

18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

DOCTOR.RU
NEUROLOGY PSYCHIATRY

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 6 (2023)

KLYUSHNIK, T.P.

For an interview with
Director of the Scientific Centre
for Mental Health
see pages 4–6

**Ключник
Татьяна
Павловна**

Интервью с директором
Научного центра
психического здоровья
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 6 (2023)

Современные терапевты

Междисциплинарный
образовательный проект

РАЗБОРЫ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ
ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ

СЕРТИФИКАТЫ О ПОВЫШЕНИИ
КВАЛИФИКАЦИИ

ОНЛАЙН-ШКОЛА
ДОДЕМЕНТНЫЕ
КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
научный руководитель д. м. н. Табеева Г. Р.





При поддержке
Российского
общества
психиатров

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 2022 — 0,525

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

Научные редакторы
Богданов Р.Р., д. м. н., доцент
Камчатнов П.Р., д. м. н.
Краснов В.Н., д. м. н., профессор
Лапин И.А., д. м. н.
Мельникова Е.А., д. м. н., профессор
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н.,
профессор
Тихонова Ю.Г., д. м. н.

Директор по развитию
Антониади Е.Г., eg.antonadi@journaldoctor.ru

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

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

Литературные редакторы
Гагальский О.П., Куртик Е.Г.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото
на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»
При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов журнала
ссылка обязательна

Контакты редакции
107589, г. Москва, ул. Красноярская, д. 17,
пом. XXII, ком. 1, оф. 62.
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: 25.10.2023
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

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 22, № 6 (2023)

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 Профессор Ключник Т.П.: «Любите науку и не жалейте времени для ее познания!»

ПСИХИАТРИЯ

- 7–14 **Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики**
Зозуля С.А., Сарманова З.В., Отман И.Н., Ключник Т.П.
- 15–20 **Клинико-нейрохимические характеристики психически больных с агрессивным
противоправным поведением**
Макушкина О.А., Гурина О.И., Фролова А.В., Голенкова В.А.
- 21–27 **Клинические формы психотических расстройств, связанных с употреблением
синтетических катинонов**
Северцев В.В., Буданова А.А.
- 28–34 **Вызванные ответы мозга на негативные стимулы у мужчин с рекуррентной
и биполярной депрессией**
Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Краснов В.Н.
- 35–39 **Выявление аффективных нарушений в период установления диагноза
«рассеянный склероз»**
Зарубина Н.В.
- 40–43 **Психосоциальная терапия в психиатрии и новые формы сотрудничества
с пациентами**
Семёнова Н.Д.
- 44–48 **Депрессивные расстройства у лиц, перенесших COVID-19:
клиническое наблюдение**
Головкина Д.А., Васюта А.К., Тихонова Ю.Г., Авдеева Т.И., Кинкулькина М.А.

НЕВРОЛОГИЯ

- 49–53 **Психоневрологические проявления, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2**
Лапко И.В., Жеглова А.В.
- 54–59 **Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции**
Газенкамф К.А., Доморацкая Е.А., Дмитренко Д.В.
- 60–66 **Неинвазивная нейромодуляция как метод обезболивания в комплексной
терапии хронической боли в нижней части спины**
Мельникова Е.А., Старкова Е.Ю., Макарова М.Р., Сомов Д.А.
- 67–71 **Состояние когнитивных функций в остром периоде ишемического инсульта**
Кабыш С.С., Прокопенко С.В., Голикова-Черешкевич А.В., Николаева Л.В., Платунова И.М.
- 72–77 **Мультимодальная стимуляция в коррекции нарушений ходьбы и равновесия
у пациентов, перенесших ишемический инсульт**
Кашежев А.Г., Лутохин Г.М., Рассулова М.А., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Утегенова Ю.В.,
Самохвалов Р.И.
- 78–82 **Коррекция гипомимии посредством активизации функции ходьбы у пациентов
с болезнью Паркинсона**
Хомченкова А.А., Прокопенко С.В., Исмаилова С.Б., Ашихмина Ю.Н., Денисова Е.С.
- 83–88 **Влияние кистевого теппинга на частоту эпилептических приступов и качество
жизни у 30-летнего мужчины со структурной фокальной эпилепсией**
Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народова В.В.

