI: 10.1007/s11760-018-1318-5
- Liu Yi., Wang Z., Yu G. The effectiveness of facial expression recognition in detecting emotional responses to sound interventions in older adults with dementia. *Front. Psychol.* 2021;12:707809. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.707809
- Borgomaneri S., Bolloni C., Sessa P., Avenanti A. Blocking facial mimicry affects recognition of facial and body expressions. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229364. DOI: 10.1371/journal.pone.0229364
- Perusquia-Hernández M., Ayabe-Kanamura S., Suzuki K. Human perception and biosignal-based identification of posed and spontaneous smiles. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226328. DOI: 10.1371/journal.pone.0226328
- Розалиев В.Л., Заболеева-Зотова А.В., Орлова Ю.А., Гусынин О.С. и др. Определение эмоционального состояния человека: анализ направленный и возможностей комплексного использования инструментальных методов. Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. 2018;2(42):162–72. *Rozaliev V.L., Zaboloeva-Zotova A.V., Orlova Yu.A., Gusynin O.S. et al. Determination of emotional state of human: analysis of directions and possibilities of complex use of instrumental methods. Caspian Journal: Control and High Technologies. 2018;2(42):162–72. (in Russian).*
- Patel S., Oishi K., Wright A., Sutherland-Foggio H. et al. Right hemisphere regions critical for expression of emotion through prosody. *Front. Neurol.* 2018;6(9):224. DOI: 10.3389/fneur.2018.00224
- Bastiaansen M., Oosterholt M., Mitas O., Han D. et al. An emotional roller coaster: electrophysiological evidence of emotional engagement during a roller-coaster ride with virtual reality add-on. *J. Hospitality Tourism Res.* 2022; 46(1):29–54. Epub. 2020 Jul. 29. DOI: 10.1177/1096348020944436

Поступила / Received: 23.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 14.11.2023

Гастроинтестинальные расстройства, ассоциированные с расстройством аутистического спектра

В.О. Генералов, Т.П. Ключник, Т.Е. Ободзинская, А.Н. Александренкова ✉, Т.Р. Садыков, Г.В. Ларионов

Клиника интегративной медицины «ПланетаМед»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Обобщение данных научной литературы, посвященных ассоциации расстройств аутистического спектра (РАС) с дисфункцией желудочно-кишечного тракта и нарушением микробиоты кишечника.

Основные положения. РАС относятся к группе нарушений развития нервной системы, связанных с генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами, и включают в себя гетерогенные по клинической картине и тяжести психопатологических симптомов состояния. При РАС часто наблюдаются различные симптомы нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с изменением проницаемости кишечного барьера. Следствием является проникновение внешних агентов (пищевых антигенов, токсинов, бактериальных метаболитов) в кровь и инициирование или поддержание воспалительного процесса, являющегося важнейшим патофизиологическим звеном РАС. Особое внимание уделено анализу механизмов нарушения проницаемости кишечного барьера. В комплексной терапии пациентов с РАС необходима разработка стратегий, направленных на снижение уровня воспаления.

Заключение. Пациенты с РАС помимо психо-неврологической симптоматики нередко презентуют соматические проблемы, которые, однако, могут быть не распознаны своевременно ввиду их неспецифичности и сложностей дифференцировки поведенческих реакций, ассоциированных с расстройством или являющихся реакцией на соматическое неблагополучие. При этом совокупность клинических проявлений опосредована единой системной дисрегуляцией иммунологических и метаболических реакций и по своей сути является различным отражением одного процесса, требующего многопрофильного лечения и использования различных подходов терапии.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, нейровоспаление, микробиота, проницаемость кишечника.

Для цитирования: Генералов В.О., Ключник Т.П., Ободзинская Т.Е., Александренкова А.Н., Садыков Т.Р., Ларионов Г.В. Гастроинтестинальные расстройства, ассоциированные с расстройством аутистического спектра. Доктор.Ру. 2024;23(7):86–91. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-86-91

Gastrointestinal Disorders Associated with Autism Spectrum Disorder

V.O. Generalov, T.P. Klyushnik, T.E. Obodzinskaya, A.N. Aleksandrenkova ✉, T.R. Sadykov, G.V. Larionov

Medical Center "PlanetaMed"; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. A synthesis of scientific literature data on the association of autism spectrum disorders (ASD) with gastrointestinal dysfunction and disturbances of the intestinal microbiota.

Key points. ASDs belong to a group of neurodevelopmental disorders associated with genetic, epigenetic and environmental factors, and include conditions that are heterogeneous in clinical presentation and severity of psychopathological symptoms. ASD is often comes with various symptoms of gastrointestinal tract dysfunction referred to impaired intestinal barrier permeability. The consequence is the pervasion of external agents (food antigens, toxins, bacterial metabolites) into the blood and initiation or maintenance of the inflammatory process, which is the most important pathophysiological link in ASD. Particular attention is paid to the analysis of the mechanisms of impaired intestinal barrier permeability. It is necessary to develop strategies aimed at reducing the level of inflammation in complex therapy of patients with ASD.

Conclusion. Patients with ASD, in addition to psychoneurological symptoms, often present somatic problems, which, however, may not be timely recognized due to their nonspecificity and the difficulty of differentiating behavioral reactions either associated with the disorder or being just a reaction to somatic ill-being. Moreover, the whole complex of clinical manifestations is mediated by a single systemic dysregulation of immunological and metabolic reactions and is inherently a different reflection of one process, requiring profound multidisciplinary treatment and the use of various therapy approaches.

Keywords: autism spectrum disorders, neuroinflammation, microbiome, intestinal permeability.

For citation: Generalov V.O., Klyushnik T.P., Obodzinskaya T.E., Aleksandrenkova A.N., Sadykov T.R., Larionov G.V. Gastrointestinal disorders associated with autism spectrum disorder. Doctor.Ru. 2024;23(7):86–91. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-86-91

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к группе нарушений развития нервной системы, связанных с генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами. РАС включают в себя гетерогенные по клинической картине и тяжести психопатологических симптомов состояния. Диагностические критерии РАС фокусируются

на двух основных областях: нарушениях социальной коммуникации и повторяющемся (стереотипном) поведении. Часто обнаруживается сочетание РАС с другими психоневрологическими нарушениями, включая судорожный синдром, тики, расстройства сна, синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), тревогу, а также с различными симптомами дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1].

✉ Александренкова Ангелина Николаевна / Aleksandrenkova, A.N. — E-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

Многочисленные исследования свидетельствуют, что хроническое нейровоспаление, ассоциированное с системным воспалением, является центральным патофизиологическим звеном развития и поддержания РАС. Причем воспалительное состояние организма не вызвано каким-то специфическим фактором, а чаще провоцируется сочетанным действием нескольких из них, включая бактериальные, грибковые, вирусные и пищевые антигены, то есть совокупной антигенной нагрузкой [2, 3], обозначаемой термином «суммационная антигенная нагрузка» [4]. В настоящее время активно исследуются механизмы поддержания воспаления/нейровоспаления при РАС этими факторами; вместе с тем становится очевидной значимая роль оси «кишечник — мозг» и нарушений микробиоты кишечника в патогенезе этих расстройств.

Целью настоящей работы является обзор данных научной литературы, посвященных ассоциации РАС с дисфункцией ЖКТ и нарушением микробиоты кишечника, способствующими увеличению кишечной проницаемости и проникновению внешних агентов (пищевых антигенов, токсинов, бактериальных метаболитов) в кровь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников проводился с использованием баз данных NCBI, Web of Science, Scopus, CyberLeninka, РИНЦ по ключевым словам «расстройства аутистического спектра», «аутизм», «нейровоспаление», «микробиом», «кишечная проницаемость», «экзอร์фины».

РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ДИСФУНКЦИИ

Общая распространенность дисфункций ЖКТ среди детей с РАС составляет 33%, а, согласно некоторым исследованиям, достигает 69% [1]. В числе желудочно-кишечных расстройств у таких пациентов преимущественно встречаются запор, боль в животе, боль при дефекации, вздутие, диарея, а также рвота и затрудненное глотание. Кроме того, родители часто сообщают о непереносимости/чувствительности к тем или иным продуктам и/или пищевой аллергии у их детей [5]. Преобладающим симптомом дисфункции ЖКТ при РАС является чередование запоров и диареи. Показано, что тяжесть расстройств ЖКТ у больных РАС коррелирует с тяжестью аутизма [5, 6].

Нередко абдоминальные симптомы у детей с РАС проявляются лишь изменением поведения: беспокойством, повышенной раздражительностью, гиперактивностью, агрессивным и аутоагрессивным поведением, которые характерны также для РАС, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику.

О наличии заболеваний кишечника при РАС свидетельствуют и лабораторные маркеры. Так, у пациентов с РАС по сравнению с нормотипичными детьми выявлены более высокие уровни фекального кальпротектина [7]. Кальпротектин — кальций-связывающий белок, относящийся к белкам острой фазы воспаления и содержащийся преимущественно в цитоплазме нейтрофилов; повышение его уровня в кале свидетельствует о воспалительных заболеваниях кишечника. Выявлена также связь между показателем фекального кальпротектина и тяжестью симптомов аутизма, оцененной по шкале CARS [8].

Современный интегративный подход к проблеме аутизма рассматривает типичные психо-неврологические проявления и дисфункцию ЖКТ не как отдельные, сопутствующие друг другу, а как патогенетически связанные состояния,

являющиеся проявлениями общей иммунной и метаболической дисрегуляции.

Такая патогенетическая связь опосредуется множеством путей взаимодействия оси «кишечник — мозг». Одним из основных регуляторов этой взаимосвязи является кишечная микробиота, выполняющая функцию модератора состояния кишечного барьера и, соответственно, доступности различных молекул системному кровотоку и центральной нервной системе (ЦНС).

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Множество исследований свидетельствуют о дисбиозе кишечной микробиоты у пациентов с РАС [9–12]. В структуре микробного сообщества кишечника у больных РАС исследователи преимущественно обнаруживают увеличение соотношения количества представителей типов *Firmicutes/Bacteroidetes*, чаще из-за уменьшения численности *Bacteroidetes*. Кроме того, нередко выявляют увеличенное количество представителей *Clostridium* и предполагают, что синтезируемые ими нейротоксины, такие как фенолы, п-крезол и некоторые производные индолов, могут способствовать развитию симптомов РАС [13, 14].

Помимо измененного содержания бактериальных представителей у лиц с РАС обнаруживают иную структуру грибкового сообщества. Так, род *Candida* был одним из наиболее выявляемых таксонов микробиоты кишечника в когорте больных РАС, более чем вдвое распространенным по сравнению со здоровым контролем [13]. По данным другого исследования [15], *Candida* в образцах кала была обнаружена у 57,5% детей с РАС, в то время как у здоровых детей она не выявлялась.

Примечательно, что состав кишечных микробов у детей с РАС демонстрирует сходство с микробными профилями, обычно наблюдаемыми у людей с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [16]. L. Wang и соавт. обнаружили, что 31% детей с РАС страдают синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), причем пациенты с РАС и СИБР имели большую тяжесть симптомов аутизма по сравнению с больными с РАС без СИБР [17]. Однако, несмотря на то, что дисбиоз кишечника обнаруживается примерно у 80% пациентов с РАС, в различных работах результаты в отношении конкретных видов микроорганизмов, которые изменены у лиц с РАС по сравнению со здоровыми, не всегда последовательны, нередко противоречивы; поэтому необходимы дальнейшие исследования для верификации конкретного вида/видов микроорганизмов, способствующих развитию РАС [11].

МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И ПРЕНИЦАЕМОСТЬ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Слизистая оболочка кишечника играет важную роль в пищеварении и поддержании гомеостаза. Помимо питательных веществ, абсорбируемых посредством слизистой оболочки, через эпителиальную выстилку могут проникать различные микроорганизмы и высокомолекулярные вещества, включая пищевые антигены, токсины и бактериальные метаболиты. Для предотвращения попадания внешних антигенов через стенку ЖКТ необходимо постоянное поддержание нормального функционирования эпителиального барьера кишечника. В тонком кишечнике защитный барьер представлен монослоем специализированных эпителиальных клеток, связанных друг с другом белками плотных контактов, а также различными гуморальными факторами, включая муцины,

иммуноглобулины и цитокины. Нарушение нормального функционирования звеньев этой системы может приводить к повышению проницаемости эпителиальной выстилки, и, как следствие, проникновению внешних агентов, инициирующих или поддерживающих воспалительный процесс, через межклеточные барьеры.

Исследования последнего десятилетия связывают повышение проницаемости кишечной стенки с изменением качественного и количественного состава кишечной микробиоты.

Бактерии, образующие нормальную флору кишечника, предотвращают колонизацию патогенных бактерий, конкурирующих за питательные вещества и места прикрепления, тем самым усиливая защитные механизмы и барьерную функцию слизистой оболочки. Микробиота поддерживает производство антимикробных пептидов и секреторного IgA, а также выработку в резидентных кишечных макрофагах гомеостатических уровней цитокинов, подготавливая их к быстрому реагированию на инфекцию.

Посредниками в коммуникации между микробным сообществом и иммунной системой служат метаболиты кишечной микробиоты, важнейшими из которых являются **короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)**: ацетат, пропионат и бутират, образующиеся в результате анаэробной ферментации неперевариваемых пищевых волокон. КЦЖК, в первую очередь бутират, будучи основным энергетическим субстратом для клеток эпителия кишечника, поддерживают их метаболизм и функционирование; они также влияют на регуляцию трансэпителиального транспорта, модулируют висцеральную чувствительность и моторику, участвуют в регуляции местного кровотока, повышая его, то есть проявляя тем самым ангишемические свойства. Кроме того, целостность эпителиального барьера поддерживается КЦЖК благодаря их способности влиять на экспрессию генов, в том числе увеличивая экспрессию генов, кодирующих компоненты плотных соединений эпителиоцитов [18]. КЦЖК также могут стимулировать устойчивую выработку слизи и других противомикробных элементов [19].

Иммунomodулирующие свойства КЦЖК связаны с регулированием различных внутриклеточных сигнальных систем. Так, противовоспалительное действие КЦЖК, в основном пропионата и бутирата, опосредуется ингибированием гистондеацетилазы и активацией G-белок-связывающих рецепторов, регулирующих тем самым пролиферацию, дифференцировку клеток и экспрессию генов [18, 20]. КЦЖК способствуют инактивации пути NF- κ B, снижая выработку провоспалительных цитокинов и уменьшая воспаление. Кроме того, КЦЖК индуцируют высвобождение простагландина E2 и экспрессию противовоспалительного цитокина интерлейкина (IL)-10 [18], а также способствуют дифференцировке T-лимфоцитов в эффекторные и регуляторные T-клетки [20].

Вместе с тем высокие концентрации КЦЖК могут иметь негативный эффект, например индуцировать апоптоз, что также приводит к нарушению гомеостаза кишечного барьера [19]. Поэтому для поддержания оптимального состояния кишечной стенки количественный и качественный состав КЦЖК должен быть строго отрегулирован.

На уровне КЦЖК существенное влияние оказывает соотношение различных комменсальных кишечных бактерий, нарушение которого может привести к диспропорции между продуцируемыми КЦЖК и развитию воспалительного ответа [18]. Так, дисбиоз кишечника способен вызвать гиперактивацию клеточных ответов Th1 и Th17, влияющих также на реактивность периферических иммунных клеток, и разви-

тие/поддержание системного воспаления [13]. Низкие уровни фекальных КЦЖК обнаруживаются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [18]. У лиц с РАС также снижено содержание КЦЖК в кале [14].

РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Для пациентов с РАС характерна нарушенная проницаемость кишечного барьера. Так, об этом свидетельствует значительно повышенный у детей с РАС по сравнению со здоровыми сывороточный уровень зонулина — физиологического регулятора, способствующего разборке плотных контактов и увеличению проницаемости слизистой [21].

Обнаружено, что около 37% лиц с РАС имеют увеличенную кишечную проницаемостью [7]. Увеличенная проницаемость кишечника способствует проникновению в кровоток различных антигенов, токсинов и сигнальных молекул, которые индуцируют или поддерживают системные воспалительные реакции, способствующие повреждению других барьеров, в том числе гематоэнцефалического (ГЭБ). Ассоциированное с системным воспалением повреждение ГЭБ облегчает проникновение в мозг цитокинов, токсинов и антигенов, которые активируют микроглию, являющуюся эффектором воспаления в мозге (нейровоспаления).

Среди основных путей активации нейровоспаления, связанного с нарушением проницаемости кишечника, выделяют такие как активация микроглии периферическими провоспалительными цитокинами, КЦЖК и производными индола, проникновение в мозг периферических иммуноцитов [22, 23].

Одним из значимых механизмов поддержания воспаления вследствие нарушения проницаемости кишечного барьера является поступление в общий кровоток липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Так, у взрослых пациентов с тяжелым аутизмом наряду с тенденцией к более высоким уровням IL-1 β и IL-6 в сыворотке был обнаружен значительно больший уровень эндотоксина по сравнению с группой здоровых лиц, при этом уровень эндотоксина отрицательно коррелировал с показателем социальных навыков пациентов [24]. Примечательно, что у значительного числа детей с РАС обнаружена избыточная продукция провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию ЛПС [25]. Таким образом, даже незначительный уровень эндотоксемии, поддерживаемый постоянной транслокацией компонентов бактерий из кишечника в кровоток, способен поддерживать воспаление (системное и нейровоспаление).

РОЛЬ ПИЩЕВЫХ АНТИГЕНОВ В ПОДДЕРЖАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Повышенная кишечная проницаемость и нарушение иммунного гомеостаза способствуют увеличению иммунного ответа на пищевые антигены. Так, у больных с РАС обнаруживается повышение уровней антител к IgA, IgG и IgE к белкам пшеницы и коровьего молока [26, 27]. Вместе с тем связь между нарушенной проницаемостью кишечника и концентрацией антител к пищевым белкам обнаруживается не всегда [27]. Для детей с РАС характерна избыточная продукция провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию антигенами пищевых белков, такая клеточная иммунореактивность наблюдается при неаллергической пищевой гиперчувствительности [25, 28].

Известно, что экзогенные молекулы способны нарушать толерантность к аутоантигенам и стимулировать иммунные клетки в основном за счет молекулярного сходства экзогенного антигена с антигенами тканей человека (молекулярной мимикрии). Свойством мимикрии под антигены тканей человека обладают как вирусные и микробные антигены, так и эпитопы пищевых пептидов [29–32]. Перекрестная реактивность экзогенных антигенов с антигенами собственных тканей организма способствует запуску аутоиммунного процесса.

Наиболее изученной является перекрестная реактивность животных и растительных пищевых антигенов с антигенами островковых клеток поджелудочной железы, тканей щитовидной железы и нейрональными антигенами. Так, белки коровьего молока имеют молекулярное сходство с миелин-олигодендрогликопротеином, а астроцитарный аквапорин-4 — с пищевыми аквапоринами и серпинами бобовых, содержащимися в сое, кукурузе и других овощах [29]. Примечательно, что пищевые антигены способны не только служить триггерами аутоиммунитета с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов, но и поддерживать аутовоспалительный процесс с помощью активации врожденных иммунных реакций, что характерно, например, для глютена [33]. Таким образом, экзогенные антигены могут выступать и как первоначальный инициирующий фактор заболевания, и как фактор, длительно поддерживающий аутоиммунитет и/или аутовоспаление.