Doctor.Ru

NEUROLOGY PSYCHIATRY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 6 (2023)

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Professor T.P. Klyushnik:** "Love science and do not grudge time for it!"

PSYCHIATRY

- 7–14 **Inflammatory Markers in Schizophrenia Patients: Scientific and Practical Significance**
S.A. Zozulya, Z.V. Sarmanova, I.N. Otman, T.P. Klyushnik
- 15–20 **Clinical and Neurochemical Characteristics of Mentally Ill Patients with Aggressive Misconduct**
O.A. Makushkina, O.I. Gurina, A.V. Frolova, V.A. Golenkova
- 21–27 **Clinical Forms of Psychotic Disorders Associated with Synthetic Cathinones Consumption**
V.V. Severtsev, A.A. Budanova
- 28–34 **Brain Activity Elicited by Negative Stimuli in Males with Recurrent and Bipolar Depression**
E.V. Mnatsakanian, V.V. Kryukov, V.N. Krasnov
- 35–39 **Identification of Affective Disorders During the Diagnosis of Multiple Sclerosis**
N.V. Zarubina
- 40–43 **Psychosocial Therapy in Psychiatry and New Forms of Cooperation with Patients**
N.D. Semenova
- 44–48 **Depressive Disorders in Survivors of COVID-19: Clinical Observation**
D.A. Golovkina, A.K. Vasyuta, Yu.G. Tikhonova, T.I. Avdeeva, M.A. Kinkulkina

NEUROLOGY

- 49–53 **SARS-CoV-2-Associated Psychoneurological Manifestations**
I.V. Lapko, A.V. Zheglova
- 54–59 **Genetic Predictors of the Development of Autonomic Dysfunction**
K.A. Gazenkampf, E.A. Domoratskaya, D.V. Dmitrenko
- 60–66 **Non-invasive Neuromodulation as a Pain Management Method in a Combined Therapy of Chronic Lower Back Pain**
E.A. Melnikova, E.Yu. Starkova, M.R. Makarova, D.A. Somov
- 67–71 **Cognitive Functions in Acute Ischemic Stroke Period**
S.S. Kabysh, S.V. Prokopenko, A.V. Golikova-Chereshkevich, L.V. Nikolaeva, I.M. Platonova
- 72–77 **Multimodal Stimulation in Impaired Gait and Balance Correction in Post-Stroke Patients**
A.G. Kashezhev, G.M. Lutokhin, M.A. Rassulova, I.V. Pogonchenkova, E.A. Turova, Yu.V. Utegenova, R.I. Samokhvalov
- 78–82 **Correction of Hypomimia Through Activation of Gait Function in Patients with Parkinson's Disease**
A.A. Khomchenkova, S.V. Prokopenko, S.B. Ismailova, Yu.N. Ashikhmina, E.S. Denisova
- 83–88 **The Effect of Wrist Tapping on the Frequency of Epileptic Seizures and Quality of Life in a 30-Year-Old Man with Structural Focal Epilepsy**
E.A. Narodova, N.A. Shnayder, V.V. Narodova

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 (2022): 0.525

Editor-in-chief

Doctor.Ru

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

Science Editors:

Bogdanov, R.R., Associate Professor, Doctor of Medical
Sciences

Kamchatnov, P.R., Doctor of Medical Sciences

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

Lapin, I.A., Doctor of Medical Sciences

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

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

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

Tikhonova, Yu.G., 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 Editors

Gagalchiy, O.P., Kurtik, E.G.