Многочисленные воздействия пищевых антигенов на иммунные клетки и выработка антител в секрете слизистой оболочки приводят к образованию иммунных комплексов, которые дополнительно способствуют воспалительной реакции в ЖКТ, повышению проницаемости кишечной стенки и, как следствие, попаданию антигенов в кровяное русло — таким образом активируются не только воспалительные, но и аутоиммунные реакции [31]. Помимо этого аутоантитела могут синтезироваться также к собственным антигенам, высвобождающимся в результате нарушения плотных контактов слизистой кишечника. Клоны Т-клеток, специфичные к определенным эпитопам пищевых антигенов, способны попадать в различные органы, где в ответ на гомологичные пептиды собственных тканей индуцируют воспаление.

Таким образом, проникновение в системный кровоток через нарушенный кишечный барьер различных пищевых антигенов может служить важным дополнительным фактором, способствующим индукции или поддержанию хронического воспалительного и аутоиммунного процесса, приводящего к поражению различных органов и тканей, включая ЦНС [31–33].

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Генералов В.О., Ободзинская Т.Е. — постановка проблемы, разработка общей концепции обзора; Ключник Т.П. — разработка общей концепции обзора, редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Александренкова А.Н., Садыков Т.Р., Ларионов Г.В. — сбор литературных источников, их критическая оценка, подготовка и редактирование текста статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Generalov, V.O., Obodzinskaya, T.E. — problem outline, generation of the general concept of the review; Klyushnik, T.P. — development of the general concept of the review, editing the text of the article, approval of the manuscript for publication; Aleksandrenkova, A.N., Sadykov, T.R., Larionov, G.V. — collection of literary sources, their critical evaluation, preparation and text editing of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА, НАПРАВЛЕННЫЕ НА КОНТРОЛЬ СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Разработка стратегий, направленных на снижение уровня воспаления при комплексной терапии пациентов с РАС является чрезвычайно важной. Так, за последние десятилетия опубликованы результаты ряда плацебо-контролируемых исследований эффективности использования иммунорегуляторных и/или противовоспалительных препаратов (преднизолона, прегненолона, целекоксиба, миноциклина, N-ацетилцистеина, сульфорафана и/или омега-3 жирных кислот) в лечении больных РАС [2, 34–37]. В целом было обнаружено положительное влияние данных препаратов на стереотипное поведение, гиперактивность, раздражительность по сравнению с плацебо. Исследования показали, что все эти средства могут подавлять провоспалительную активацию микроглии/моноцитов, а также восстанавливать дисбаланс иммунных клеток (например, Т-регуляторных/Т-хелперных-17 клеток), снижая уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и/или IL-17A, и в крови, и в мозге пациентов с РАС [2].

Слизистая ЖКТ является основной структурой, принимающей на себя огромные массивы антигенной стимуляции различными чужеродными агентами — микробными и пищевыми, и при нарушении своей целостности именно ЖКТ нередко служит источником, провоцирующим или поддерживающим воспалительные реакции не только локально, но и во всем организме. Поэтому для преодоления системного воспалительного процесса пациентам с РАС необходимо обеспечение оптимального состояния слизистой ЖКТ. Основными подходами к поддержанию барьерных свойств стенки кишечника служат восстановление баланса нормальной микрофлоры, обеспечивающего адекватный иммунный статус слизистой оболочки, синтез метаболитов-модераторов кишечной проницаемости, но не токсических веществ, а также различные диетологические режимы, снижающие поступление в организм потенциально вредоносных субстратов [38–41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с РАС помимо психо-неврологической симптоматики нередко презентуют соматические проблемы, которые, однако, могут быть не распознаны своевременно ввиду их неспецифичности и сложностей дифференцировки поведенческих реакций, ассоциированных с расстройством или являющихся ответом на соматическое неблагополучие. При этом совокупность клинических проявлений опосредована единой системной дисрегуляцией иммунологических и метаболических реакций и по своей сути является различным отражением одного процесса, требующего многопрофильного лечения и использования различных подходов терапии.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии частного и государственного финансирования при написании статьи.
The authors declare that there was no private or government funding when writing the article.

Об авторах / About the authors

Генералов Василий Олегович / Generalov, V.O. — д. м. н., профессор, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники «ПланетаМед». eLIBRARY.RU SPIN: 7317-0522. <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>. E-mail: planetamed@mail.ru
Клюшник Татьяна Павловна / Klyushnik, T.P. — д. м. н., профессор, руководитель научного отдела клиники «ПланетаМед». eLIBRARY.RU SPIN: 2968-9538. <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>. E-mail: klushnik2004@mail.ru
Ободзинская Татьяна Евгеньевна / Obodzinskaya, T.E. — врач-психиатр, психотерапевт, заведующий отделением митохондриальной медицины клиники «ПланетаМед». eLIBRARY.RU SPIN: 1540-2395. <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>. E-mail: dr.obodzinskaya@gmail.com
Александренкова Ангелина Николаевна / Aleksandrenkova, A.N. — врач-биохимик клиники «ПланетаМед». eLIBRARY.RU SPIN: 7151-1141. <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>. E-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru
Садыков Тимур Русланович / Sadykov, T.R. — к. м. н., врач-невролог, заведующий стационарным отделением клиники «ПланетаМед». eLIBRARY.RU SPIN: 2101-5826. <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>. E-mail: veeg.russia@gmail.com
Ларионов Геннадий Владимирович / Larionov, G.V. — врач-биохимик клиники «ПланетаМед». <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>. E-mail: videoeeg@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lasheras I., Real-López M., Santabàrbara J. Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2023;99(Suppl.2):102–10. DOI: 10.1016/j.anpede.2023.07.003
- Arteaga-Henriquez G., Gisbert L., Ramos-Quiroga J.A. Immunoregulatory and/or anti-inflammatory agents for the management of core and associated symptoms in individuals with autism spectrum disorder: a narrative review of randomized, placebo-controlled trials. *CNS Drugs*. 2023;37(3):215–29. DOI: 10.1007/s40263-023-00993-x
- Gładysz D., Krzywdzińska A., Hozyasz K.K. Immune abnormalities in autism spectrum disorder—could they hold promise for causative treatment? *Mol. Neurobiol.* 2018;55(8):6387–435. DOI: 10.1007/s12035-017-0822-x
- Ободзинская Т.Е., Генералов В.О., Садыков Т.Р., Александренкова А.Н. и др. Нейровоспалительный процесс как ключевой этиопатогенетический фактор в развитии расстройства аутистического спектра у пациентов детского возраста. *Психиатрия*. 2023;21(5):47–55. Obodzinskaya T.E., Generalov V.O., Sadykov T.R., Aleksandrenkova A.A. et al. Neuroinflammation process as a key etiopathogenetic factor in the evolution of autism syndrome in child patients. *Psikhiatriya*. 2023;21(5):47–55. (in Russian). DOI: 10.30629/2618-6667-2023-21-5-47-55
- Chaidez V., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J. Autism Dev. Disord.* 2014;44(5):1117–27. DOI: 10.1007/s10803-013-1973-x
- Adams J.B., Johansen L.J., Powell L.D., Quig D. et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:22. DOI: 10.1186/1471-230X-11-22
- De Magistris L., Familiari V., Pascotto A., Sapone A. et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010;51(4):418–24. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181dccc4a5
- Babinská K., Tomova A., Celušáková H., Babková J. et al. Fecal calprotectin levels correlate with main domains of the autism diagnostic interview-revised (ADI-R) in a sample of individuals with autism spectrum disorders from Slovakia. *Physiol. Res.* 2017;66(Suppl.4):S517–22. DOI: 10.33549/physiolres.933801
- Dash S., Syed Y.A., Khan M.R. Understanding the role of the gut microbiome in brain development and its association with neurodevelopmental psychiatric disorders. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:880544. DOI: 10.3389/fcell.2022.880544
- García-Gutiérrez E., Narbad A., Rodríguez J.M. Autism spectrum disorder associated with gut microbiota at immune, metabolomic, and neuroactive level. *Front. Neurosci.* 2020;14:578666. DOI: 10.3389/fnins.2020.578666
- Xu M., Xu X., Li J., Li F. et al. Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front. Psychiatry.* 2019;10:473. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00473
- Полякова С.И., Быстрова О.В., Азудин П.С., Паршина П.В. и др. Особенности микробиоты кишечника детей с расстройствами аутистического спектра по данным масс-спектрометрии микробных маркеров. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(6):5–15. Polyakova S.I., Bystrova O.V., Agudin P.S., Parshina P.V. et al. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorders according to mass spectrometry of microbial markers. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(6):5–15. (in Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-5-15
- Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C. et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017;5(1):24. DOI: 10.1186/s40168-017-0242-1
- De Angelis M., Francavilla R., Piccolo M., De Giacomo A. et al. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2015;6(3):207–13. DOI: 10.1080/19490976.2015.1035855
- Iovene M.R., Bombace F., Maresca R., Sapone A. et al. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia*. 2017;182(3–4):349–63. DOI: 10.1007/s11046-016-0068-6
- Shindler A.E., Hill-Yardin E., Petrovski S., Cunningham A.C. et al. Potential determinants of gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorders. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2020;7:182–96. DOI: 10.1007/s40489-019-00187-6
- Wang L., Yu Y.M., Zhan Y.Q., Zhang J. et al. Hydrogen breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in autism. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2018;27(2):233–40. DOI: 10.1007/s00787-017-1039-2
- Venegas D.P., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J. et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front. Immunol.* 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
- Al-Ayadhi L., Zayed N., Bhat R.Sh., Moubayed N.M.S. et al. The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut Pathog.* 2021;13(1):54. DOI: 10.1186/s13099-021-00448-y
- Ratajczak W., Rył A., Mizerski A., Walczakiewicz K. et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim. Pol.* 2019;66(1):1–12. DOI: 10.18388/abp.2018_2648
- Esnafoglu E., Crnk S., Ayyıldız S.N., Erdil A. et al. Increased serum zonulin levels as an intestinal permeability marker in autistic subjects. *J. Pediatr.* 2017;188:240–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.004
- Roe K. Autism spectrum disorder initiation by inflammation-facilitated neurotoxin transport. *Neurochem. Res.* 2022;47(5):1150–65. DOI: 10.1007/s11064-022-03527-x
- Eshraghi R.S., Davies C., Iyengar R., Perez L. et al. Gut-induced inflammation during development may compromise the blood-brain barrier and predispose to autism spectrum disorder. *J. Clin. Med.* 2020;10(1):27. DOI: 10.3390/jcm10010027
- Emanuele E., Orsi P., Boso M., Broglia D. et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci. Lett.* 2010;471(3):162–5. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.01.033

25. Jyonouchi H., Geng L., Ruby A., Zimmerman-Bier B. Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention. *Neuropsychobiology*. 2005;51(2):77–85. DOI: 10.1159/000084164
26. Trajkovski V., Petlichkovski A., Efinska-Mladenovska O., Trajkov D. et al. Higher plasma concentration of food-specific antibodies in persons with autistic disorder in comparison to their siblings. *Focus Autism Other Dev. Disabl.* 2008;23(3):176–85. DOI: 10.1177/1088357608320413
27. De Magistris L., Picardi A., Siniscalco D., Riccio M.P. et al. Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *BioMed Res. Int.* 2013;2013:729349. DOI: 10.1155/2013/729349
28. Jyonouchi H., Sun S., Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(2):76–84. DOI: 10.1159/000065416
29. Vojdani A., Gushgari L. R., Vojdani E. Interaction between food antigens and the immune system: association with autoimmune disorders. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(3):102459. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102459
30. Roe K. How major fungal infections can initiate severe autoimmune disease. *Microb. Pathog.* 2021;161(Pt.A):105200. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105200
31. Vojdani A. Molecular mimicry as a mechanism for food immune reactivities and autoimmunity. *Altern. Ther. Health Med.* 2015;21(Suppl.1):34–45.
32. Vojdani A., Campbell A.W., Anyanwu E., Kashanian A. et al. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, *Chlamydia pneumoniae* and *Streptococcus group A*. *J. Neuroimmunol.* 2002;129(1–2):168–77. DOI: 10.1016/s0165-5728(02)00180-7
33. Sollid L.M., Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(4):294–302. DOI: 10.1038/nri3407
34. Asadabadi M., Mohammadi M.R., Ghanizadeh A., Modabbernia A. et al. Celecoxib as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*. 2013;225(1):51–9. DOI: 10.1007/s00213-012-2796-8.
35. Malek M., Ashraf-Ganjouei A., Moradi K., Bagheri S. et al. Prednisolone as adjunctive treatment to risperidone in children with regressive type of autism spectrum disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin. Neuropharmacol.* 2020;43(2):39–45. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000382
36. Ayatollahi A., Bagheri S., Ashraf-Ganjouei A., Moradi K. et al. Does pregnenolone adjunct to risperidone ameliorate irritable behavior in adolescents with autism spectrum disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial? *Clin. Neuropharmacol.* 2020;43(5):139–45. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000405
37. Ghaleiha A., Alikhani R., Kazemi M.R., Mohammadi M.R. et al. Minocycline as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2016;26(9):784–91. DOI: 10.1089/cap.2015.0175
38. Звягин А. А., Бавыкина И. А. Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройств аутистического спектра у детей. *Педиатрия*. 2017;96(6):197–200. Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Gluten-free diet effectiveness in treatment of autism spectrum disorders in children. *Pediatrics*. 2017;96(6):197–200. (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-197-200
39. Ghalichi F., Ghaemmaghami J., Malek A., Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J. Pediatr.* 2016;12(4):436–42. DOI: 10.1007/s12519-016-0040-z
40. Varesio C., Grumi S., Zanaboni M.P., Mensi M.M. et al. Ketogenic dietary therapies in patients with autism spectrum disorder: facts or fads? A scoping review and a proposal for a shared protocol. *Nutrients*. 2021;13(6):2057. DOI: 10.3390/nu13062057
41. Yu Y., Huang J., Chen X., Fu J. et al. Efficacy and safety of diet therapies in children with autism spectrum disorder: a systematic literature review and meta-analysis. *Front. Neurol.* 2022;13:844117. DOI: 10.3389/fneur.2022.844117 

Поступила / Received: 02.09.2024

Принята к публикации / Accepted: 21.10.2024

Противодементные лекарственные средства и синдром удлиненного интервала QT

Н.А. Шнайдер^{1, 2} ✉, Е.А. Макаров¹, Д.В. Курдакова³, М.М. Петрова², Р.Ф. Насырова^{1, 4}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

³ СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца»; Россия, г. Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»; Россия, г. Тула

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ и систематизация результатов отечественных и зарубежных исследований лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и риска пароксизмальной пируэтной желудочковой тахикардии (Torsade de Pointes — TdP), ассоциированных с применением противодементных лекарственных средств (ПЛС), для обновления знаний практикующих неврологов о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических нежелательных реакций.

Основные положения. Деменция — синдром, сопровождающий различные нейродегенеративные заболевания, который вызывает у больного значительную дезадаптацию и инвалидизацию. Для замедления прогрессии деменции в неврологии применяются ПЛС, требующие длительного (пожизненного) приема, в связи с чем в клинической практике важен профиль безопасности ПЛС, в частности в отношении синдрома лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и развития TdP. Авторы провели поиск полнотекстовых отечественных и зарубежных публикаций (полнотекстовых версий оригинальных статей, клинических случаев, систематических обзоров, метаанализов, кокрейновских обзоров) на русском и английском языках, доступных в наукоемких библиографических базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB), по ключевым словам и их комбинациям. Работа проведена, согласно требованиям к систематическому обзору PRISMA 2022. Глубина поиска составила 10 лет (2013–2023).

Заключение. Систематический обзор продемонстрировал переменное влияние ПЛС на процессы реполяризации и депполяризации миокарда желудочков: укорочение интервала QT, отсутствие эффекта, пограничное удлинение интервала QT, удлинение интервала QT. Донеpezил имеет самый худший профиль кардиологической безопасности. Исследования галантамина дали противоречивые результаты. Наименьший риск удлинения интервала QT и развития TdP наблюдался при приеме ривастигмина и мемантина. Недостаточно данных о кардиобезопасности новой генерации ПЛС: адуканумаба, леканемаба и донанемаба.

Ключевые слова: противодементные лекарственные средства, нежелательная лекарственная реакция, деменция, удлинение интервала QT, кардиотоксичность, синдром удлиненного интервала QT, пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, синдром внезапной смерти.

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Макаров Е.А., Курдакова Д.В., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Противодементные лекарственные средства и синдром удлиненного интервала QT. Доктор.Ру. 2024;23(7):92–101. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-92-101

Anti-Dementia Drugs and Long QT Syndrome

N.A. Shnyder^{1, 2} ✉, E.A. Makarov¹, D.V. Kurdakova³, M.M. Petrova², R.F. Nasyrova^{1, 4}

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre of Psychiatry and Neurology; Saint Petersburg, Russian Federation

² Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russian Federation

³ State Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker; Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Tula State University; Tula, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Analysis and systematization of the results of domestic and foreign studies of drug-induced QT prolongation and the risk of Torsade de Pointes (TdP) associated with the use of antidementia drugs to update the knowledge of practicing neurologists about the possibility of predicting and preventing life-threatening cardiac adverse drug reactions.

Key points. Dementia is a syndrome that accompanies various neurodegenerative diseases, which causes significant maladjustment and disability in the patient. Anti-dementia drugs are used to slow down the progression of dementia which require long-term (lifelong) appointment. Therefore, the safety profile of these drugs is important in practice, in particular such conditions as the long QT syndrome and the development of ventricular tachycardia (TdP). The authors searched for full-text domestic and foreign publications (full-text versions of original articles, clinical cases, systematic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews) in Russian and English, available in knowledge-intensive bibliographic databases (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB), by keywords and their combinations. The study was conducted in accordance with the requirements for the PRISMA 2022 systematic review. The search depth is 10 years (2013–2023).

Conclusion. The systematic review demonstrated the variable effect of antidementia drugs on the processes of repolarization and depolarization of the ventricular myocardium: shortening of the QT interval, no effect, borderline prolongation of the QT interval, prolongation of the QT interval. Donepezil has the lowest cardiac safety profile. Studies of galantamine have yielded conflicting results. The lowest risk

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна / Shnyder, N.A. — E-mail: naschnaider@yandex.ru

of QT prolongation and TdP development was observed with rivastigmine and memantine. There is insufficient data on the cardiac safety of the new generation of antidementia drugs: aducanumab, lecanemab and donanemab.

Keywords: antidementia drugs, adverse drug reactions, dementia, prolongation of the QT interval, cardiotoxicity, long QT syndrome, Torsade de Pointes, ventricular tachycardia, sudden cardiac death.