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Design and layout

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

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

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:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow,
Russian Federation 107589

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: 25.10.2023

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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
Аксёнова В.А., 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
Арьков 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
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, 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
Герелов 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
Есегнеев 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
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, 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
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, 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
Малявин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартынов А.И., академик РАН, 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 Колм, 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
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревакина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина 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
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
Школьников А.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова 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

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
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
Boeva, O.I., MD, Stavropol, 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
Evseegneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkulkin, 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
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, 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
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, 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
Martynov, A.I., Academician at the RAS, 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
Protsenko, 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
Sizyakina, 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
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veslov, 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

«Любите науку и не жалеете времени для ее познания!»



Клюшник Татьяна Павловна — доктор медицинских наук, профессор, директор и руководитель лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Минобрнауки России. Автор более 350 научных публикаций в российских и зарубежных журналах, в том числе 10 глав в коллективных монографиях и 7 патентов, 8 медицинских технологий терапии пациентов с психическими заболеваниями. Основоположник нового в РФ направления биологических исследований — молекулярной психиатрии. Под ее руководством защищены 3 докторские и 10 кандидатских диссертаций. Член правления Российского общества психиатров. Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники.

— **Уважаемая Татьяна Павловна, расскажите, пожалуйста, что повлияло на Ваш выбор специальности.**

— Наука каким-то неведомым образом притягивала меня еще со школы и представляла огромную ценность сама по себе. На библиотечных полках я выискивала различные научно-популярные брошюры, любила журналы «Наука и жизнь», «Химия и жизнь»; искала статьи по биологии и медицине. Конечно,

в те годы я очень немного в них понимала, но они меня просто завораживали.

Мне всегда хотелось разбираться в природе болезней и в биологии человеческого тела. После окончания школы я не рассматривала для себя никаких иных возможностей и искала вуз, где могла получить специальность, связанную с биологией, химией и медициной. В те годы для этого был только один вариант — медико-био-

“Love science and do not grudge time for it!”

An interview with Professor Tatiana Pavlovna Klyushnik, Dr. Med. Sci., Director, Head of the Neuroimmunology Laboratory at the Federal State Budgetary Scientific Institution 'Scientific Centre for Mental Health' of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Tatiana Pavlovna told us that scientific work was her unconscious desire from school-days and that she has always wanted to understand the essence of diseases.

The interview details new clinical and biological pathogenic hypotheses of mental disorders, in particular of schizophrenia, that do not only uncover the mechanisms behind psychopathologic symptoms, but also facilitate the advent of new therapeutic and preventive strategies, new diagnostic approaches. Currently, an array of capabilities to diagnose and treat psychosomatic disorders and borderline pathologies, anxiety, autism spectrum disorders is relatively wide.

Professor Klyushnik explained the value of kynurenic hypothesis of mental disorders and how the description of molecular mechanisms of inflammation impact on neurotransmission disorders opens up new potential targets for pharmaceutical development.

A description of key activities of the Scientific Centre for Mental Health wraps up the interview.

логический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова.

Биологические методы в других отраслях науки всегда достаточно использовались, чего нельзя сказать о психиатрии, которая очень долго развивалась, основываясь только на клинических методах.

— **Вы один из ведущих специалистов в области нейробиологии**

психических расстройств. Как это изменило Ваше представление об этиологии и патогенезе психических заболеваний?

— Когда после окончания института в 1977 году я пришла работать в Институт психиатрии АМН СССР, еще отсутствовали столь тесные связи между клиническими и биологическими исследованиями, в психиатрической науке главенствовала клиническая парадигма, биологическая психиатрия делала свои первые шаги.

Важно и то, что прогресс биологических исследований в психиатрии во многом зависит от достижений фундаментальных наук в различных областях — генетики, эпигенетики, иммунологии, биохимии и т. д., а также от методического оснащения лабораторий. Осознание новых фундаментальных открытий, желание и возможность апплицировать их на предмет психиатрии, выявление особенностей общих биологических процессов и их взаимосвязей являются определяющими для появления новых взглядов на патогенез психических заболеваний.