For citation: Shnyder N.A., Makarov E.A., Kurdakova D.V., Petrova M.M., Nasyrova R.F. Anti-dementia drugs and long QT syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(7):92–101. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-92-101

ВВЕДЕНИЕ

Деменция — это синдром, причинами которого могут быть некоторые нейродегенеративные заболевания, со временем вызывающие гибель нейронов и прогрессирующее повреждение головного мозга, что обычно приводит к ухудшению когнитивных функций, выходящему за рамки обычных последствий биологического старения. Хотя сознание не затронуто, выраженные когнитивные расстройства обычно сопровождаются, а иногда и предшествуют изменениям настроения, эмоционального контроля, поведения и/или мотивации¹.

Деменция — признанная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) приоритетная цель общественного здравоохранения. В мае 2017 года Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила «Глобальный план действий по реагированию общественного здравоохранения на деменцию на 2017–2025 годы» [1]. Он представляет собой комплексный план действий для политиков, международных, региональных и национальных партнеров и ВОЗ в следующих областях: решение проблемы деменции как приоритет общественного здравоохранения; повышение осведомленности о деменции и создание общества, инклюзивного для людей с деменцией; снижение риска деменции; диагностика, лечение и уход; поддержка лиц, осуществляющих уход за больными с деменцией; исследования и инновации².

К сожалению, пока не существует абсолютно эффективного патогенетического лечения деменции. Для замедления ее прогрессирования используются противодементные лекарственные средства (ПЛС), которые чаще всего применяются для лечения деменции различной этиологии: болезни Альцгеймера (БА), сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, деменции при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе, болезни Хантингтона, CADASIL (от англ. cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), прионных болезнях, нейросифилисе, хронической травматической энцефалопатии; деменции, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека, дефицитом В12, гипотиреозом, отравлением свинцом, рассеянным склерозом, опухолями и другими патологиями, вызывающими анатомические изменения в головном мозге и затрагивающими корковые и подкорковые структуры. Наиболее распространенной причиной деменции среди этих заболеваний является БА [2, 3].

ПЛС требуется принимать длительно (всю жизнь), что объясняет важность сохранения оптимального баланса между их эффективностью и безопасностью. Профиль безопасности ПЛС для различных органов и систем, включая сердечно-сосудистую систему (ССС), варьирует в широком диапазоне в зависимости от дозы и длительности приема ПЛС и применения других ЛС по поводу фоновых заболеваний, являющихся причиной развития деменции, а также коморбидных болезней.

В связи с тем, что деменция в подавляющем большинстве случаев поражает людей старшей возрастной группы, эти пациенты, как правило, имеют хронические заболевания ССС, эндокринной и мочевыделительной систем, которые могут повышать риск ПЛС-индуцированной кардиотоксичности.

Среди ПЛС-индуцированных кардиотоксических нежелательных реакций (НР) особую озабоченность ученых и клиницистов вызывает синдром ЛС-индуцированного удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии (Torsade de Pointes — TdP). Несмотря на разработку ПЛС новой генерации, проблема ПЛС-индуцированного удлинения интервала QT не решена и по-прежнему недостаточно изучена, а настороженность практикующих неврологов и психиатров в большинстве медицинских учреждений остается низкой, ранняя диагностика — редкой. Это объясняет актуальность рассматриваемой проблемы, что побудило нас к подготовке настоящего систематического обзора.

Цель обзора — анализ и систематизация результатов отечественных и зарубежных исследований ЛС-индуцированного удлинения интервала QT и риска TdP, ассоциированных с применением ПЛС. Полученная информация необходима для обновления знаний практикующих неврологов и психиатров о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических НР.

Проведен поиск полнотекстовых отечественных и зарубежных публикаций (полнотекстовых версий оригинальных статей, клинических случаев, систематических обзоров, мета-анализов, кокрейновских обзоров) на русском и английском языках, доступных в наукоемких библиографических базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB), по ключевым словам и их комбинациям: противодементные лекарственные средства, нежелательная лекарственная реакция, деменция, удлинение интервала QT, кардиотоксичность, синдром удлиненного интервала QT, пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, синдром внезапной смерти. Работа проведена, согласно требованиям к систематическому обзору PRISMA 2020 [4] (рис. 1, табл. 1). Глубина поиска составила 10 лет (2013–2023).

Интервал QT — это время от начала деполяризации до окончания реполяризации желудочков. Основные физиологические процессы являются результатом Na^+ , K^+ и Ca^{2+} ионных токов через специфические рецепторы, расположенные в клеточной мембране и эндоплазматической сети кардиомиоцитов. Потенциал-зависимые натриевые ионные каналы в основном ответственны за деполяризацию, но поздний натриевый ток способствует реполяризации мембраны кардиомиоцитов. Кальциевые ионные каналы играют важную роль в поддержании фазы плато потенциала действия, а калиевые ионные каналы — в реполяризации мембраны кардиомиоцитов.

Нарушения функционирования этих потенциал-зависимых ионных каналов могут оказывать значительное влияние

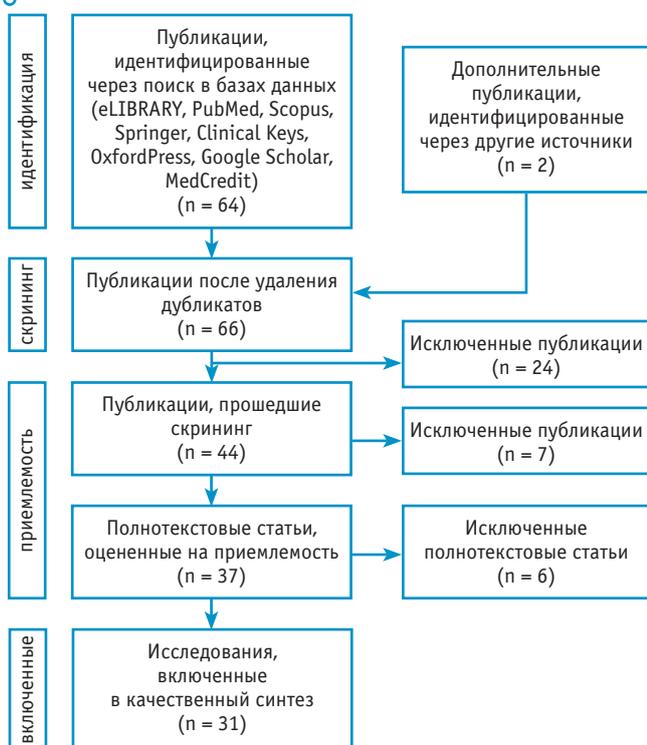
¹ World Health Organization. Dementia. 2023 March 15. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (дата обращения — 04.05.2024).

² World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2024: 27. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения — 04.05.2024).

Таблица 1. Критерии включения и исключения исследуемых публикаций
Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the studied publications

Критерий	Критерии включения	Критерии исключения
Тип публикации	Полнотекстовые версии: оригинальные статьи, клинические случаи, системные обзоры, метаанализы, кокрейновские обзоры	Тезисы, материалы конференций, постеры, диссертации
Доступ к публикации	Доступ к полной версии	Отсутствие доступа к полной версии
Язык публикации	Английский, русский	Другие иностранные языки
Базы данных	eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, Clinical Keys, OxfordPress, Google Scholar	Другие базы данных
Интернет-ресурсы	Государственный реестр лекарственных средств, U.S. Food and Drug Administration, DrugBank, PharmGKB, MedCredit	Другие интернет-ресурсы
Глубина поиска	2013–2023 гг. (10 лет)	До декабря 2023 г.

Рис. 1. Блок-схема PRISMA 2022
Fig. 1. PRISMA 2022 flowchart



на потенциал действия кардиомиоцитов. Вызванное приемом ПЛС нарушение функциональной активности потенциал-зависимых калиевых каналов способно продлевать реполяризацию мембраны кардиомиоцитов, что приводит к ПЛС-индуцированному удлинению интервала QT у пациентов с деменцией [5].

Под ПЛС-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT (СУИQT) подразумевают феномен, при котором введение ПЛС вызывает пролонгацию сердечной реполяризации и приводит к повышенному риску развития потенциально фатальной TdP. Клинические симптомы этой кардиотоксической НР включают тахикардию, синкопе и аноксические судороги, вторичные по отношению к желудочковой аритмии [6].

Однако продолжительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС): уменьшение ЧСС при-

водит к удлинению интервала QT и наоборот [7]. В связи с этим для корректной интерпретации случаев удлинения интервала QT применяются различные формулы расчета скорректированного интервала QT — QTc (рис. 2) [5], включая формулу Базетта (при ЧСС от 60 до 100 уд/мин [6]), Фредерика (при ЧСС менее 60 и более 100 уд/мин), формулы Фрамингема и Ходжеса (при расчете QTc у пациентов с фибрилляцией предсердий) [6].

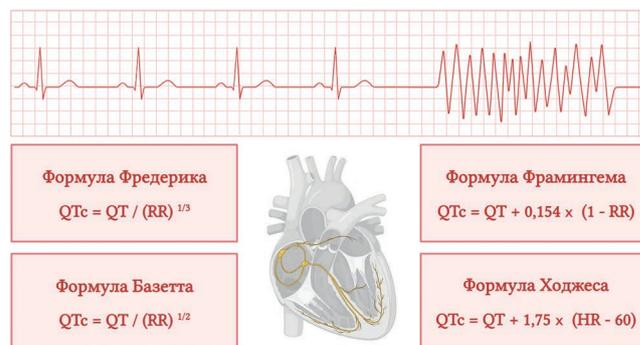
Согласно Приказу Минздрава России от 17.02.2022 г. N 81н «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах (диагностика и лечение)», разрешенные к приему ПЛС (донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин) у данной группы больных недостаточно безопасны в связи с риском удлинения QTc и развития TdP³, повышающей риск внезапной сердечной смерти (ВСС) (рис. 3).

Ингибиторы ацелилхолинэстеразы (АХЭИ) являются базовыми ПЛС для симптоматического лечения БА [9] легкой и средней степени тяжести. [10]. Кроме того, ПЛС данной группы часто назначают для замедления ухудшения когнитивных функций и психо-поведенческих расстройств у пожилых людей, страдающих деменцией иной этиологии, например сосудистой [11].

Мемантин является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов умеренной аффинности [3], разрешенным для лечения БА средней и тяжелой степени [9].

Рис. 2. Формулы расчета скорректированного интервала QT [5]

Fig. 2. Formulas for calculating corrected QT interval [5]



³ Приказ Минздрава России от 17.02.2022 г. N 81н «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах (диагностика и лечение)» (зарегистрирован в Минюсте России 24.03.2022 г. N 67892). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_412572/ef0da0b1dab5c6ccd6b940c7174ffb5e7db08f60/ (дата обращения — 04.05.2024).

Рис. 3. Хронология регистрации противодементных лекарственных средств в мире (по [8] и базе данных Drug.com⁴ в модификации авторов).

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера, ПЛС — противодементное лекарственное средство, FDA — U.S. Food and Drug Administration

Fig. 3. Registration timeline of anti-dementia drugs in the world (according to [8] and the Drug.com database as modified by the authors)



Стандартизированный экстракт гинкго двулопастного (СЭГБ) используется в качестве ПЛС при нарушениях памяти и деменции, включая БА [12]. Потенциальный механизм его действия остается неясным. Многообещающие химичес-

кие компоненты, идентифицированные в СЭГБ, в основном включают флавоноиды, терпеноиды, бифлавоноиды и органические кислоты, проявляющие такие фармакологические эффекты, как предотвращение окислительного стресса, увеличение мозгового кровотока, защита от токсичности β-амилоида, влияние на нейротрансмиссию и нейропластичность [13]. В исследовании 2021 года отвары, приготовленные из листьев гинкго билоба, способствовали умеренному ингибированию ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы [14]. Однако СЭГБ не имеет терапевтических показаний, одобренных регулирующими органами — Food and Drug Administration⁵, European Medicines Agency⁶ и Health Canada⁷.

Новой и перспективной группой ПЛС являются моноклональные антитела (адуканумаб⁸, леканемаб⁹, донанемаб¹⁰), влияющие на патофизиологические механизмы развития БА, такие как аномальное отложение β-амилоида, аномальное фосфорилирование тау-протеина, снижение активности ацетилхолина, токсичность глутамата, аутофагия и воспалительный ответ [15] (табл. 2, 3).

В Российской Федерации в качестве средств противодементной терапии используются и ноотропные ЛС (ницерголин, холина альфосцерат, цитиколин, идебенон, комплекс пептидов из головного мозга свиньи, депротенинизированный гемодериват крови телят¹¹), а также антитела к мозгоспецифическому белку S-100 аффинно очищенные, модифицированные.

Таблица 2. Классификация противодементных лекарственных средств (ЛС)

Table 2. Anti-dementia drug classification

Группа ЛС	ЛС	Механизм действия	Торговое наименование (зарегистрированное в РФ)
Антихолинэстеразные	Ипидакрин	Неселективный ингибитор ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ). Блокатор калиевых каналов	Ипидакрин Велфарм Ипидакрин Канон Ипидакрин Ипикрат Ипидакрин-С3 Аксамон
	Ривастигмин	Неселективный ингибитор АХЭ и БуХЭ	Ривастигмин Канон
	Такрин	Селективный ингибитор АХЭ	Исключен из клинического применения в 2013 г.
	Донепезил	Селективный ингибитор АХЭ	Донепезил Канон
	Галантамин	Селективный ингибитор АХЭ. Модуляция холинергических никотиновых рецепторов	Галантамин Галантамин Канон
Антагонист глутаматных NMDA-рецепторов	Мемантин	Блокатор постсинаптических глутаматных рецепторов	Мемантин Меморитаб Мемантин Канон Мемантинол Марукса Меманталь
Моноклональные антитела	Адуканумаб	Избирательно связывается с β-амилоидом	Не зарегистрирован в РФ
	Леканемаб	Избирательно связывается с β-амилоидом	Не зарегистрирован в РФ

⁴ Drugs.com — prescription drug information. URL: <https://www.drugs.com/> (дата обращения — 04.05.2024).

⁵ U.S. Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/drugs/> (дата обращения — 04.05.2024).

⁶ European Medicines Agency — European Union. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/> (дата обращения — 04.05.2024).

⁷ Drug and Health Products Portal. URL: <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/dhpp/search> (дата обращения — 04.05.2024).

⁸ Aducanumab (marketed as Aduhelm) information. URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information> (дата обращения — 04.05.2024); ADUHELM (aducanumab-awwa) injection. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s003lbl.pdf (дата обращения — 04.05.2024).

⁹ Leqembi FDA Approval History. URL: <https://www.drugs.com/history/leqembi.html#:~:text=The%20U.S.%20Food%20and%20Drug,approval%20on%20July%206%2C%202023> (дата обращения — 04.05.2024).

¹⁰ Donanemab for Alzheimer's disease. URL: <https://www.drugs.com/donanemab.html> (дата обращения — 04.05.2024).

¹¹ Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. 2020. URL: http://psyrus.ru/med_psy/klinicheskie-rekomendatsii/kognitivnie_rasstroistva_pogilie_1204202.pdf (дата обращения — 04.05.2024).

Таблица 3. Показания и противопоказания к использованию противодементных лекарственных средств
 Table 3. Indications and contraindications for anti-dementia drugs administration

Противодементное ЛС	Показания	Противопоказания	Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы
Ривастигмин	Деменция альцгеймеровского типа; слабо или умеренно выраженная деменция при болезни Паркинсона	Гиперчувствительность к производным карбамата; контактный аллергический дерматит на фоне применения трансдермальной терапевтической формы; возраст до 18 лет	Повышение АД, брадикардия, тахикардия, АВБ, ФП, синдром слабости синусового узла, стенокардия, ОИМ
Ипидакрин	Моно- и полинейропатия; полирадикулопатия; миастенический синдром; дисфагия; дизартрия; двигательные и/или умственные нарушения; атония кишечника	Гиперчувствительность к ипидакрину; эпилепсия; стенокардия; брадикардия; бронхиальная астма; механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей; вестибулопатия; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки; беременность, лактация; возраст до 18 лет	Брадикардия, ощущение сердцебиения
Галантамин	Деменция альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени	Клиренс креатинина менее 9 мл/мин; печеночные нарушения (более 9 баллов по шкале Чайлд — Пью); возраст до 18 лет	Снижение или повышение АД, ортостатический коллапс, сердечная недостаточность, отеки, АВБ, ФП, удлинение интервала QT, вентрикулярная и суправентрикулярная тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия, брадикардия, ОИМ
Донепезил	Деменция альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени	Гиперчувствительность к донепезилу и производным пиперидина; возраст до 18 лет	Брадикардия; синоатриальная блокада, АВБ
Мемантин	Деменция средней и тяжелой степени при болезни Альцгеймера	Гиперчувствительность к мемантину; тяжелая печеночная недостаточность; беременность, лактация; возраст до 18 лет	Артериальная гипертензия, венозный тромбоз/тромбоэмболия, сердечная недостаточность
Гинкго двулопастного листьев экстракт	Когнитивные нарушения; головокружения вестибулярного происхождения; тиннитус	Сниженная свертываемость крови; эрозивный гастрит; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ; артериальная гипотензия; беременность, лактация; возраст до 18 лет; гиперчувствительность к гинкго билоба	НД
Адуканумаб*	БА	НД	НД
Леканемаб*	БА	НД	НД

* Препарат не зарегистрирован в РФ, данные приведены из официальной инструкции Food and Drug Administration¹².

Примечание: АВБ — атриовентрикулярная блокада, АД — артериальное давление, ЛС — лекарственное средство, НД — нет данных, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий.

* The drug is not registered in Russia; the data are taken from the official package insert prepared by the Food and Drug Administration¹².

¹² ADUHELM (aducanumab-avwa) injection. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s003lbl.pdf (дата обращения — 04.05.2024); Leqembi FDA Approval History. URL: <https://www.drugs.com/history/leqembi.html#:~:text=The%20U.S.%20Food%20and%20Drug,approval%20on%20July%206%2C%202023> (дата обращения — 04.05.2024).

Показано, что АХЭИ могут влиять на кардиомиоциты через повышение уровня ацетилхолина (табл. 4), т. к. АХЭ в большом количестве распределяется в сердце [16].

Один из механизмов удлинения интервала QT и развития TdP при приеме донепезила включает блокирование калиевого тока, регулируемого геном специфических калиевых каналов сердца (hERG), который лежит в основе быстро активирующихся потенциал-зависимых K⁺ (K_v) токов замедленного выпрямления в кардиомиоцитах человека [17].

Галантамин — блокатор hERG, он продлевает реполяризацию мембраны кардиомиоцита при сверхтерапевтических концентрациях в плазме [18]. Не найдены доступные опубликованные данные относительно риска ингибирования калиевых каналов hERG ривастигином [19]. Для всех АХЭИ общим

механизмом удлинения интервала QT и развития TdP является увеличение уровня внутриклеточного кальция в результате взаимодействия сердечных холинергических рецепторов [20]

Мемантин оказывает ингибирующее действие на активацию NMDA-рецепторов, но его влияние на кардиомиоциты еще недостаточно изучено [16]. Мемантин может напрямую ингибировать натриевые ионные токи I_{Na} как в предсердиях, так и в желудочках. Мемантин не вызывает задержку реполяризации мембраны кардиомиоцитов, что указывает на отсутствие риска развития TdP. Однако связанное с мемантином увеличение симпатикотонического выброса в центральную нервную систему способно потенциально индуцировать ишемию миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [21], что может быть сопряжено

Таблица 4. Механизм действия и влияние противодементных лекарственных средств на интервал QT

Table 4. Mechanism of action and effect of anti-dementia drugs on the QT interval

Лекарственное средство	Механизм действия	Влияние на интервал QT	Класс доказательности
Антихолинэстеразные средства			
<i>Неселективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы</i>			
Ривастигмин	Увеличение уровня внутриклеточного кальция в результате действия на сердечные холинергические рецепторы [22]	Не вызывает удлинение интервала QTc	D [22]
		Не вызывает удлинение интервала QT и QTc	B [23]
Ипидакрин	НД	НД	НД
<i>Селективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы</i>			
Галантамин	Увеличение уровня внутриклеточного кальция в результате действия на сердечные холинергические рецепторы [20]. Блокирование калиевого тока через каналы hERG [18]	Удлинение интервала QTc	D [18]
Донепезил	Повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция [24]. Увеличение уровня внутриклеточного кальция в результате действия на сердечные холинергические рецепторы, мощный ингибитор калиевого тока I _{Kr} [20]. Прямое ингибирование и нарушение трафика канала KNCH2-hERG-K ⁺ , влияющего на калиевый ток I _{Kr} [25]. Блокирование калиевых рецепторов [17]	Не вызывает удлинения интервала QTc. Риск TdP	C [24]
		Не влияет на интервал QTc	B [26]
		Удлинение интервала QTc. Риск TdP	C [27]
		Незначительно удлиняет интервал QT и QTc	B [28]
		Удлинение интервала QT, QTc	C [29]
		Удлинение интервала QTc	D [22]
		Удлинение интервала QT, QTc	B [30]
Антагонист глутаматных NMDA-рецепторов			
Мемантин	Ингибирование натриевых токов I _{Na} в предсердиях и в желудочках [21]	Не влияет на интервал QT	B [32]
		Удлинение интервала QTc	C [33, 34]
Препарат растительного происхождения			
Гинкго двулопастного листьев экстракт	НД	НД	НД
Моноклональные антитела			
Адуканумаб*	НД	НД	НД
Леканемаб*	НД	НД	НД

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

Примечание: QTc — скорректированный интервал QT, TdP — Torsade de Pointes, НД — нет данных.

* The drug is not registered in Russia.

Note. QTc — corrected QT interval, TdP — Torsade de Pointes.

с острыми нарушениями сердечного ритма и проводимости, ассоциированными с инфарктом миокарда.

В доступной литературе нами не найдены сообщения о влиянии СЭГБ и адуканумаба на интервал QT и риск развития TdP.

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Ривастигмин

За анализируемый период нами найдена публикация о влиянии ривастигмина на интервал QTc и риск развития TdP в исследовании на 34 кроликах с использованием установки для перфузии изолированного сердца методом Лангендорфа. Результаты не показали удлинение интервала QTc [22].

Проведено также клиническое исследование с участием 1584 пациентов, которые были включены в открытую фазу лечения с применением трансдермальной терапевтической системы ривастигмина в дозе 9,5 мг/сут. После 24 недель лечения 567 пациентов, у которых наблюдалось функциональное или когнитивное ухудшение во время открытого лечения, вошли в двойную слепую фазу и продолжили терапию дозами 9,5 и 13,3 мг/сут. Спустя 48 недель по окончании исследования не получены доказательства удлинения интервала QTc в обеих группах [23].

В целом за анализируемый в период с 2013 по 2023 г. исследования или клинические случаи, подтверждающие ривастигмин-индуцированный СУИQT, не обнаружены.

Ипидакрин

Не найдено ни одной доступной публикации о влиянии ипидакрина на интервал QTc и риск TdP. Вероятнее всего, это связано с редким назначением данного ПЛС для лечения БА в связи с высоким риском развития НР и наличием более современных и безопасных АХЭИ, а сам препарат производится только на постсоветском пространстве¹³.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Галантамин

За анализируемый период выявлено исследование галантамина на 34 кроликах с использованием установки для перфузии изолированного сердца методом Лангендорфа [22]. Результаты показали триггерную активность галантамина: укорочение интервала QT в зависимости от дозы и 40 эпизодов TdP.

Наше внимание также привлекло более раннее доклиническое исследование. Проведены три эксперимента: с использованием патч-клампа на целых кардиомиоцитах, на изолированных сердцах самцов морских свинок и на живых морских свинках. В исследовании показано, что галантамин продлевает реполяризацию мембраны кардиомиоцитов, блокируя ток hERG, что является причиной удлинения интервала QT и фактором риска TdP [18].

Донепезил

При изучении влияния донепезила на интервал QTc и риск развития TdP нами обнаружены восемь исследований, отвечающих критериям включения. В двух клинических

исследованиях отсутствовало влияние этого ПЛС на интервал QT [26], на QT и QTc [28]. Первое исследование отличается небольшой выборкой (18 пациентов с установленной деменцией), но несмотря на отсутствие изменений интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), авторы зафиксировали удлинение среднего интервала PR с $177,3 \pm 30,9$ до $186,8 \pm 38,4$ мс ($p < 0,001$) [26]. Во втором исследовании участвовали 60 пациентов с ИБС и легкими когнитивными расстройствами, которые получали донепезил (5 мг/сут) и находились под наблюдением в течение как минимум четырех недель. Данное исследование также выявило удлинение среднего интервала PR [28].

В одном доклиническом исследовании на изолированных сердцах кроликов с использованием установки для перфузии изолированного сердца методом Лангендорфа показано удлинение интервала QTc [22]. В ретроспективном исследовании историй болезни 59 пациентов, получавших терапию донепезилом в течение 12 месяцев, обнаружено удлинение интервала QT ($393,3 \pm 35,6$ мс против $411,9 \pm 44,6$ мс, $p = 0,002$) [31].

В клиническом исследовании с участием 114 амбулаторных пациентов, принимавших донепезил, тоже выявлено удлинение интервала QTc (среднее значение — $0,443 \pm 0,032$ с против $0,426 \pm 0,026$ с; $p < 0,001$) [34].

При изучении трех клинических случаев получены следующие результаты. Описан один случай удлинения интервала QTc более 500 мс у 83-летней женщины европеоидной расы, которая поступила в отделение неотложной помощи с болью в бедре после падения в результате неожиданного синкопального эпизода. Она принимала донепезил в дозе 10 мг/сут. После отмены донепезила QTc вернулся к норме к 10-му дню [29].

Во втором случае у 80-летней женщины с БА после увеличения дозы донепезила с 5 до 10 мг/сут возникли диарея, рвота и спутанность сознания. На ЭКГ обнаружено удлинение интервала QTc. Вскоре после госпитализации у нее развилась TdP. Сердечно-легочная реанимация с разрядом мощностью 200 Дж оказалась успешной для восстановления сердечного ритма. После отмены донепезила интервал QTc нормализовался, и нарушения сердечного ритма в дальнейшем не регистрировались [27].

В третьем случае при поступлении в стационар у 86-летней женщины с синкопе была выявлена фибрилляция предсердий на ЭКГ, которая спонтанно восстановилась до нормального синусового ритма, а интервал QTc был в пределах нормы. На вторые сутки на ЭКГ зафиксирован TdP. После отмены донепезила рецидивы TdP не наблюдались [24].

Таким образом, наибольшее негативное влияние на интервал QTc и развитие TdP оказывает донепезил, но в первую очередь такие данные связаны с большим количеством исследований и описаний клинических случаев для этого ПЛС. Данные о риске удлинения интервала QT при применении галантамина и ривастигмина скудные, что не позволяет достоверно оценить их влияние на интервал QT. Отсутствуют и доступные сведения о возможной связи их приема с развитием TdP и ВСС.

Такрин

Нами не найдено ни одной доступной публикации за анализируемый период о влиянии такрина на интервал QTc и риск развития TdP, поскольку он исключен из клинического применения в 2013 г.

¹³ Ipidacrine. Drugs.com — prescription drug information. URL: <https://www.drugs.com/international/ipidacrine.html> (дата обращения — 04.05.2024).

АНТАГОНИСТ ГЛУТАМАТНЫХ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ МЕМАНТИН

За 2013–2023 годы описаны четыре случая влияния мемантина на интервал QT и QTc, но не обнаружено ни одного сообщения о развитии TdP на фоне приема этого ПЛС.

В доклиническом исследовании на 4 собаках мемантина гидрохлорид вводили внутривенно в дозах 0,01, 0,1 и 1 мг/кг в течение 10 мин, обеспечивая субтерапевтическую, клинически значимую и супратерапевтическую концентрации соответственно. В данном исследовании не было выявлено изменений интервала QT, по данным ЭКГ [21].

В одном клиническом исследовании 57 здоровых жителей Кореи принимали мемантин в дозе 20 мг/сут. По окончании исследования отсутствовали изменения интервала QT и другие серьезные НР [32].

Однако описаны два клинических случая негативного влияния мемантина на интервал QT. В одном из них у 73-летней женщины с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, застойной сердечной недостаточностью и сопутствующей терапией (варфарин, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, фуросемид, питавастатин, лансопризол, карведилол, бенидипин, спиронолактон, трихлорметиазид, добавки калия и препараты железа) на фоне приема мемантина зарегистрировано удлинение интервала QTc более 500 мс. После отмены препарата на 4-й день продолжительность интервала QTc нормализовалась [33].

Во втором случае описан 70-летний мужчина с сахарным диабетом и полной блокадой правой ножки пучка Гиса без каких-либо нарушений электролитного баланса, функции почек или печени. У пациента на фоне приема мемантина и галоперидола интервал QTc увеличился более 500 мс. Мемантин был отменен. Продолжена терапия галоперидолом. Через 3 дня продолжительность QTc снизилась до 484 мс и вернулась к базальному значению (450 мс) через 3 недели после отмены мемантина [34].

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ ЭКСТРАКТ ГИНГКО БИЛОБА)

Не найдено ни одной доступной публикации о влиянии СЭГБ на интервал QTc и риск развития TdP.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный систематический обзор продемонстрировал неоднородное влияние ПЛС на процессы реполяризации и деполяризации миокарда желудочков: укорочение интервала QT, отсутствие эффекта, пограничное удлинение интервала QT, удлинение интервала QT.

На финальном этапе подготовки настоящего обзора все перечисленные в таблице 4 ПЛС были занесены в поисковую систему сайта CredibleMeds.org¹⁴, после чего разделены

на группы в зависимости от риска развития TdP. Полученные результаты соотносятся с данными базы CredibleMeds.org: к ПЛС с высоким риском СУИQT отнесен донепизил, а со средним риском — галантамин. Недостаточно сведений о влиянии на интервал QT ривастигмина и мемантина. В базе CredibleMeds.org отсутствуют СЭГБ, ипидакрин, адуканумаб, леканемаб¹⁵.

При назначении ПЛС с известной кардиотоксичностью для клинициста важен контроль ЭКГ в динамике (клинически значимым удлинением интервала QT считается 30–50 мс по сравнению с таковым на старте терапии) с интервалом 1, 3 и 6 месяцев от начала приема ПЛС в зависимости от группы риска (низкий, средний или высокий риск) с подсчетом QTc по формуле Фредерика (см. рис. 2). Необходимо также проведение фармакогенетического тестирования носительства нефункциональных аллельных вариантов генов, кодирующих ключевые изоферменты цитохрома P450, участвующих в метаболизме ПЛС в печени, для идентификации пациентов с замедленным метаболизмом ПЛС (фармакокинетический профиль — промежуточный или медленный метаболизатор), особенно при длительном (пожизненном) приеме этих препаратов в связи с высоким риском их кумуляции в организме человека и достижении токсического уровня в крови [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя ПЛС-индуцированные кардиологические НР встречаются реже, чем НР со стороны желудочно-кишечного тракта, они являются серьезным фактором риска ВСС у пациентов с деменцией. Представленный систематический обзор выявил вариабельность механизмов действия ПЛС двух основных доступных в РФ групп, обладающих кардиотропностью. Наихудший профиль кардиобезопасности имеет донепизил (6 из 8 исследований показали удлинение интервала QTc). При исследовании галантамина получены противоречивые данные (как укорочение интервала QT, так и более ранние случаи удлинения интервала QT).

Наиболее безопасны в отношении появления СУИQT ривастигмин и мемантин. Не описано ни одного случая увеличения интервала QTc, вызванного ривастигмином, но есть два клинических случая удлинения интервала QTc у пациентов с отягощенным анамнезом со стороны ССС.

К сожалению, данных о новой многообещающей генерации ПЛС (адуканумабе, леканемабе и донанемабе) недостаточно, чтобы провести полноценный обзор этой фармакологической группы, но, исходя из механизма их действия, можно предположить хороший профиль кардиобезопасности.

Другие ПЛС (СЭГБ и антитела к мозгоспецифическому белку S-100 аффинно очищенные, модифицированные) не приводили к удлинению интервала QT у пациентов с когнитивными расстройствами, но нуждаются в дальнейшем изучении.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Шнайдер Н.А. — разработка дизайна статьи, редактирование содержания рукописи; Макаров Е.А., Курдакова Д.В. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Петрова М.М., Насырова Р.Ф. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Shnyder, N.A. — development of article design, content verification; Makarov, E.A., Kurdakova, D.V. — review of publications,

¹⁴ Woosley R.L., Heise C.W., Gallo T., Woosley R.D. et al. QTdrugs List. URL: www.CredibleMeds.org (дата обращения — 04.05.2024).

¹⁵ Там же.

processing, analysis and interpretation of data, writing the text; Petrova, M.M., Nasyrova, R.F. — checking the particular importance of the content, approving the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Шнайдер Наталья Алексеевна / Shnayder, N.A. — д. м. н., профессор, невролог, врач функциональной диагностики, психотерапевт, главный научный сотрудник, заместитель руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279. <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Макаров Евгений Александрович / Makarov, E.A. — невролог, ординатор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0004-1752-094X>. E-mail: tolsur@vk.com

Курдакова Дарья Владимировна / Kurdakova, D.V. — невролог, врач функциональной диагностики СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница святого Николая Чудотворца». eLIBRARY.RU SPIN: 6833-5169. <https://orcid.org/0009-0002-2280-4205>. E-mail: kurdakova_d08@mail.ru

Петрова Марина Михайловна / Petrova, M.M. — д. м. н., профессор, кардиолог, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3531-2179. <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>. E-mail: stk99@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна / Nasyrova, R.F. — д. м. н., клинический фармаколог, психиатр, главный научный сотрудник, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; профессор ФГБОУ ВО ТулГУ. eLIBRARY.RU SPIN: 3799-0099. <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>. E-mail: regina_nmrcpn@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chowdhary N., Barbui C., Anstey K.J., Kivipelto M. et al. Reducing the risk of cognitive decline and dementia: WHO recommendations. *Front. Neurol.* 2022;12:765584. DOI: 10.3389/fneur.2021.765584
- Нестерова М.В. Актуальные аспекты диагностики и лечения болезни Альцгеймера на основе современных зарубежных рекомендаций. *Медицинский совет.* 2018;6:33–7. Nesterova M.V. Topical issues of diagnosis and treatment of Alzheimer's disease based on modern foreign guidelines. *Medical Council.* 2018;6:33–7. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-6-33-37
- McShane R., Westby M.J., Roberts E., Minakaran N. et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;3(3):CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
- Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., Boutron I. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n160. DOI: 10.1136/bmj.n160
- Shnayder N.A., Kidyeva A.V., Vaiman E.E., Asadullin A.R. et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsades de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):72–119. DOI: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
- Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62–7. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum.* 2019;21(3):62–7. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190415
- Wang G.K., Mitchell J., Wang S.Y. Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* 2008;222(2):79–90. DOI: 10.1007/s00232-008-9103-y
- Pardo-Moreno T., González-Acedo A., Rivas-Domínguez A., García-Morales V. et al. Therapeutic approach to Alzheimer's disease: current treatments and new perspectives. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1117. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061117
- Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2018;25(1):59–70. DOI: 10.1111/ene.13439
- Malik B.H., Hamid P., Khan S., Gupta D. et al. Correlation between donepezil and QTc prolongation and Torsades de Pointes: a very rare phenomenon. *Cureus.* 2019;11(12):e6451. DOI: 10.7759/cureus.6451
- Ruangritchankul S., Chantharit P., Srisuma S., Gray L.C. Adverse drug reactions of acetylcholinesterase inhibitors in older people living with dementia: a comprehensive literature review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2021;17:927–49. DOI: 10.2147/TCRM.S323387.
- Singh S.K., Srivastav S., Castellani R.J., Plascencia-Villa G. et al. Neuroprotective and antioxidant effect of Ginkgo biloba extract against AD and other neurological disorders. *Neurotherapeutics.* 2019;16(3):666–74. DOI: 10.1007/s13311-019-00767-8
- Liu L.W., Yue H.Y., Zou J., Tang M. et al. Comprehensive metabolomics and lipidomics profiling uncovering neuroprotective effects of Ginkgo biloba L. leaf extract on Alzheimer's disease. *Front. Pharmacol.* 2022;13:1076960. DOI: 10.3389/fphar.2022.1076960
- Fernandes F., Barroso M.F., De Simone A., Emriková E. et al. Multi-target neuroprotective effects of herbal medicines for Alzheimer's disease. *J. Ethnopharmacol.* 2022;290:115107. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115107
- Peng Y., Jin H., Xue Y.H., Chen Q. et al. Current and future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: an overview of drug development bottlenecks. *Front. Aging Neurosci.* 2023;15:1206572. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1206572
- Kobayashi S., Sugama N., Nagano H., Miyamori A. et al. Analysis of adverse events of cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists on arrhythmias using the Japanese adverse drug event report database. *Drugs Real World Outcomes.* 2023;10(2):321–9. DOI: 10.1007/s40801-023-00362-6
- Chae Y.J., Lee H.J., Jeon J.H., Kim I.B. et al. Effects of donepezil on hERG potassium channels. *Brain Res.* 2015;1597:77–85. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.057
- Vigneault P., Bourgault S., Kaddar N., Caillier B. et al. Galantamine (Reminyl) delays cardiac ventricular repolarization and prolongs the QT interval by blocking the HERG current. *Eur. J. Pharmacol.* 2012;681(1–3):68–74. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.02.002
- Malone K., Hancox J.C. QT interval prolongation and Torsades de Pointes with donepezil, rivastigmine and galantamine. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2020;11:2042098620942416. DOI: 10.1177/2042098620942416
- Huang Y., Alsabbagh M.W. Comparative risk of cardiac arrhythmias associated with acetylcholinesterase inhibitors used in treatment