Новые клинко-биологические патогенетические гипотезы не только раскрывают механизмы формирования психопатологической симптоматики, но и способствуют созданию новых терапевтических и профилактических стратегий, диагностических подходов. В качестве примеров можно привести современную иммуновоспалительную гипотезу о шизофрении; принципиально новые взгляды на взаимосвязи нервной и иммунной систем, опосредованные в первую очередь цитокинами, а также другими молекулами, которые синтезируются и в нервной, и в иммунной системе; новые представления о функционировании гематоэнцефалического барьера, который рассматривается как «интерфейс» между сосудистой системой и нервной тканью, регулирующий различные процессы — мозговой кровотока и ангиогенез, развитие нейронов и синаптическую активность.

— Что побудило Вас заняться исследованием биомаркеров психических заболеваний? Можно ли сказать, что у каждого психического заболевания есть такие маркеры?

— Биомаркеры психических заболеваний — одна из составляющих сложной и еще очень далекой от разрешения проблемы патогенеза данных болезней. Эта составляющая, с одной стороны, наиболее понятна для широкого круга вра-

чей и клиницистов; с другой стороны, наиболее интересна в аспекте практического применения с диагностическими целями. Чаще всего имеются в виду молекулярные биомаркеры, т. е. биологически активные молекулы различной природы, содержание которых можно измерить в биологических образцах, и при изменении их количества относительно нормы возможно предположить развитие того или иного заболевания.

Однако измененные количества молекулярных биомаркеров в биологических жидкостях указывают прежде всего на нарушения в соответствующих метаболических процессах или системах, вовлеченных в развитие многих болезней. Например, воспаление, будучи общим патогенетическим звеном не только острых инфекционных, но и большинства хронических психических и соматических заболеваний и патологических состояний, ассоциировано с повышением уровней воспалительных маркеров в крови.

Таким образом, эти маркеры не являются нозоспецифичными, однако для пациентов определение их концентраций на различных этапах заболевания может быть чрезвычайно полезным, поскольку степень повышения уровней воспалительных маркеров объективно отражает остроту и тяжесть патологического процесса; снижение их уровней в процессе терапии свидетельствует о ее эффективности. Мониторинг содержания маркеров в ряде случаев позволяет предсказать обострение патологического процесса и начать своевременное лечение.

«Нейрофизиологические и нейровизуализационные биомаркеры тоже неспецифичны, но они могут быть полезными для объективной оценки глубины патологического процесса...»

К биомаркерам относятся также генетические, нейрофизиологические и нейровизуализационные. Определение генетических маркеров может быть полезным при оценке риска развития психического заболевания. Поскольку геноархитектоника эндогенных психических расстройств крайне сложна, используется показатель полигенного риска, полученный в результате прове-

дения полногеномного анализа. Он складывается из числа аллелей риска в геноме и рассчитывается на основе силы их ассоциации с конкретным психическим заболеванием. Однако показано совпадение (от умеренного до значительно-го) общих аллелей риска шизофрении и других психических расстройств, что не позволяет считать генетические маркеры строго нозоспецифическими.

Нейрофизиологические и нейровизуализационные биомаркеры тоже неспецифичны, но они могут быть полезными для объективной оценки глубины патологического процесса, а также мониторинга состояния пациентов в динамике заболевания.

«... расширился спектр способов диагностики и лечения психосоматических расстройств и патологии пограничного спектра, тревоги, расстройств аутистического спектра»

— В диагностике и лечении каких эндогенных психических заболеваний удалось достичь наибольших успехов? Какие пути развития этой области Вы видите?

— Эффективность лечения психических заболеваний напрямую зависит от того, насколько верно наше понимание их природы, и здесь определенные успехи достигнуты в терапии депрессивных расстройств. Сейчас существенно расширился спектр способов диагностики и лечения психосоматических расстройств и патологии пограничного спектра, тревоги, расстройств аутистического спектра. Такой результат обусловлен лучшим пониманием их патогенеза, в том числе на молекулярном уровне, что определяет возможность дополнительного воздействия на ключевые звенья патогенеза, а также ранней диагностики.