- of dementias — a narrative review. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2020;8(4):e00622. DOI: 10.1002/prp2.622
21. Kambayashi R., Goto A., Hagiwara-Nagasawa M., Izumi-Nakaseko H. et al. Analysis of clinically-reported, memantine-induced cardiovascular adverse responses using the halothane-anesthetized dogs: reverse translational study. *J. Pharmacol. Sci.* 2022;148(4):34–350. DOI: 10.1016/j.jphs.2022.01.011
 22. Ellermann C., Coenen A., Niehues P., Leitz P. al. Proarrhythmic effect of acetylcholine-esterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: benefit of rivastigmine in an experimental whole-heart model. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020;20(2):168–75. DOI: 10.1007/s12012-019-09543-8
 23. Riepe M.W. High-dose cholinergic therapy with rivastigmine patch does not prolong QTc time in patients with Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry.* 2014;75(3):288. DOI: 10.4088/JCP.13l08730
 24. Hadano Y., Ogawa H., Wakeyama T., Iwami T. et al. Donepezil-induced Torsades de Pointes without QT prolongation. *J. Cardiol. Cases.* 2013;8(2):e69–71. DOI: 10.1016/j.jccase.2013.05.004
 25. Cubeddu L.X. Drug-induced Inhibition and trafficking disruption of ion channels: pathogenesis of QT abnormalities and drug-induced fatal arrhythmias. *Curr. Cardiol. Rev.* 2016;12(2):141–54. DOI: 10.2174/1573403x12666160301120217
 26. Igeta H., Suzuki Y., Tajiri M., Someya T. Cardiovascular pharmacodynamics of donepezil hydrochloride on the PR and QT intervals in patients with dementia. *Hum. Psychopharmacol.* 2014;29(3):292–4. DOI: 10.1002/hup.2398
 27. Kitt J., Irons R., Al-Obaidi M., Missouri C. A case of donepezil-related Torsades de Pointes. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015211900. DOI: 10.1136/bcr-2015-211900
 28. Wang D., Wu Y., Wang A., Chen Y. et al. Electrocardiogram changes of donepezil administration in elderly patients with ischemic heart disease. *Cardiol. Res. Pract.* 2018;2018:9141320. DOI: 10.1155/2018/9141320
 29. Jackson E.G., Stowe S. Lesson of the month 1: prolonged QT syndrome due to donepezil: a reversible cause of falls? *Clin. Med. (Lond).* 2019;19(1):80–1. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-1-80
 30. Kuwahata S., Takenaka T., Motoya T., Masuda K. et al. Effect of QT prolongation in patients taking cholinesterase inhibitors (donepezil) for Alzheimer's disease. *Circ. Rep.* 2021;3(3):115–21. DOI: 10.1253/circrep.CR-20-0115
 31. Kho J., Ioannou A., Mandal A.K.J., Cox A. et al. Long term use of donepezil and QTc prolongation. *Clin. Toxicol. (Philadelphia).* 2021;59(3):208–14. DOI: 10.1080/15563650.2020.1788054
 32. Park J.W., Kim K.A., Park J.Y. Effect of memantine on QT/QTc interval in a healthy Korean population. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2021;10(10):1209–15. DOI: 10.1002/cpdd.931
 33. Takehara H., Suzuki Y., Someya T. QT prolongation associated with memantine in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015;69(4):239–40. DOI: 10.1111/pcn.12236
 34. Kajitani K., Yanagimoto K., Monji A., Maruyama T. Memantine exacerbates corrected QT interval prolongation in Alzheimer's disease: a case report from an unintentional rechallenge. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016;64(1):232–3. DOI: 10.1111/jgs.13897
 35. Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г., ред. Клиническая психофармакогенетика. СПб.: ДЕАН; 2020. 408 с. Nasyrova R.F., Neznanov N.G., eds. *Clinical psychopharmacogenetics.* SPb.: DEAN; 2020. 408 p. (in Russian)
 36. Neznanov N.G. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2021;1(1):1–2. [DOI](#)

Поступила / Received: 24.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 04.09.2024

Первый психотический эпизод: клиничко-диагностические аспекты и терапевтические подходы

В.А. Чинарев^{1, 2} ✉, Е.В. Малинина¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Челябинск

² ГБУЗ «Областная клиническая специализированная психоневрологическая больница № 1»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель. Представить всесторонний современный анализ клинических, диагностических аспектов и терапевтических подходов при первом психотическом эпизоде. Научный обзор основан на релевантных публикациях, полученных путем избирательного поиска литературы в PubMed/MEDLINE, eLIBRARY.RU, РИНЦ, Google Scholar и других базах данных за последние 5 лет.

Основные положения. В последние десятилетия увеличилось количество научных исследований, демонстрирующих результативность ранней интервенции при первом психотическом эпизоде. Психоз связан с различными психическими нарушениями, включая расстройство шизофренического спектра (шизофрению, шизоаффективное, бредовое, шизофреноформное и кратковременное психотическое расстройство), биполярное расстройство, депрессию и манию с психотическими включениями. Распространенность неаффективных психотических расстройств в течение жизни составляет 1,94%, аффективных психотических расстройств — 0,59%. Первые проявления психоза часто приходятся на молодой возраст, что может привести к нарушениям в различных сферах жизни пациента, включая личную, семейную, профессиональную и общественную активность, а это, в свою очередь, создает дополнительную нагрузку на семью и общество. Раннее выявление и лечение психотических симптомов повышает эффективность терапии и улучшает прогноз заболевания. В то же время отсутствие своевременной медицинской помощи влияет на эффективность и длительность антипсихотической терапии, может привести к увеличению риска повторных госпитализаций, снижению качества жизни пациента и в результате — к неблагоприятному исходу заболевания.

Заключение. Социальная значимость проблемы определяется тем, что, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, острый психоз находится на третьем месте среди наиболее инвалидизирующих заболеваний, а основные психотические расстройства уменьшают среднюю продолжительность жизни на 10 лет. Одним из основных направлений современной медицины является превентивно-сберегающая реабилитация, направленная на предотвращение повторных госпитализаций и улучшение социальной адаптации пациентов. Изучение взаимодействия различных аспектов возникновения, протекания и исходов первого психотического эпизода позволяет оценить динамику, действующие программы психосоциальной реабилитации и лечения заболевания.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, раннее вмешательство, психосоциальная реабилитация, биопсихосоциальная модель.

Для цитирования: Чинарев В.А., Малинина Е.В. Первый психотический эпизод: клиничко-диагностические аспекты и терапевтические подходы. Доктор.Ру. 2024;23(7):102–112. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-102-112

The First Psychotic Episode: Clinical, Diagnostic Aspects, and Therapeutic Approaches

V.A. Chinarev^{1, 2} ✉, E.V. Malinina¹

¹ South Ural State Medical University; Chelyabinsk, Russian Federation

² Regional Clinical Specialized Neuropsychiatric Hospital No. 1; Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To provide a comprehensive and up-to-date analysis of the clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of the first psychotic episode, this scientific review was conducted. The review is based on relevant publications from PubMed/MEDLINE, eLIBRARY.RU, RSCI, Google Scholar, and other databases published over the last five years.

Key points In recent decades, there has been an increase in the number of scientific studies that demonstrate the effectiveness of early intervention for the first psychotic episode. Psychosis can be associated with various mental disorders, such as schizophrenic spectrum disorders, bipolar disorder, and depression with psychotic features. The prevalence of these disorders during a person's lifetime is approximately 1.94% for non-affective psychotic disorders and 0.59% for affective psychotic disorders. The first manifestations of psychosis can occur at a young age and can lead to difficulties in personal, family, professional, and social life. Early detection and intervention can improve treatment outcomes and prognosis. At the same time, lack of timely medical care can affect the effectiveness and duration of antipsychotic therapy. This can lead to increased risk of hospitalizations, decreased quality of life, and an unfavorable outcome for the patient.

Conclusion. The social significance of the problem is determined by the fact that, according to the World Health Organization, acute psychosis is in third place among the most disabling diseases, and major psychotic disorders reduce the average life expectancy by 10 years. One of the main directions of modern medicine is preventive and life-saving rehabilitation aimed at preventing repeated hospitalizations and improving the social adaptation of patients. The study of the interaction of various aspects of the occurrence, course and outcome of the first psychotic episode allows us to assess the dynamics, current programs of psychosocial rehabilitation and treatment of the disease.

Keywords: first psychotic episode, early intervention, psychosocial rehabilitation, biopsychosocial model.

✉ Чинарев Виталий Александрович / Chinarev, V.A. — E-mail: v.chinarev@okspnb.ru

For citation: Chinarev V.A., Malinina E.V. The first psychotic episode: clinical, diagnostic aspects, and therapeutic approaches. Doctor.Ru. 2024;23(7):102–112. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-102-112

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, психотическими расстройствами страдают примерно 7 человек на 1 тыс. взрослого населения [1]. Основные клинические проявления представляют многогранную психопатологическую картину, состоящую из нарушений восприятия, дезорганизации мышления, поведенческих и когнитивных нарушений, снижения мотивации, а также сложностей в социальной адаптации, утраты работоспособности и проблем в личной жизни [2–4]. Уже с начальных этапов развития болезни негативные симптомы и когнитивные нарушения признаны значимыми характеристиками состояния, которые обнаруживаются на самых ранних стадиях, влияя на краткосрочные и долгосрочные результаты лечения [5, 6].

Острое психотическое состояние, представляющее потенциальную угрозу для здоровья и безопасности пациента и окружающих, часто требует госпитализации [7], а своевременная медико-психологическая помощь способствует быстрому выздоровлению, возвращению к привычному образу жизни и предотвращению необратимых нейрокогнитивных нарушений [8, 9].

В соответствии с диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), первый психотический эпизод (ППЭ) относится к различным психотическим расстройствам, и для обеспечения своевременной помощи пациентам с такими состояниями важна адекватная дифференциальная диагностика. Однако на ранних стадиях острого состояния постановка окончательного диагноза часто вызывает большие трудности [10, 11].

Превентивные меры, направленные на раннее вмешательство, связаны с проблемами дестигматизации пациентов, что позволяет не ставить знак равенства между диагнозом и исходом заболевания, а предпринять меры по своевременной психофармакологической помощи и психосоциальной реабилитации больных [12, 13].

Выявление ранних продромальных признаков дает возможность разработать эффективные стратегии интервенции, способные существенно улучшить исход заболевания и снизить риск его прогрессирования [14]. Считается, что в данный период можно ретроспективно распознать конкретное функциональное и когнитивное снижение и использовать это для выявления лиц с аналогичными симптомами и повышенным риском развития психоза в будущем.

Цель обзора: представить всесторонний современный анализ клинических, диагностических аспектов и терапевтических подходов при ППЭ. Научный обзор основан на релевантных публикациях, полученных путем избирательного поиска литературы в PubMed/MEDLINE, eLIBRARY.RU, РИНЦ, Google Scholar и других базах данных за последние 5 лет. В процессе работы изучены и обобщены сведения о биопсихосоциальной модели механизма развития психотических состояний, а также о клинических проявлениях и особенностях течения заболевания. Особое внимание уделено терапевтическим аспектам, в т. ч. вопросам ранней диагностики, своевременного начала лечения и реабилитации, а также роли семьи и общества в процессе восстановления и адаптации пациентов.

Опыт переживания ППЭ оказывает долгосрочное влияние на отношение пациента к дальнейшему лечению. Психотическое состояние является травмирующим для больного, а опыт негативного взаимоотношения с медицинскими работниками, тяжелые условия лечения, побочные эффекты

приема антипсихотических препаратов, неопределенность прогнозов на будущее могут привести к нежеланию пациента продолжать сотрудничество с психиатрической службой и появлению проблем в становлении комплаенса [15].

Таким образом, условия успешного терапевтического взаимодействия оказывают значительное влияние на формирование картины заболевания и реализацию продуктивных моделей поведения у пациентов. Это обусловлено взаимодействием различных факторов, таких как этиопатогенетические механизмы возникновения психических заболеваний, преморбидных особенностей личности, уровень социальной адаптации, выраженность клинических проявлений [16]. Понимание особенностей формирования картины болезни позволяет более точно поставить диагноз, выбрать оптимальные методы лечения и реабилитации, а также сформировать у пациента понимание способов преодоления болезни и восстановления социальных связей и статуса личности [17].

Одно из немногих всеобъемлющих эпидемиологических исследований в этой области (в котором использованы критерии Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, (DSM-IV), очень близкие к критериям DSM-V) [18] выявило, что распространенность всех первичных психотических расстройств в течение жизни составляет 1,94%, из них шизофрени — 0,87%, т. е. 43,8% случаев первичного психотического расстройства. В структуре всех психотических расстройств частота шизоаффективного расстройства в течение жизни — 0,32%, шизофреноморфного — 0,07%, бредового — 0,18%, кратковременного психотического расстройства — 0,05%, неуточненного психотического расстройства — 0,45%.

Аффективные психозы встречаются в 0,59% случаев, психотические состояния, вызванные употреблением психоактивных веществ (ПАВ), — в 0,42%, а распространенность психотических расстройств, вызванных общим состоянием здоровья, составляет 0,21% (таким образом, доля шизофрени как причины психотического расстройства — всего 26,9% всех случаев) [18].

Эти данные демонстрируют разнообразие психотических состояний в популяции, что говорит о необходимости дальнейшего изучения и более глубокого понимания различных форм психозов. Очень важно, что большинство психотических расстройств включают в себя состояния, отличные от шизофрени, поэтому нужны диагностические мероприятия и междисциплинарный подход к лечению пациентов, страдающих психотическими расстройствами, с акцентом на персонализированную помощь и раннее вмешательство.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО ЭПИЗОДА

Этиология развития ППЭ, в том числе в рамках эндогенного заболевания, подтверждает многофакторный патогенез болезни. Патофизиология возникновения и прогрессирования эндогенного заболевания, а также чувствительные и специфические биомаркеры пока достоверно не определены [19]. Модель биопсихосоциального развития подчеркивает важность биологических, психологических и социальных аспектов в возникновении и протекании психических заболеваний, на ее основе может быть организована медико-психологическая помощь пациентам [20]. Дезадаптивные механизмы, ставшие результатом продолжительного психосоциального воздействия на преморбидное развитие,

снижающее барьеры стресса и уязвимости, в значительной мере сохраняют свою актуальность и на протяжении всего процесса болезни [21, 22].

Большое значение в возникновении психотического расстройства, не раз подтвержденное отечественными учеными, имеет модель стресса — уязвимости, в частности для риска появления, манифестации и течения психоза. Взаимодействие между стрессом и уязвимостью уже давно считается потенциальным фактором, способствующим развитию психотических заболеваний. Доказательства наличия модели «диатез — стресс» накоплены с помощью ряда подходов [23], включая общие эпидемиологические и проспективные когортные исследования [24], неблагоприятный детский опыт, анализ воспринимаемого (субъективного) стресса у пациентов [25], а также исследования нейромедиаторного взаимодействия дофамина с различными группами рецепторов и нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [26].

Таким образом, считается, что влияние неблагоприятных условий и стресса в раннем возрасте может взаимодействовать с врожденными и приобретенными нейробиологическими механизмами, способствуя развитию дистресса и в итоге — возникновению психотических симптомов [27].

Среди групп риска появления психоза самая значительная — молодые люди от 14 до 25 лет, и примерно в 50% случаев психоз начинается в возрасте до 25 лет [28]. В целом в этой возрастной группе наблюдается рост числа психических заболеваний, в том числе психозов, что создает серьезный риск для продуктивной взрослой жизни молодых людей [29]. Обращают на себя внимание первоначальное нарушение социального функционирования, неспецифическая неврозоподобная симптоматика, за которыми чаще всего следуют «подпороговые» психопродуктивные расстройства, возникающие непосредственно перед развитием явного психоза [30].

Проведенные исследования последних лет демонстрируют, что время между появлением психотических симптомов (определяемых как очевидные и обычно неприятные изменения в поведении, наблюдаемые членами семьи или окружением пациента) и первым обращением за медицинской помощью составляет около 2,5 года [31]. Ретенция в предоставлении эффективного лечения оказывает значительное влияние на средне- и долгосрочные результаты, снижая шансы на полное выздоровление. К последствиям несвоевременного обращения за медицинской помощью относят длительный период восстановления, повторные госпитализации и утрату уверенности в себе, повышенный риск депрессивных расстройств и суицидального поведения, потерю семьи и социальной поддержки, прекращение учебы и работы, трудности в воспитании детей, злоупотребление ПАВ, насилие и преступную деятельность [32].

При диагностике клинических стадий в первое десятилетие существует высокий потенциал для сокращения сроков и повышения качества медицинской помощи. Изучение психотического заболевания привело к пониманию его нозологической формы в структуре психических расстройств. Стадирование психотического расстройства способствовало выявлению различных этапов заболевания и разработке подходов к коррекции каждого из них. Следовательно, возник профилактический подход с возможностью задержки перехода к более тяжелым стадиям заболевания или даже возвращения к предыдущему состоянию, что улучшило первоначальный прогноз, часто неблагоприятный, связанный с этим видом расстройства [33].

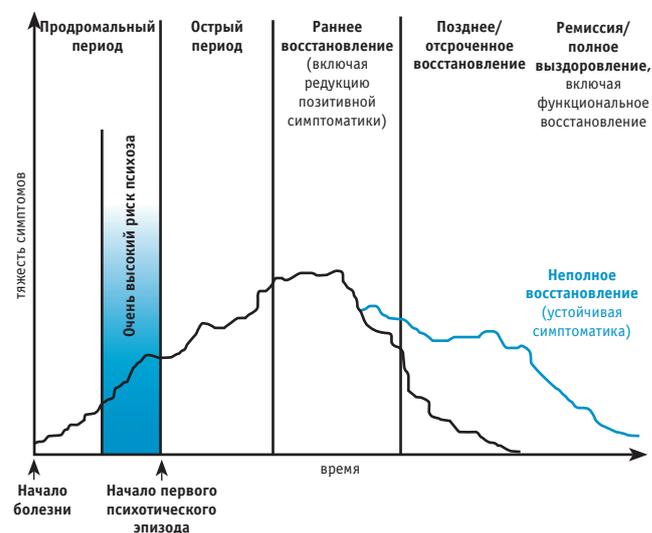
Выделяются следующие клинические стадии психоза: продромальный период, острое начало психотического расстройства, раннее выздоровление и позднее/отсроченное выздоровление (*рис.*) [34]. Медицинское вмешательство оценивается с точки зрения предотвращения или задержки прогрессирования заболевания от более ранних стадий к более поздним, предполагается, что терапия остается потенциально эффективной, безопасной и приемлемой для каждого больного [35].