Несмотря на некоторый скепсис специалистов, современные технологии все активнее внедряются в рутинную клиническую психиатрию, облегчая врачам повседневную работу и позволяя разрабатывать новые методы лечения и повышать качество жизни больных.

Востребованной областью приложения современных технологий в психиатрии является терапия психических

заболеваний. Психофармакология стремится к обеспечению эффективного воздействия на основные психопатологические синдромы и на повышение качества лечения на этапе так называемого функционального исхода, предполагающего максимальную реинтеграцию пациента в социальную сферу.

Колоссальное влияние на совершенствование диагностики и терапии психических заболеваний оказали нейробиологические исследования, благодаря которым были определены новые молекулярные мишени, задействованные в их патогенезе. Так, речь может идти о применении в комплексном лечении некоторых пациентов противовоспалительных препаратов, снижающих активацию микроглии; антиоксидантов и ноотропов, способных воздействовать на нейродегенеративные процессы; антиагрегантных препаратов и др.

Бесспорно, требуются дополнительные исследования, которые позволят выявить потенциальные маркеры (клинические и биологические) для предикции эффективности адъювантной терапии. Некоторые фундаментальные открытия последних десятилетий, в частности открытие рецепторов, сопряженных с G-протеином, оказались чрезвычайно важными не только для понимания молекулярных механизмов передачи сигнала в клетках, но и для разработки новых лекарственных препаратов, в том числе для психиатрии.

«Колоссальное влияние на совершенствование диагностики и терапии психических заболеваний оказали нейробиологические исследования...»

Особого внимания заслуживают низкомолекулярные аллостерические регуляторы этих рецепторов, обеспечивающие более мягкое и специфичное действие, что способствует снижению частоты побочных эффектов. Относительно новаторским направлением для психиатрии стали исследования, выявившие нарушения эпигенетических процессов (метилирования ДНК, ацетилирования отдельных участков генома) при психических заболеваниях. В будущем можно ожидать появления таргетных эпигенетических фармакотерапевтических средств, корректирующих эти нарушения.

Перспективным видится развитие методов профилактики в психиатрии. Это направление может опираться на изучение факторов риска развития психических заболеваний и возможного влияния на них. К сожалению, для большинства психических расстройств, реализующихся при взаимодействии генетических, эпигенетических, онтогенетических, средовых, стрессовых и других факторов, не представляется возможным сформулировать унифицированную стратегию лечения за счет смены терапевтической парадигмы с купирующей на превентивную, где во главу угла ставятся ранняя диагностика и профилактика, разработка биологических тестов и поиск биомаркеров.

— Вы занимаетесь разработкой направления, связанного с кинурениновой гипотезой психических заболеваний. Что это за гипотеза?

— Кинуреновая гипотеза психических заболеваний — один из компонентов иммуновоспалительной гипотезы. Она описывает механизм влияния провоспалительных цитокинов на серотонинергическую и глутаматергическую передачу посредством смещения катаболизма триптофана с серотонинового на кинурениновый путь и нарушения баланса нейроактивных метаболитов. Ценность гипотезы заключается именно в описании молекулярных механизмов влияния воспаления на нарушение нейротрансмиссии, что открывает новые потенциальные мишени для разработки фармпрепаратов.

Анализ соотношения и уровней различных метаболитов серотонин-кинуренинового путей катаболизма триптофана может использоваться в диагностических целях.

— Вы возглавляете одно из ведущих научных учреждений страны в области исследования психических патологий — Научный центр психического здоровья. Расскажите, пожалуйста, об основных направлениях его деятельности.

— Коллектив НЦПЗ видит свою миссию в сохранении и укреплении психического здоровья людей, развитии клинической и биологической психиатрии на основе достижений фундаментальных наук. В Центре первое место отводится разработке новых патогенетически обоснованных способов лечения психических заболеваний, изменению общественного сознания в отношении таких больных, подготовке научных

и медицинских кадров высшей квалификации.

Основные направления деятельности НЦПЗ — исследования психопатологии и клинических закономерностей течения психических болезней, а также биомедицинские исследования в рамках наук о мозге и поведении, внедрение достижений в повседневную клиническую практику.