Продромальная фаза, или симптоматическое «психическое состояние группы риска», характеризуется повышенной восприимчивостью к развитию психотического расстройства [36]. При этом шизотипия представляет собой явное отражение уязвимости личности, лежащей в основе расстройств шизофренического спектра. Эта конструкция развивается в трех основных измерениях: когнитивно-перцептивном (позитивная шизотипия: галлюцинационные переживания, бредовые идеи), межличностном (социальная тревога, ограниченный аффект) и измерении дезорганизации (нелепое поведение, странная речь) [37, 38].

Исследования показали, что пациенты, находящиеся в группе высокого клинического риска возникновения психоза, имеют уязвимость состояния (появление вновь ослабленных симптомов, кратких и ограниченных психотических симптомов, снижение социального и профессионального функционирования), и/или генетический фактор играет значительную роль в развитии психических заболеваний, а наличие родственника первой степени родства, страдающего расстройством шизофренического спектра, повышает на 80–85% [39] вероятность возникновения психотических симптомов у других членов семьи [40].

Оценка наследственной отягощенности по психическим заболеваниям не должна ограничиваться только поиском шизофрении. Исследования показывают, что шизофрения, подтвержденная клиническим методом, может коррелировать с многими другими психическими болезнями у ближайших родственников. Проведенные молекулярно-генетические исследования свидетельствуют о том, что две трети генетических ассоциаций являются общими для шизофрении, биполярного и депрессивных расстройств. Существуют также сходства с генетическими вариантами, способствующими развитию

Рис. Стадии развития психоза [34]
Fig. Stages of psychosis development [34]



аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности и умственной отсталости. Таким образом, при оценке семейного анамнеза у пациентов с ППЭ крайне важно учитывать широкий спектр психических расстройств [41].

С учетом высокой распространенности психических заболеваний в популяции можно предположить, что у значительного количества таких пациентов будет отягощенный анамнез. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению, при котором во внимание принимаются не только индивидуальные проявления, но и генетическое и семейное бремя психических расстройств, что может существенно повлиять на выбор терапевтических методов и их эффективность [42, 43].

Основными критериями психотического состояния, установленными на сегодняшний день для определения группы риска возникновения расстройства, являются возраст (соответствующий наблюдаемому обычно пиковому возрасту начала), симптомы, которые возникают на уровне ниже психотического порога по частоте и интенсивности, или короткий период надпороговых психотических симптомов, которые редуцируются самостоятельно [8, 44]. Таким образом, продромальный период следует рассматривать не как заболевание, а скорее как фактор риска полномасштабного психотического расстройства — в ближайшем будущем высока вероятность развития развернутой клинической картины психотического состояния. На данном этапе своевременное обращение за специализированной помощью потенциально предотвращает или задерживает переход к появлению симптомов, снижая тяжесть болезни, стигматизации, а также необходимость госпитализации в психиатрический стационар [45].

В настоящее время стратегии профилактической помощи на этапе продромальных симптомов включают раннее определение групп с повышенным риском и повышение осведомленности специалистов — социальных работников, учителей, врачей общей практики и других медицинских работников. Однако большинство исследователей сосредоточены на более радикальных методах вмешательства в виде когнитивно-поведенческой терапии в сочетании с антипсихотическими препаратами второго поколения [46, 47].

Диагностика психотического эпизода в соответствии с голландским руководством по раннему психозу EBR0 Vroege Psychose (2023) основывается на трех ключевых аспектах: индивидуальном, пространственном и категориальном профилях. Индивидуальный профиль учитывает факторы, влияющие на начало, провоцирующие обстоятельства и продолжительность эпизода, а также защитные механизмы пациента. Пространственный профиль оценивает степень выраженности специфических симптомов. И наконец, категориальный профиль определяет соответствие симптомов конкретным психотическим расстройствам, например, согласно классификации МКБ-10 [48].

На этапе острой фазы, или клинически выраженных психотических симптомов, основными проявлениями являются галлюцинаторные переживания, бред, аффективные и поведенческие нарушения, дезорганизация мышления. Как правило, именно на этой стадии пациенты обращаются за психиатрической помощью, что становится причиной неотложной госпитализации. Цели лечения на данной клинической стадии — дезактуализация позитивной симптоматики, профилактика и терапия сопутствующих заболеваний, а также начало психосоциальной и функциональной реабилитации [49, 50]. С диагностической целью на указанном этапе осуществляется сбор анамнеза, в т. ч. акушерско-гине-

кологического, сведений о наследственной отягощенности, употреблении ПАВ и алкоголя, наличии черепно-мозговых травм, коморбидных состояний. Используются клинико-психопатологический, клинико-динамический, экспериментально-психологический, нейровизуализационный методы исследования. Психометрическая оценка клинического статуса для определения тяжести состояния и динамики на фоне лечения проводится с помощью шкал общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale) [51], глобальной шкалы оценки функционирования (Global Assessment of Functioning Scale) [52] с измерением уровня функционирования пациента, шкалы оценки негативных симптомов (Brief Negative Symptoms Scale, BNSS) [53], позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [54] с характеристикой тяжести и степени выраженности позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики; шкалы преморбидной адаптации с исследованием формы взаимоотношений со сверстниками, способности устанавливать продуктивные взаимоотношения в коллективе [55].

Подшкала позитивных симптомов PANSSpos является наиболее широко используемым психометрическим инструментом для оценки продуктивной симптоматики [56]. Она позволяет определить степень выраженности и тяжесть семи позитивных симптомов: бреда, расстройства мышления, галлюцинаций, возбуждения, идеи величия, подозрительности/идеи преследования и враждебности; каждый оценивается по 7-балльной шкале от «1 — симптом вообще отсутствует» до «7 — симптом крайне выражен». Применяются данные клинического наблюдения, а также, при наличии, сведения из других источников, например от членов семьи.

Многие исследования подтверждают высокую надежность, валидность и чувствительность шкалы PANSS [57]. Сокращенная ее версия, известная как PANSS-6, наиболее эффективна в повседневной клинической практике. Она включает в себя подшкалы, сосредоточенные на трех ключевых компонентах, которые отражают позитивное измерение психотического состояния: на бреде, галлюцинациях и дезорганизации мышления. Благодаря своей компактности и целенаправленности PANSS-6 облегчает быструю и точную оценку позитивных симптомов, что может способствовать своевременному назначению терапии и значительно повысить качество клинического наблюдения [58, 59].

МКБ-11 и DSM-V предлагают количественную оценку позитивных симптомов, выходящую за рамки категориальной классификации. В МКБ-11 предоставляется возможность указывать уровень тяжести позитивных симптомов у пациентов с первичным психозом, используя шкалу от «0 — нет» до «3 — выражено», основываясь на отчетах пациентов или наблюдениях за последнюю неделю. Этот инструмент объединяет такие симптомы, как галлюцинации, бред, дезорганизованное мышление и поведение, а также ощущения воздействия, пассивности и контроля, создавая общую оценку, которая отражает степень выраженности позитивных проявлений. Кроме того, МКБ-11 устанавливает уровни тяжести для каждого из этих четырех симптомов.

DSM-V предлагает определение тяжести психотических симптомов (галлюцинаций, бреда и дезорганизованной речи) по 5-балльной шкале [60]. Полученные показатели позволяют повысить точность клинических решений вне рамок диагностических категорий и отслеживать динамику состояния пациента и исход.

Выраженность негативной симптоматики рассматривается как ключевой элемент психотического эпизода,

а терапевтические подходы, в особенности при расстройствах шизофренического спектра, часто ограничены [61]. Эти симптомы существенно влияют на функциональный исход расстройства и значительно увеличивают бремя, которое болезнь накладывает на пациентов, их семьи и общество в целом [62].

К основным симптомам можно отнести расстройства ассоциаций и мышления, аутизм (который в широком понимании подразумевает преобладание внутреннего над внешним), аффективные расстройства (включающие эмоциональную монотонность, уплощенность и паратирию — несоответствие эмоциональных проявлений словам, мимике и другим факторам) и амбивалентность (сосуществование в психике противоположных тенденций без осознания их противоречия и несовместимости). Подобные симптомы представляют собой сложные и многогранные феномены, при которых требуется целенаправленный подход к лечению [63].

С клинической точки зрения важно различать первичные и вторичные негативные симптомы, что пока представляет значительные трудности в повседневной клинической практике. Первичные негативные симптомы рассматриваются как результат патофизиологических процессов, лежащих в основе психоза. Они имеют тенденцию сохраняться на разных этапах развития расстройства и зачастую не поддаются терапии при помощи большинства существующих методов [64]. В одном из исследований, показывающем преимущество антипсихотического препарата в лечении первичных негативных симптомов, сравнивали карипразин и рisperидон, выявив большую эффективность первого. Однако это исследование финансировалось производителем, и независимая проверка результатов не представлена [65].

Исследования, изучающие эффективность препаратов с механизмами действия, отличными от антагонизма D2 или частичного агонизма D2/D3 (например, агонистов глутаматергических или дофаминовых рецепторов), не дали убедительных результатов [66].

Вторичные негативные симптомы представляют собой проявления, которые напоминают первичную негативную симптоматику, но возникают в результате других факторов, связанных с заболеванием. Эти факторы включают продуктивные симптомы, депрессию, экстрапирамидную симптоматику (ЭПС), седативный эффект приема лекарственных препаратов, депривацию или употребление ПАВ. Побочные эффекты антипсихотических препаратов, особенно при высоких дозах лекарств первого поколения, могут также вызывать вторичные негативные симптомы [67]. Например, акинезия или брадикинезия способны привести к снижению эмоциональной выраженности и утрате мотивации из-за уменьшенной дофаминергической активности.

Наличие других экстрапирамидных побочных эффектов — тремора, ригидности или измененной походки — может подтвердить эту теорию и указать на необходимость коррективы лечения, например уменьшения дозы или перехода на антипсихотические препараты второго поколения либо на частичные агонисты D2/D3-рецепторов [68].

Наиболее широко для оценки негативных симптомов применяются PANSS, шкала оценки негативных симптомов (The Scale for the Assessment of Negative Symptoms) [69] и краткая шкала оценки негативных симптомов BNSS [70]. Шкала BNSS состоит из 13 пунктов, собранных в 6 подшкал, 5 из которых отражают домены, являющиеся частью конструкции негативных симптомов: ангедонию, апатию, социальную отгороженность, притупленный аффект и алогию.

Одна из частых диагностических трудностей — дифференциация аффективных расстройств с позитивными симптомами при психотическом эпизоде [71]. Важным аспектом является временной интервал между возникновением психотической и аффективной симптоматики. Для более точной оценки этих состояний необходимо использовать специальные шкалы для измерения аффективных нарушений, которые не учитывают психотические симптомы. Это позволит лучше понять динамику заболевания и дифференцировать различные типы расстройств. Шкала депрессии Калгари при шизофрении (Calgary Depression Schizophrenia Scale) [72] оптимальна для оценки депрессии в контексте психотических симптомов [73]. К сожалению, для мании аналогичного инструмента не существует, так как все доступные шкалы оценки мании в той или иной мере включают психотические симптомы [74].

Проведение дифференциальной диагностики ППЭ является критически важным этапом в психиатрической практике, поскольку вариабельность психотических состояний и их клинические проявления могут существенно различаться. На ранних стадиях заболевания идентификация специфических симптомов и их сочетаний может значительно повлиять на выбор терапевтической стратегии и прогноз заболевания. К тому же смешение симптоматики различных расстройств, таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство или кратковременные психотические эпизоды, требует от специалистов высокой точности и внимания к деталям.

Доказано, что первые 5 лет — критический период болезни, и своевременное и адекватное лечение в этот период может улучшить отдаленный прогноз и предопределить дальнейшее развитие заболевания [75]. В одном крупном систематическом продольном обзоре показано, что клиническое восстановление, включающее редуцирование психотической симптоматики, отметили около 90% пациентов. Однако в течение следующих пяти лет 80% из них сталкиваются с рецидивом расстройства [76]. С каждым новым эпизодом возникает риск развития непрерывного течения заболевания со стойкими позитивными и негативными симптомами, когнитивными нарушениями.

Помимо симптоматического (клинического) и функционального восстановления, которое включает участие в общественной жизни (образование, работу, отношения), целью терапии является и личностное восстановление (recovery) [77]. Личностно-ориентированные подходы к восстановлению поддерживают пациентов в достижении их жизненных целей, способствуют улучшению субъективного благополучия и повышают устойчивость. Эти подходы содействуют развитию личных навыков, укрепляют стремление к самоопределению, а также акцентируют внимание на развитии сильных сторон, на личных предпочтениях и стремлениях пациента.

Личностное восстановление не обязательно связано с полным отсутствием симптомов или улучшением социального функционирования. Этот процесс отличается от клинического выздоровления и фокусируется на укреплении надежды, расширении прав и возможностей пациента, а также на социальной поддержке. В период восстановления могут появляться новые интересы и значимые занятия, которые способствуют ощущению полноценной жизни и личностного роста [78].

На стадии раннего восстановления (она, по разным данным, длится от 6 до 12 месяцев) отмечается заметное редуцирование психопатологической симптоматики, при этом важна ранняя интервенция, включающая фармакотерапию, психосоциальные мероприятия, способствующие

реинтеграции индивида в общество. В контексте позднего восстановления наблюдаются более устойчивые нейрокогнитивные нарушения, эмоциональные расстройства и повышенный риск рецидивов, требующие комплексного подхода к терапии [79].

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО ЭПИЗОДА

Психофармакологическое лечение

Психотические расстройства представляют собой гетерогенную группу состояний различной этиопатогенетической природы, однако принципы их лечения достаточно сходны. Медикаментозная терапия во всем мире признана наиболее эффективным и надежным методом. Необходим строго индивидуальный подход, учитывающий возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний в анамнезе [80]. И одна из ключевых задач психиатра — установить продуктивное взаимодействие с пациентом и убедить его в эффективности лечения при условии систематического соблюдения назначений врача. Пациенты с ППЭ лучше реагируют на все виды терапии, если длительность нелеченого психоза сведена к минимуму, а задержка в несколько недель может существенно повлиять на результаты [81].

У большинства людей с первым эпизодом психоза отмечается повышенная чувствительность к антипсихотическим препаратам. Ремиссия психотических симптомов наступает у 50% лиц с ППЭ в течение первых 3 месяцев после начала лечения антипсихотическими препаратами, у 75% — в течение первых 6 месяцев и до 80% — через 1 год [82]. Благоприятное влияние нейролептических средств на этапе психотического эпизода ослабляется рядом факторов: во-первых, подобные пациенты особенно восприимчивы к побочным эффектам нейролептиков, таким как набор массы тела, ЭПС; во-вторых, приверженность к медикаментозной терапии нестабильна, соблюдение предписанного режима лечения в течение 6–12 месяцев составляет 33–50%; в-третьих, у значительного количества пациентов (до 20%) с первым эпизодом психоза наблюдаются устойчивые психотические симптомы, а 50% и более сообщают о выраженной депрессии и/или тревожности, обусловленных травматическим переживанием психотического опыта [83].

Метаанализ, охвативший 22 100 больных с впервые поставленным диагнозом ППЭ, и последующее наблюдение за ними в течение 6 лет показали, что, несмотря на первоначальное улучшение состояния, после психотического эпизода происходит длительное функциональное восстановление. Исследования свидетельствуют, что у 75% пациентов с ППЭ состояние улучшается через 6 месяцев, однако у большинства из них (79,8%) функциональное восстановление происходит значительно дольше. Такие пациенты, как правило, имеют нарушения общего социального функционирования, у них снижено качество жизни и профессиональной деятельности, несмотря на клиническое выздоровление. Эти функциональные нарушения присутствуют в течение 5 лет после начала заболевания, даже когда проводится оптимальное фармакологическое лечение [84].

При назначении антипсихотической терапии существуют определенные рекомендации, согласно которым необходимо минимизировать использование традиционных нейролептиков из-за ряда побочных эффектов, таких как ЭПС и депрессогенный эффект. Атипичные антипсихотики (нейролептики последнего поколения) считаются препаратами первого

выбора благодаря своим уникальным нейропротекторным свойствам, возможности уменьшить нейрокогнитивный дефицит и вероятность развития ЭПС, что особенно актуально для пациентов с повышенной чувствительностью к таким лекарственным препаратам.

С точки зрения безопасности и удобства пероральные формы антипсихотических средств предпочтительнее парентерального введения [85]. Тем не менее, когда симптомы возбуждения у пациента чрезвычайно выражены, придерживаться схемы приема препаратов практически невозможно. Внутримышечное введение антипсихотических препаратов может купировать острую симптоматику, и оно намного удобнее, чем пероральные формы, для седации пациента. В этом случае необходимо начать с внутримышечного введения препарата для контроля возбуждения в острой фазе психоза, а затем, чтобы повысить приверженность больного к лечению, перейти на пероральную форму того же или другого атипичного антипсихотика [86].

Основная цель на этапе поддерживающей терапии заключается в профилактике рецидивов, лечении сопутствующих заболеваний и остаточных, «подпороговых» болезненных проявлений [87]. Использование инъекционных антипсихотических препаратов можно рассматривать в качестве средства профилактики обострения заболевания, однако у некоторых больных со стойкой ремиссией возможно снижение дозы препарата и даже прекращение приема, что требует персонализированного подхода [88].

В исследовании, охватившем 467 человек с шизофренией, не получавших медикаментозную терапию, установлено, что у тех, кто состоял в браке и имел длительные отношения, работал или жил самостоятельно, наблюдался достаточно быстрый ответ на терапию в отличие от пациентов с низким уровнем социального функционирования [89]. Выраженность клинического ответа на терапию, даже на ранних стадиях заболевания, зависит от уровня преморбидного функционирования пациента и служит предиктором более эффективного ответа на лечение на протяжении всего течения заболевания, включая небольшую частоту рецидивов и улучшение долгосрочных результатов.

Психосоциальные вмешательства

Важно отметить, что фармакотерапия не всегда способна предотвратить рецидивы или обеспечить полное восстановление после острого состояния. В связи с этим растет актуальность психосоциальных вмешательств, которые могут способствовать успешному выздоровлению после первого эпизода психоза и снижению риска долгосрочных осложнений [90–92]. Однако данное направление все еще находится на зачаточном этапе. Рекомендации по лечению первого эпизода психоза основаны на практическом опыте и результатах неконтролируемых исследований, изучающих стандартизированные психосоциальные программы. Для создания более точных и эффективных рекомендаций требуется провести детальный анализ существующих работ [93].

Имеющиеся научные данные показывают, что психосоциальная реабилитация играет значительную роль в профилактике ухудшения состояния пациентов и способствует снижению частоты госпитализаций или даже полному клиническому, социальному и личностному восстановлению [94]. Выделяют нижеследующие формы психосоциальной реабилитации, наиболее актуальные на сегодняшний день [95, 96].

1. *Когнитивно-поведенческая терапия*. Бихевиоральный подход основан на предположении, что поведение человека

можно изменить, применяя методы поощрения и закрепления желаемых форм поведения, а также устраняя подкрепление нежелательных проявлений. Когнитивно-поведенческие методы представляют собой лечебно-профилактические инструменты психотерапии, использующие когнитивные механизмы саморегуляции [97].