Мы занимаемся и разработкой новых форм оказания психиатрической помощи. Учреждена региональная благотворительная общественная организация «Семья и психическое здоровье», которая проводит социальные мероприятия для больных и членов их семей, дающие свои результаты: например, из двух пациентов с шизофренией с одинаково тяжелым патологическим процессом лучшая адаптация наблюдается у того, кто посещает эти встречи несколько лет.

В рамках фундаментальных научных исследований в НЦПЗ изучаются клинические проблемы диагностики и систематики эндогенных психических заболеваний, эндогенно-органических и органических болезней позднего возраста, ассоциированных с психическими нарушениями, психической патологии детского, подросткового и юношеского возраста. Нейробиологические фундаментальные и прикладные исследования направлены на установление роли генетических, эпигенетических, нейрохимических, иммунологических, нейрофизиологических и нейроморфологических факторов и их взаимодействия в процессе развития психических заболеваний. На основе результатов этих исследований разрабатываются и внедряются в клиническую практику Центра новые методы диагностики (в том числе на доклинических этапах) и персонализированной терапии, включающей выявление биологических маркеров, терапевтический лекарственный мониторинг и фармакогенетическое тестирование.

— Каков Ваш совет молодому ученому-психиатру?

— Молодые ученые-психиатры выбрали самую интересную область медицины. Для достижения успехов в этой профессии им потребуются не только знания психопатологии и клиники психических заболеваний, но и глубокое понимание их нейробиологических основ. Любите науку и не жалейте времени для ее познания!

Специально для *Doctor.Ru*
Васинович М.А.

Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики

С.А. Зозуля ✉, З.В. Сарманова, И.Н. Отман, Т.П. Ключник

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить данные литературы и результаты собственных исследований относительно воспалительных биомаркеров, выявляемых с диагностической и прогностической целью у пациентов с шизофренией.

Основные положения. Особое внимание уделяется медицинской технологии «Нейроиммунотест», разработанной в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», и ее использованию для изучения патогенеза шизофрении, особенностей состояния иммунной системы при различных психопатологических расстройствах, а также для мониторинга, прогноза заболевания и оценки эффективности терапии.

Заключение. Данные литературы, а также результаты собственных исследований свидетельствуют о ключевой роли иммунных механизмов, и в первую очередь воспаления, в формировании психопатологических расстройств у пациентов с шизофренией. Стратификация пациентов с шизофренией не только по особенностям клинической симптоматики, но и по профилю иммунных маркеров позволяет объективизировать их состояние и прогнозировать эффективность персонализированной терапии, в связи с чем этот подход представляет интерес для практического использования в клинической психиатрии.

Ключевые слова: воспаление, биомаркеры, нейроиммунотест, уровень активации иммунной системы, шизофрения.

Для цитирования: Зозуля С.А., Сарманова З.В., Отман И.Н., Ключник Т.П. Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики. Доктор.Ру. 2023;22(6):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14

Inflammatory Markers in Schizophrenia Patients: Scientific and Practical Significance

S.A. Zozulya ✉, Z.V. Sarmanova, I.N. Otman, T.P. Klyushnik

Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre»; 34 Kashirskoye Highway, Moscow, Russian Federation 115522

ABSTRACT

Objective: To present literature data and results of own studies of inflammatory biomarkers identified in schizophrenia patients for diagnostic and forecasting purposes.

Key points. Special attention is paid to the medical technique called Neuroimmunotest developed at the Scientific Centre for Mental Health and its use in the study of schizophrenia pathogenesis, immune system status in various psychopathologic disorders, as well as for disease monitoring, forecasting and therapy efficiency assessment.

Conclusion. The literature data and results of own studies demonstrate the key role of immune mechanisms, primarily of inflammation, in the development of psychopathologic disorders in schizophrenia patients. Classification of schizophrenia patients not only on the basis of clinical manifestations, but also using the immune marker profile makes it possible to objectify their condition and forecast the efficiency of personified therapy; therefore, this approach is of interest for practical application in clinical psychiatry.