2. *Психообразовательные программы* направлены на поэтапное предоставление информации пациенту и его близким о текущем психическом состоянии и обучение эффективным стратегиям для успешной борьбы с симптомами заболевания. Они включают как информирование о природе заболевания и его симптомах, так и углубление знаний о процессе лечения, в т. ч. о медикаментозной и психотерапии. Эти программы ориентированы на развитие навыков самоуправления, позволяющих справляться со стрессом и эмоциональными трудностями, а также на улучшение социальных навыков для восстановления и поддержания межличностных отношений [98].

3. *Развитие мотивации и приверженности к лечению (комплаенс-терапия)*. Исследование терапевтического альянса предполагает установление взаимоотношений между пациентом, его семьей и врачом, основанных на сотрудничестве и общих целях. Важными аспектами являются определение мотивации пациента и его ожиданий от лечения, предоставление ему доступной информации о заболевании, его причинах, симптомах, прогнозе и методах лечения. Обсуждение с пациентом и его родственниками их мнений о возможных вариантах лечения и их эффективности, а также режима приема лекарственных препаратов и динамики состояния на фоне терапии способствует формированию позитивного отношения к процессу лечения и повышению комплаенса [99].

К факторам, негативно влияющим на приверженность к терапии, относятся выраженная психотическая симптоматика, когнитивные нарушения, негативный опыт медикаментозного лечения, побочное действие препаратов, низкий уровень интеллекта, отсутствие поддержки, стигматизация и особенности лечебной обстановки [100]. В связи с этим необходимо предпринять активные шаги для устранения факторов, препятствующих лечению. Важно учитывать индивидуальные трудности пациентов, связанные с принятием и соблюдением назначений врача.

Установление доверительных отношений, а также предоставление информации о важности медикаментозной коррекции состояния и побочных эффектах препаратов может существенно повысить комплаенс.

4. *Тренинги навыков социальных взаимодействий* играют важную роль в повышении стрессоустойчивости людей с недавно возникшими психическими расстройствами, которые испытывают психологические трудности. Эти тренинги помогают развивать инструментальные навыки и формировать эффективные модели межличностных взаимодействий. Спектр мероприятий, проводимых в рамках таких тренингов, охватывает восстановление навыков самостоятельного существования и освоение сложных социальных навыков, необходимых для успешной интеграции в общество [82].

5. *Семейная терапия*. В процессе работы с пациентом и его родственниками происходит формирование мотивации семьи к освоению стратегий эффективного взаимодействия с пациентом в контексте соблюдения лечебных рекомендаций и потребности в долгосрочной фармакотерапии. Это обеспечивает больного стабильной поддержкой и различными уровнями контроля, необходимыми в данной ситуации, что приводит к снижению эмоциональной напряженности и чрезмерной опеки в вопросах лечения и улучшает комплаентность [101].

Интеграция программ психосоциальной терапии и реабилитации в общую систему медицинской помощи пациентам с впервые проявившимися психотическими признаками позволяет своевременно выявлять рецидивы заболевания и минимизировать риски, связанные с применением психотерапевтических препаратов [102].

Тем не менее стандартные подходы к лечению могут оказаться неэффективными у некоторых пациентов, в особенности у тех, кто испытывает сложности с социальной интеграцией или имеет сопутствующие психические нарушения. В таких случаях применение инновационных подходов, таких как виртуальная реальность или телемедицина, может значительно улучшить результаты лечения и повысить качество жизни пациентов [103].

Выздоровление после перенесенного ППЭ представляет собой сложный процесс, который зависит от множества факторов [104–106]. Пациенты должны пройти эффективное лечение и реабилитацию, чтобы у них снизилась выраженность симптомов и восстановилась способность к самостоятельному функционированию [107, 108].

Концепцию эффективности функционального и личностного выздоровления можно оценить на основе следующих критериев: незначительное количество симптомов, не нарушающих повседневную жизнь; возможность работать или учиться хотя бы половину времени; теплые отношения в семье; самостоятельное проживание, управление финансами и соблюдение личной гигиены; наличие социальных контактов с друзьями или знакомыми, участвующими в общественной жизни не реже двух раз в месяц. Только при соблюдении всех этих условий можно говорить о полном выздоровлении пациента [94, 109, 110].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Условия эффективного терапевтического взаимодействия играют важную роль в формировании картины заболевания и реализации успешных моделей поведения у больных, что объясняется взаимодействием различных факторов, таких как этиопатогенетические механизмы возникновения психических нарушений, преморбидные особенности личности, уровень социальной адаптации, степень выраженности клинических проявлений.

Следует подчеркнуть значимость персонализированного подхода в лечении психических расстройств, особенно при ППЭ. Терапевтические подходы должны основываться на непосредственных клинических проявлениях расстройства и индивидуальных особенностях пациента, а не исключительно на его нозологической категории. Это подразумевает детальный сбор анамнеза, в т. ч. выявление наследственной отягощенности, сопутствующих психических расстройств и генетической предрасположенности. Терапия должна быть адаптирована к потребностям каждого больного с учетом вариативности симптоматики, ее тяжести и влияния на качество жизни.

Рекомендации по антипсихотической терапии ППЭ включают минимизацию использования традиционных нейролептиков из-за побочных эффектов и назначение атипичных антипсихотиков последнего поколения. Эти препараты обладают нейропротекторными свойствами и снижают риск развития ЭПС.

Таким образом, междисциплинарный подход, объединяющий фармакологическое лечение, психотерапевтические интервенции, программы реабилитации, а также поддержку со стороны семьи и общества, способен значительно повысить эффективность лечебного вмешательства и улучшить прогноз

у пациента. Стратегии, включающие когнитивно-поведенческую, семейную терапию и поддержку сообществом, являются важными компонентами в создании комплексного плана лечения, который учитывает динамику заболевания и потребности пациента на различных этапах терапии.

Результаты проведенного обзора позволяют сделать вывод о необходимости комплексного подхода к организации помощи пациентам с впервые возникшим психотическим эпизодом с междисциплинарным взаимодействием врачей разных специальностей, психологов, социальных работников и других специалистов. Такой подход позволит обеспечить раннее выявление и лечение заболевания, а также успешную реабилитацию и социальную адаптацию пациентов.

К перспективным направлениям в изучении ППЭ можно отнести интеграцию современных методов нейровизуализации и биомедицинских технологий для более точной

диагностики и персонализированного лечения. В частности, использование нейровизуализационных методов в сочетании с генетическим тестированием может стать основой для выявления предрасположенности к психозам на ранних стадиях. Актуально применение цифровых технологий и искусственного интеллекта для анализа больших объемов данных, что позволит предсказывать клинические исходы и разрабатывать персонализированные терапевтические стратегии.

Важно также сосредоточиться на создании мультидисциплинарных бригад, включающих психиатров, психологов, социальных работников и специалистов по реабилитации, которые смогут разработать комплексные подходы к лечению, как медикаментозному, так и психотерапевтическому, что может значительно увеличить эффективность терапии и уменьшить риск рецидивов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Малинина Е.В. — научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи; Чинарев В.А. — обзор публикаций по теме обзора, написание текста статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Malinina, E.V. — scientific editing, approval of the final text of the article; Chinarev, V.A. — review of publications on the research topic, writing the text of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования. This article was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Чинарев Виталий Александрович / Chinarev, V.A. — врач-психиатр, заведующий девятым мужским клиническим психиатрическим отделением первичного эпизода ГБУЗ «ОКСПНБ № 1»; ассистент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 6343-9202. <https://orcid.org/0000-0003-3471-5293>. E-mail: v.chinarev@okspnb.ru

Малинина Елена Викторовна / Malinina, E.V. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3580-1854. <https://orcid.org/0000-0002-5811-4428>. E-mail: malinina.e@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lee B.D., Bailliard A., Fox V., Carroll A. Positive experiences of psychosis: a review. *Occupational Therapy in Mental Health*. 2024;1–21. DOI: 10.1080/0164212X.2024.2308288
- Carpenter W.T. Primary psychosis: more to know, much more to do. *World Psychiatry*. 2021;20(1):1–2. DOI: 10.1002/wps.20807
- Noiriell A., Vermeil L., Osmond I., Manolios E. et al. The lived experience of first-episode psychosis: a systematic review and metasynthesis of qualitative studies. *Psychopathology*. 2020;53(5–6):223–38. DOI: 10.1159/000510865
- Lally J., Ajnakina O., Stubbs B., Cullinane M. et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br. J. Psychiatry*. 2017;211(6):350–8. DOI: 10.1192/bjp.bp.117.201475
- Galderisi S., Mucci A., Dollfus S., Nordentoft M. et al. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur. Psychiatry*. 2021;64(1):e23. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.11
- Giordano G.M., Caporusso E., Pezzella P., Galderisi S. Updated perspectives on the clinical significance of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Exp. Rev. Neurotherapeutics*. 2022;22(7):541–55. DOI: 10.1080/14737175.2022.2092402
- Barnes T.R.E., Hutton S.B., Chapman M.J., Mutsatsa S. et al. West London first-episode study of schizophrenia: clinical correlates of duration of untreated psychosis. *Br. J. Psychiatry*. 2000;177(3):207–11. DOI: 10.1192/bjp.177.3.207
- Незnanов Н.Г., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Софронов А.Г. и исследовательская группа. Первый психотический эпизод: эпидемиологические аспекты организации помощи. Социальная и клиническая психиатрия. 2018;28(3):5–11. Neznanov N.G., Shmukler A.B., Kostyuk G.P., Sofronov A.G. and Study Group. The first psychotic episode: epidemiological aspects of care provision. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(3):5–11. (in Russian). DOI: 10.24412/FsMecIxKWo
- Шмуклер А.Б. Клинико-психопатологический подход в системе реабилитации психически больных. Социальная и клиническая психиатрия. 2020;30(1):8–12. Shmukler A.B. Clinical-psychopathological approach in the system of rehabilitation of mental patients. *Social and Clinical Psychiatry*. 2020;30(1):8–12. (in Russian)
- Inchausti L., Gorostiza I., Gonzalez Torres M.A., Oraa R. The transition to schizophrenia spectrum disorder from a first psychotic episode that did or did not appear to be induced by substance use. *Psychiatry Res*. 2023;328:115475. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115475
- Kirakosyan G., Frolova A. Understanding psychosis: treatment and rehabilitation (updates for clinicians). *World J. Adv. Res. Rev*. 2022;13(1):115–21. DOI: 10.30574/wjarr.2022.13.1.0006
- Anderson K.K., Norman R., MacDougall A., Edwards J. et al. Effectiveness of early psychosis intervention: comparison of service users and nonusers in population-based health administrative data. *Am. J. Psychiatry*. 2018;175(5):443–52. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17050480
- Maj M. The clinical characterisation of the patient with primary psychosis aimed at personalisation of management. *Eur. Psychiatry*. 2021;64(S1):S2–S2. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.34
- Anderson K.K., Fuhrer R., Malla A.K. The pathways to mental health care of first-episode psychosis patients: a systematic review. *Psychol. Med*. 2010;40(10):1585–97. DOI: 10.1017/S0033291710000371
- Albert N., Weibell M.A. The outcome of early intervention in first episode psychosis. *Int. Rev. Psychiatry*. 2019;31(5–6):413–24. DOI: 10.1080/09540261.2019.1643703
- Tonna M., Ossola P., Marchesi C., Bettini E. et al. Dimensional structure of first episode psychosis. *Early Interv. Psychiatry*. 2019;13(6):1431–8. DOI: 10.1111/eip.12789

17. Абрамов В.А., Ряполова Т.Л. Современные теоретико-методологические подходы к изучению ранних стадий шизофрении и психосоциальной реабилитации больных (сообщение 3). Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2023;2(27):52–66. Abramov V.A., Ryapolova T.L. The modern theoretic-methodological approaches to the study of the schizophrenia early stages and patient's psychosocial rehabilitation (part 3). Journal of Psychiatry and Medical Psychology. 2023;2(27):52–66. (in Russian)
18. Perälä J., Suvisaari J., Saarni S.I., Kuoppasalmi K. et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. Arch. Gen. Psychiatry. 2007;64(1):19–28. DOI: 10.1001/archpsyc.64.1.19
19. Fisar Z. Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2023;120:110626. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110626
20. Salvatore P., Baldessarini R.J., Khalsa H.K., Tohen M. Prodromal features in first-psychotic episodes of major affective and schizoaffective disorders. J. Affect. Dis. 2021;295:1251–8. DOI: 10.1016/j.jad.2021.08.099
21. Коцюбинский А.П., Еричев А.Н., Клайман В.О., Шмонина О.Д. Биопсихосоциальная модель шизофрении и ранние неадаптивные схемы. Часть 1. Уязвимость — диатез — стресс. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2016;2:3–7. Kotsubinsky A.P., Eriчев A.N., Kleiman V.O., Shmonina O.D. Biopsychosocial model of schizophrenia and early maladaptive schemas. Part 1. Vulnerability — diathesis — stress. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2016;2:3–7. (in Russian)
22. Усов Г.М., Коломыцев Д.Ю. Концепция раннего вмешательства в терапии шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2023;1:3–13. Usov G.M., Kolomytsev D.Yu. Early intervention concept in schizophrenia treatment. Current Therapy of Mental Disorders. 2023;1:3–13. (in Russian). DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.86.001
23. Paquin V., Lapierre M., Veru F., King S. Early environmental upheaval and the risk for schizophrenia. Annu. Rev. Clin. Psychol. 2021;17:285–311. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-081219-103805
24. Cullen A.E., Fisher H.L., Gullet N., Fraser E.R. et al. Cortisol levels in childhood associated with emergence of attenuated psychotic symptoms in early adulthood. Biol. Psychiatry. 2022;91(2):226–35. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.08.009
25. Millman Z.B., Pitts S.C., Thompson E., Kline E.R. et al. Perceived social stress and symptom severity among help-seeking adolescents with versus without clinical high-risk for psychosis. Schizophr. Res. 2018;192:364–70. DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.002
26. Cullen A.E., Addington J., Bearden C.E., Stone W.S. et al. Stressor-cortisol concordance among individuals at clinical high-risk for psychosis: novel findings from the NAPLS cohort. Psychoneuroendocrinology. 2020;115:104649. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104649
27. Pruessner M., Cullen A.E., Aas M., Walker E.F. The neural diathesis — stress model of schizophrenia revisited: an update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. Neurosci. Biobehav. Rev. 2017;73:191–218. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.013
28. Solmi M., Radua J., Olivola M., Croce E. et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. Mol. Psychiatry. 2022;27(1):281–95. DOI: 10.1038/s41380-021-01161-7
29. Alvarez-Jimenez M., Gleeson J.F., Bendall S., Penn D.L. et al. Enhancing social functioning in young people at Ultra High Risk (UHR) for psychosis: a pilot study of a novel strengths and mindfulness-based online social therapy. Schizophr. Res. 2018;202:369–77. DOI: 10.1016/j.schres.2018.07.022
30. Prakash J., Chatterjee K., Srivastava K., Chauhan V.S. First-episode psychosis: how long does it last? A review of evolution and trajectory. Ind. Psychiatry J. 2021;30(2):198–206. DOI: 10.4103/ipj.ipj_38_21
31. Bozzatello P., Bellino S., Rocca P. Predictive factors of treatment resistance in first episode of psychosis: a systematic review. Front. Psychiatry. 2019;10:67. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00067
32. Yu M., Tan Q., Wang Y., Xu Y. et al. Correlation between duration of untreated psychosis and long-term prognosis in chronic schizophrenia. Front. Psychiatry. 2023;14:1112657. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1112657
33. Gouveia M., Costa T., Morgado T., Sampaio F. et al. Intervention programs for first-episode psychosis: a scoping review protocol. Nurs. Rep. 2023;13(1):273–83. DOI: 10.3390/nursrep13010026
34. McGorry P.D., Purcell R., Hickie I.B., Yung A.R. et al. Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. Med. J. Aust. 2007;187(S7):S40–2. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01335.x
35. Ржевская Н.К., Руженкова В.В., Ретюнский К.Ю., Швеи К.Н. и др. Особенности социальной дезадаптации и психофармакотерапия больных шизофренией, перенесших первый психотический эпизод и госпитализированных в добровольном и недобровольном порядке. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(2):278–88. Rzhvskaya N.K., Ruzhenkova V.V., Retyunskiy K.Yu., Shvets K.N. et al. Clinical and psychopathological features and psychopharmacotherapy of patients with the first episode of schizophrenia hospitalized in a psychiatric hospital with and without voluntary consent. Research Results in Biomedicine. 2023;9(2):278–88. (in Russian). DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-10
36. Kwapił T.R., Barrantes-Vidal N. Schizotypy: looking back and moving forward. Schizophr. Bull. 2015;41(2):S366–73. DOI: 10.1093/schbul/sbu186
37. Fonseca-Pedrero E., Debbané M., Ortuño-Sierra J., Chan R.C.K. et al. The structure of schizotypal personality traits: a cross-national study. Psychol. Med. 2018;48(3):451–62. DOI: 10.1017/S0033291717001829
38. Шашкова Н.Г., Гажа А.К. Первый психотический эпизод: особенности оказания психиатрической помощи больным в современных условиях. Социальная и клиническая психиатрия. 2020;30(2):80–90. Shashkova N.G., Gazha A.K. The first psychotic episode: peculiarities of providing mental health services to patients under modern conditions. Social and Clinical Psychiatry. 2020;30(2):80–90. (in Russian)
39. De Salve F., Rossi C., Oasi O. Mentalizing in individuals with state and trait risk for psychosis: a systematic review. Front. Psychiatry. 2023;14:1214385. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1214385
40. Щетинина Е.В., Щелкова О.Ю., Чернов Н.В., Костюк Г.П. Сравнительный анализ клинико-психологических характеристик пациентов первого психотического эпизода с преобладанием дефицитарности в когнитивной и эмоционально-волевой сферах. СубСкрипт. 2024;26(2):210–22. Shchetinina E.V., Shchelkova O.Yu., Chernov N.V., Kostyuk G.P. Clinical and psychological characteristics of patients after first-episode psychosis with cognitive, emotional, and volitional deficiencies: comparative analysis. SibScript. 2024;26(2):210–22. (in Russian). DOI: 10.21603/sibscript-2024-26-2-210-222
41. Singh S.M., Castellani C.A., Hill K.A. Postzygotic somatic mutations in the human brain expand the threshold-liability model of schizophrenia. Front. Psychiatry. 2020;11:587162. DOI: 10.3389/fpsy.2020.587162
42. Kendler K.S., Klee A. Julius Wagner von Jauregg, Otto Diem and research methods for assessing the contributions of hereditary burden to mental illness risk: 1902–1906. Am. J. Med. Gen. Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2021;186(1):50–64. DOI: 10.1002/ajmg.b.32832
43. Kowalec K., Lu Y., Song J., Dalman C. et al. The association between family history and genomic burden with schizophrenia mortality: a Swedish population-based register and genetic sample study. Transl. Psychiatry. 2021;11(1):163. DOI: 10.1038/s41398-021-01282-1
44. Zwir I., Arnedo J., Mesa A., Del Val C. et al. Temperament & character account for brain functional connectivity at rest: a diathesis-stress model of functional dysregulation in psychosis. Mol. Psychiatry. 2023;28(6):2238–53. DOI: 10.1038/s41380-023-02039-6
45. Lehmann M., Ettinger U. Metacognitive monitoring in schizotypy: systematic literature review and new empirical data. J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry. 2023;81:101891. DOI: 10.1016/j.jbtep.2023.101891
46. Turkington D., Cioroboiu N. Cognitive behavioural therapy for schizotypy and psychosis: the role of trauma. A dimensional approach to schizotypy: conceptualization and treatment. Cham: Springer International Publishing; 2023: 199–213. DOI: 10.1007/978-3-031-41788-7_13
47. Fusar-Poli P., Salazar de Pablo G., Rajkumar R.P., López-Díaz Á. et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of brief psychotic episodes: a review and research agenda. Lancet Psychiatry. 2022;9(1):72–83. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00121-8
48. van der Heijden-Hobus I.M.W., Rosema B.S., Vorstman J.A.S., Kas M.J.H. et al. Personal preferences for treatment and care during and after a first episode psychosis: a qualitative study. Early Interv. Psychiatry. 2024;18(6):415–24. DOI: 10.1111/eip.13477
49. Щетинина Е.В. Когнитивный и эмоционально-волевой дефицит как мишени психосоциальной реабилитации пациентов, перенесших первый психотический эпизод. Психология. Психофизиология. 2023;16(2):49–56. Shchetinina E.V. Cognitive and emotional-volitional deficits as targets for psychosocial rehabilitation of patients after the first psychotic episode. Psychology. Psychophysiology. 2023;16(2):49–56. (in Russian). DOI: 10.14529/jpps230205
50. Suen Y.N., Wong S.M.Y., Hui C.L.M., Chan S.K.W. et al. Late-onset psychosis and very-late-onset-schizophrenia-like-psychosis: an updated systematic review. Int. Rev. Psychiatry. 2019;31(5–6):523–42. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31816c7b3c
51. Morrens J., Mathews M., Popova V., Borentain S. et al. Use of Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) to assess response to antidepressant treatment in patients with treatment-resistant depression. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2022;18:1127. DOI: 10.2147/NDT.S358367