Keywords: inflammation, biomarkers, neuroimmunotest, level of immune system activation, schizophrenia.

For citation: Zozulya S.A., Sarmanova Z.V., Otman I.N., Klyushnik T.P. Inflammatory markers in schizophrenia patients: scientific and practical significance. Doctor.Ru. 2023;22(6):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14

По современным представлениям, ключевую роль в развитии шизофрении играет процесс воспаления в мозге (нейровоспаление), ассоциированный с системным воспалением (кровеное русло).

Возрастающий интерес к изучению воспаления/нейровоспаления при шизофрении сопровождается значительным ростом числа научных работ, посвященных этому направлению. По данным базы PubMed, начиная с 1963 года по рассматриваемой проблеме размещено 2493 публикации, из них более 50% — за последние пять лет, что, несомненно, свидетельствует о ее высокой актуальности.

Цель обзора состоит в представлении данных литературы, а также результатов собственных многолетних исследований, касающихся использования в клинической практике маркеров воспаления при шизофрении. Полученные данные нашли применение в практической психиатрии при ранней

диагностике, мониторинге состояния пациентов, оценке результатов проведенного лечения и прогнозе дальнейшей траектории заболевания.

Основным признаком нейровоспаления является активация иммунокомпетентных клеток мозга — микроглии и астроглии, участвующих в фагоцитозе и презентации антигена. В ответ на воздействие повреждающих факторов клетки микроглии синтезируют провоспалительные цитокины, хемокины, белки системы комплемента и активные формы кислорода. Эти процессы в совокупности определяют интенсивность воспалительной реакции и могут приводить к нарушению нейротрансмиссии, а также повреждению липидов мембран, нейрональных белков, митохондрий и ДНК, нарушению функций и гибели нейронов, потере межнейрональных связей [1].

Исследования свидетельствуют, что воспаление в мозге ассоциировано с воспалением в кровяном русле. Реализация

✉ Зозуля Светлана Александровна / Zozulya, S.A. — E-mail: s.ermakova@mail.ru

воспалительного ответа в крови осуществляется преимущественно нейтрофилами и моноцитами и, как и в мозге, происходит путем фагоцитоза, презентации антигена, а также за счет синтеза большого количества медиаторов воспаления — провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и азота и др. [2, 3]. Взаимосвязь между развитием воспалительных реакций на периферии и в мозге осуществляется посредством цитокинов [4].

О вовлеченности иммунной системы в патогенез шизофрении свидетельствуют повышенные уровни воспалительных маркеров в спинномозговой жидкости и сыворотке крови пациентов [5], ассоциация шизофрении с определенными вариантами генов иммунной системы [6], а также результаты экспериментальных исследований, которые демонстрируют изменения поведения и нарушения в «когнитивной» и «эмоциональной» сферах у животных, опосредованные повышением уровня цитокинов [7]. В пользу высказанного положения свидетельствуют клиничко-биологические корреляции между уровнями воспалительных маркеров крови и выраженностью психопатологической симптоматики у больных шизофренией, оцененной с помощью психометрических шкал [5].

Вследствие наличия нейроиммунных взаимосвязей для оценки уровня воспаления в мозге могут быть использованы различные маркеры, определяемые в крови пациентов. По данным литературы, с этой целью используются интерлейкины, хемокины, рецепторы к цитокинам, иммунциты, показатели гемостаза, белки системы комплемента, протеолитические ферменты, маркеры апоптоза, молекулы клеточной адгезии, нейроантитела и нейроспецифические антитела, другие показатели [3–5].

Наиболее известными и часто используемыми маркерами воспаления при шизофрении являются провоспалительные (ИЛ-1 β , -6, -8, -12, -17, ФНО- α , ИФН- γ) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, -10, -13, ТФР- β), а также острофазные белки (преимущественно СРБ). Отечественные и зарубежные исследователи изучают связь уровней этих маркеров с особенностями психопатологической симптоматики у пациентов с шизофренией, тяжестью позитивных и негативных симптомов, выраженностью когнитивных нарушений, а также стадией заболевания, эффективностью терапии и клиническим исходом [8–10].