52. Ramklint M., Söderberg P., Tungström S., Nordenskjöld A. et al. Validity of the self-rated 36-item World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS) 2.0 as a measure of functioning in Swedish psychiatric outpatients. *Nord. J. Psychiatry.* 2023;77(3): 276–81. DOI: 10.1080/08039488.2022.2097738
53. San Ang M., Rekhi G., Lee J. Validation of the Brief Negative Symptom Scale and its association with functioning. *Schizophr. Res.* 2019;208:97–104. DOI: 10.1016/j.schres.2019.04.005
54. Lim K., Peh O.H., Yang Z., Rekhi G. et al. Large-scale evaluation of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) symptom architecture in schizophrenia. *Asian J. Psychiatr.* 2021;62:102732. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102732
55. Bernardo M., Amoretti S., Cuesta M.J., Parellada M. et al. The prevention of relapses in first episodes of schizophrenia: The 2EPs Project, background, rationale and study design. *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment. (Engl. Ed.)*. 2021;14(3):164–76. DOI: 10.1016/j.rpsm.2020.07.004
56. Kølbaek P., Dines D., Holm T., Blicher A.B. et al. Clinical validation of ratings on the six-item Positive and Negative Syndrome Scale obtained via the Simplified Negative and Positive Symptoms Interview. *J. Psychopharmacol.* 2021;35(9):1081–90. DOI: 10.1177/0269881121996890
57. Shafer A., Dazzi F. Meta-analysis of the positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) factor structure. *J. Psychiatr. Res.* 2019;115:113–20. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.05.008
58. Hansen J., Dines D., Opler M., Mors O. et al. S244. Reliability of core schizophrenia symptoms ratings using the six-item Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-6) performed by medical students. *Schizophr. Bull.* 2020;46(suppl.1):S131. DOI: 10.1093/schbul/sbaa031.310
59. Kølbaek P., Dines D., Hansen J., Opler M. et al. Standardized training in the rating of the six-item Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-6). *Schizophr. Res.* 2021;228:438–46. DOI: 10.1016/j.schres.2020.12.044
60. Hieronymus F., Kølbaek P., Correll C.U., Østergaard S.D. Antipsychotic-placebo separation on the PANSS-6 subscale as compared to the PANSS-30: a pooled participant-level analysis. *NPJ Schizophr.* 2021;7(1):41. DOI: 10.1038/s41537-021-00168-x
61. Chen Y., Farooq S., Edwards J., Chew-Graham C.A. et al. Patterns of symptoms before a diagnosis of first episode psychosis: a latent class analysis of UK primary care electronic health records. *BMC Med.* 2019;17(1):227. DOI: 10.1186/s12916-019-1462-y
62. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(25):75–8. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Zaitseva Yu.S. Neurocognitive deficit in patients with schizophrenia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(25):75–8. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2012-2514
63. Maj M., van Os J., De Hert M., Gaebel W. et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry.* 2021;20(1)4–33. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.34
64. Loch A.A. Schizophrenia, not a psychotic disorder: Bleuler revisited. *Front. Psychiatry.* 2019;10:328. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00328
65. Krause M., Zhu Y., Huhn M., Schneider-Thoma J. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018;268(7):625–39. DOI: 10.1007/s00406-018-0869-3
66. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(8):664–77. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30050-6
67. Malik S., Sahl R., Elzamzamy K., Nakhla M. et al. Neurological side effects of psychotropic medications. *Psychiatr. Ann.* 2021;51(9): 402–9. DOI: 10.3928/00485713-20210802-01
68. Доровских И.В., Павлова Т.А., Шайдеггер Ю.М. Возможности применения частичных агонистов D₂, D₃-дофаминовых рецепторов в клинической практике. *Фармакология & Фармакотерапия.* 2020;2:34–8. Dorovskikh I.V., Pavlova T.A., Scheidegger Yu.M. Possibilities of using partial agonists of D₂, D₃-dopamine receptors in clinical practice. *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2020;2:34–8. (in Russian). DOI: 10.46393/2713-2129_2020_2_34-38
69. Mølstrøm I.M., Nordgaard J., Urfer-Parnas A., Handest R. et al. The prognosis of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. *Schizophr. Res.* 2022;250:152–63. DOI: 10.1016/j.schres.2022.11.010
70. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Гладышев И.О., Шмуклер А.Б. Психометрические свойства русскоязычной версии краткой шкалы оценки негативных симптомов (BNSS) у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2020;30(2):22–30. Papsuev O.O., Movina L.G., Gladyshev I.O., Shmukler A.B. Psychometric properties of the russian translation of the brief negative symptom scale (BNSS) in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *Social and Clinical Psychiatry.* 2020;30(2):22–30. (in Russian)
71. Gonzalez-Pinto A., Gutierrez M., Mosquera F., Ballesteros J. et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J. Affect. Disord.* 1998;50(1):41–4. DOI: 10.1016/S0165-0327(98)00032-9
72. Porter L., Jones C., Fox A. Reliability of the Calgary depression scale for schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2022;240:32–45. DOI: 10.1016/j.schres.2021.11.040
73. Rostami R., Kazemi R., Khodaie-Ardakani M.R., Sohrabi L. et al. The Persian version of the Calgary depression scale for schizophrenia (CDSS-P). *Asian J. Psychiatr.* 2019;45:44–9. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.08.017
74. Pan Y.Z., Xie X.M., Tang Y.L., Ng C.H. et al. A comparison of aggression between patients with acute schizophrenia and mania presenting to psychiatric emergency services. *J. Affect. Disord.* 2022;296:493–7. DOI: 10.1016/j.jad.2021.09.071
75. Fulford D., Meyer-Kalos P.S., Mueser K.T. Focusing on recovery goals improves motivation in first-episode psychosis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2020;55:1629–37. DOI: 10.1007/s00127-020-01877-x
76. Onitsuka T., Hirano Y., Nakazawa T., Ichihashi K. et al. Toward recovery in schizophrenia: current concepts, findings, and future research directions. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022;76(7):282–91. DOI: 10.1111/pcn.13342
77. Chan S.K.W., Hui C.L.M., Chang W.C., Lee E.H.M. et al. Ten-year follow up of patients with first-episode schizophrenia spectrum disorder from an early intervention service: predictors of clinical remission and functional recovery. *Schizophr. Res.* 2019;204:65–71. DOI: 10.1016/j.schres.2018.08.022
78. Гурович И.Я., Шашкова Н.Г., Висневская Л.Я., Сторожакова Я.А. Recovery (личностно-социальное восстановление) при шизофрении: обсуждение проблемы и перспектив модели потребностей психиатрической помощи. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2013;23(2):89–95. Gurovich I.Ya., Shashkova N.G., Visnevskaya L.Ya., Storozhakova Ya.A. The recovery model of psychiatric care users with schizophrenia (personal and social empowerment): discussion of the concept and its perspectives. *Social and Clinical Psychiatry.* 2013;23(2):89–95. (in Russian)
79. Best M.W., Law H., Pyle M., Morrison A.P. Relationships between psychiatric symptoms, functioning and personal recovery in psychosis. *Schizophr. Res.* 2020;223:112–18. DOI: 10.1016/j.schres.2020.06.026
80. Abdel-Baki A., Thibault D., Medrano S., Stip E. et al. Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder. *Early Interv. Psychiatry.* 2020;14(1):69–79. DOI: 10.1111/eip.12826
81. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В., Кирьянова Е.М. и др. Динамика ремиссии у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством после первых психотических приступов: длительная поддерживающая терапия оланзапином. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2005;15(1):53–6. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Magomedova M.V., Kiryanova E.M. et al. Dynamics of remission in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders following the first psychotic episode: long-term maintenance treatment with olanzapine. *Social and Clinical Psychiatry.* 2005;15(1):53–6. (in Russian)
82. Frawley E., Cowman M., Lepage M., Donohoe G. Social and occupational recovery in early psychosis: a systematic review and meta-analysis of psychosocial interventions. *Psychol. Med.* 2023;53(5):1787–98. DOI: 10.1017/S003329172100341X
83. Rosengard R.J., Malla A., Mustafa S., Iyer S.N. et al. Association of pre-onset subthreshold psychotic symptoms with longitudinal outcomes during treatment of a first episode of psychosis. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(1):61–70. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2552
84. Tohen M., Strakowski S.M., Zarate C. Jr, Hennen J. et al. The McLean — Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol. Psychiatry.* 2000;48(6):467–76. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)00915-X
85. Tandon R., Nasrallah H., Akbarian S., Carpenter W.T. Jr et al. The schizophrenia syndrome, circa 2024: what we know and how that informs its nature. *Schizophr. Res.* 2024;264:1–28. DOI: 10.1016/j.schres.2023.11.015

86. Kittipeerachon M., Chaichan W. Intramuscular olanzapine versus intramuscular aripiprazole for the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a pragmatic double-blind randomized trial. *Schizophr. Res.* 2016;176(2–3):231–8. DOI: 10.1016/j.schres.2016.07.017
87. Jauhar S., Veronese M., Nour M.M., Rogdaki M. et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study. *Mol. Psychiatry.* 2019;24(10):1502–12. DOI: 10.1038/s41380-018-0042-4
88. Gómez-Revuelta M., Pelayo-Terán J.M., Juncal-Ruiz M., Vázquez-Bourgon J. et al. Antipsychotic treatment effectiveness in first episode of psychosis: PAFIP 3-year follow-up randomized clinical trials comparing haloperidol, olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2020;23(4):217–29. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa004
89. Harvey P.D., Strassnig M.T., Silberman J. Prediction of disability in schizophrenia: symptoms, cognition, and self-assessment. *J. Exp. Psychopathology.* 2019;10(3):2043808719865693. DOI: 10.1177/2043808719865693
90. Шмуклер А.Б. Первый психотический эпизод: сберегающая реабилитация. В сб.: *Современные принципы терапии и реабилитации психически больных.* 2006;1:116–17. Shmukler A.B. The first psychotic episode: saving rehabilitation. In: *Modern principles of therapy and rehabilitation of the mentally ill.* 2006;1:116–17. (in Russian)
91. Абрамов В.А., Жигулина И.В., Кислицкая И.И. Первый психотический эпизод и проблемы медико-социальной реабилитации больных. *Журнал психиатрии и медицинской психологии.* 2015;1(15):3–9. Abramov V.A., Zhigulina I.V., Kislikskaya I.I. The first psychotic episode and the problems of medical and social rehabilitation. *Journal of Psychiatry and Medical Psychology.* 2015;1(15):3–9. (in Russian)
92. Швец К.Н., Руженков В.А. Социальная адаптация, критика к болезни и комплаентность у больных шизофренией, перенесших первый психотический эпизод. *Психическое здоровье.* 2020;7:40–50. Shvets K.N., Ruzhenkov V.A. The socio-environmental adaptation, the insight to the disease and the compliance in patients with schizophrenia after the first psychotic episode. *Mental Health.* 2020;7:40–50. (in Russian). DOI: 10.25557/2074-014X.2020.07.40-50
93. Solmi M., Croatto G., Piva G., Rosson S. et al. Efficacy and acceptability of psychosocial interventions in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *Mol. Psychiatry.* 2023;28(1):354–68. DOI: 10.1038/s41380-022-01727-z
94. Mathew S.T., Nirmala B.P., Kommu J.V.S. Personal meaning of recovery among persons with schizophrenia. *Int. J. Social Psychiatry.* 2023;69(1):78–85. DOI: 10.1177/00207640211068370
95. Riera-López de Aquileta I., Vila-Badia R., Usall J., Butjosa A. et al. Coping strategies in first-episode psychosis: a systematic review. *Early Interv. Psychiatry.* 2020;14(3):252–62. DOI: 10.1111/eip.12847
96. Yildiz M. Psychosocial rehabilitation interventions in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Noro Psikiyatr. Ars.* 2021;58(1):S77–82. DOI: 10.29399/npa.27430
97. Pozza A., Dèttore D. Modular cognitive-behavioral therapy for affective symptoms in young individuals at ultra-high risk of first episode of psychosis: randomized controlled trial. *J. Clin. Psychology.* 2020;76(3):392–405. DOI: 10.1002/jclp.22901
98. Лиманкин О.В., Трущелёв С.А. Психосоциальная реабилитация больных с психическими расстройствами и расстройствами поведения. *Российский психиатрический журнал.* 2019;6:4–15. Limankin O.V., Trushchelev S.A. Psychosocial rehabilitation of patients with mental and behavioral disorders. *Russian Psychiatric Journal.* 2019;6:4–15. (in Russian). DOI: 10.24411/1560-957X-2019-11949
99. Bakija I. Adherence in patients with psychotic disorders. *Medicus.* 2023;32(1):75–9.
100. Austin S.F., Hjorthøj C., Baagland H., Simonsen E. et al. Investigating personal and clinical recovery processes in people with first episode psychosis. *Early Interv. Psychiatry.* 2022;16(10):1102–11. DOI: 10.1111/eip.13258
101. Hahlweg K., Baucom D.H. Family therapy for persons with schizophrenia: neglected yet important. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2023;273(4):819–24. DOI: 10.1007/s00406-022-01393-w
102. Lan L., Sikov J., Lejeune J., Ji C. et al. A systematic review of using virtual and augmented reality for the diagnosis and treatment of psychotic disorders. *Curr. Treat. Options Psychiatry.* 2023;10(2):87–107. DOI: 10.1007/s40501-023-00287-5
103. Maas I.L., Bohlken M.M., Gangadin S.S., Rosema B.S. et al. Personal recovery in first-episode psychosis: beyond clinical and functional recovery. *Schizophr. Res.* 2024;266:32–40. DOI: 10.1016/j.schres.2024.02.005
104. Арсланов Д.Р., Дроздовский Ю.В. Динамика трудовой занятости пациентов, перенесших первый психотический эпизод. *Омский психиатрический журнал.* 2020;2(25):22–5. Arslanov D.R., Drozdovsky Yu.V. Dynamics of labor adjustment in patients with first-episode psychosis. *Omsk Psychiatric Journal.* 2020;2(25):22–5. (in Russian). DOI: 10.24411/2412-8805-2020-10209
105. Швец К.Н., Хамская И.С. Критика к болезни и ее влияние на социальную адаптацию больных шизофренией, перенесших первый психотический эпизод. В сб.: *Психиатрия 21 века: первые шаги в науку и практику.* 2021;8:66. Shvets K.N., Khamskaya I.S. Criticism of the disease and its impact on the social adaptation of patients with schizophrenia who suffered the first psychotic episode. In: *Psychiatry of the 21st century: the first steps into science and practice.* 2021;8:66. (in Russian)
106. Чернов Н.В., Моисеева Т.В., Белякова М.А., Полякова М.Д. и др. Применение психотерапевтического подхода «Терапия принятия и ответственности» у пациентов с первым психотическим эпизодом. *Consortium Psychiatricum.* 2021;2(4):30–9. Chernov N.V., Moiseeva T.V., Belyakova M.A., Polyakova M.D. et al. Acceptance and commitment therapy for patients with a first psychotic episode. *Consortium Psychiatricum.* 2021;2(4):30–9. (in Russian). DOI: 10.17816/CP97
107. Leendertse J.C.P., Wierdsma A.I., van den Berg D., Ruissen A.M. et al. Personal recovery in people with psychotic disorder: a systematic review and meta-analysis of concomitant factors. *Front. Psychiatry.* 2021;12:622628. DOI: 10.3389/fpsy.2021.622628
108. Vaingankar J.A., Cetty L., Subramaniam M., Lee Y.Y. et al. Recovery in psychosis: perspectives of clients with first episode psychosis. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2020;49(4):186–98.
109. Чинарев В.А. Клиническое, функциональное и личностное восстановление как ориентир в реабилитации пациентов, перенесших первый психотический эпизод. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2024;9(147). Chinarev V.A. Clinical, functional and personal recovery as a guideline in the rehabilitation of patients who have suffered a first psychotic episode. *International Research Journal.* 2024;9(147). (in Russian). DOI: 10.60797/IRJ.2024.147.86
110. Stiles B.J., Halverson T.F., Stone A., Still C. et al. The effect of the alliance on social recovery outcomes and usage in a moderated online social therapy for first-episode psychosis. *Psychol. Psychother.* 2024;97(2):354–71 DOI: 10.1111/papt.12522

Поступила / Received: 04.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 21.08.2024



КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДОЛГОЛЕТИЕ

СБЕРЕЖЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

Качество жизни и долголетие. Сбережение человеческого потенциала

27–29 НОЯБРЯ 2024

г. Москва

- метаболическое здоровье
- сердечно-сосудистое благополучие
 - безопасная фармакотерапия
 - скрининговые алгоритмы
 - здоровое питание
- мужское и женское здоровье и др.



Регистрируйтесь уже сейчас!