Показано, что показатели цитокинов и других воспалительных биомаркеров коррелируют как с позитивной, так и с негативной симптоматикой. Так, выявлены положительные корреляции между уровнем СРБ и выраженностью позитивных симптомов у пациентов с первым эпизодом шизофрении, ранее не получавших лекарственных препаратов, а также между уровнем этого белка и концентрацией активных форм кислорода, что подтверждает участие воспаления и окислительного стресса в развитии шизофрении [11].

В работах D.R. Goldsmith и соавт. изучалась ассоциация уровней ряда воспалительных маркеров (ИФН- α , ИЛ-1 β , рецепторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1РА), ИЛ-4, -6, -8, -10 и ФНО- α) с развитием негативной симптоматики у пациентов с высоким риском развития психоза, первым психотическим эпизодом и больных шизофренией. Обнаружено, что во всех клинических группах наиболее значимую корреляцию с выраженностью негативных проявлений имеют ФНО- α и ИЛ-6 [12, 13].

Отмечено, что тяжесть позитивных симптомов у пациентов с шизофренией положительно коррелирует с уровнями ИЛ-1 β , -6, -8, -10, -17 и ИФН- γ , а отрицательно — с уровнями ИЛ-2 и ФНО- α . Выраженность негативных симптомов имеет

положительную связь с показателями ИЛ-1 β , -6, ФНО- α , ИФН- γ и ТФР- β , а отрицательную — с концентрацией ИЛ-17 [14].

Сообщается также о наличии взаимосвязи между воспалительными показателями и тяжестью когнитивных нарушений при шизофрении. Так, по данным ряда авторов, снижение когнитивных функций у пациентов коррелировало с повышением в крови уровней ИЛ-1 β , -4, -6, -12, ФНО- α , а также СРБ [15, 16].

Уровни маркеров воспаления и когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией коррелируют с данными нейровизуализационных исследований и выявляемыми структурными изменениями мозга, в частности с толщиной лобной коры, объемом задней поясной извилины, изменением коэффициентов количественной анизотропии в области мозолистого тела и др. [17]. Выявлены ассоциации концентраций ИЛ-1 β , -6 и ФНО- α с вербальной памятью и объемом гиппокампа у больных шизофренией [18], ИЛ-10 — с нарушением микроструктурной целостности белого вещества [19].

Приводятся данные об изменении уровней воспалительных маркеров на разных этапах течения болезни. Показано, что отклонения от нормы наблюдаются уже на ранних, доклинических стадиях заболевания. Так, цитокиновые профили у лиц из группы высокого или ультравысокого риска развития шизофрении отличаются от таковых у пациентов с первым психотическим эпизодом, получавших и не получавших лечение. Выявлены различия в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов и содержании нитрита азота, а также простагландина — гормоноподобного вещества и медиатора воспаления, усиливающего сосудистую проницаемость, у подростков и взрослых с первым психотическим эпизодом [20].

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что уровни маркеров воспаления могут использоваться для прогнозирования траектории дальнейшего развития заболевания. Так, в исследовании В.І. Perry и соавт. с участием 2224 человек проведено изучение связи уровней ИЛ-6 и СРБ с риском развития психоза. Построена регрессионная модель, согласно которой повышенный уровень ИЛ-6 (но не СРБ), выявляемый в детском возрасте, является фактором риска развития психотического приступа в последующие годы [21].

Другим примером могут служить результаты исследования V. Mondelli и соавт. В этой работе в крови 269 пациентов из группы высокого риска развития шизофрении, не получавших лечение, определяли значения 20 воспалительных маркеров, а затем сопоставляли их с вероятностью развития психоза в последующие два года. Полученные данные свидетельствуют, что наиболее значимыми факторами высокого риска шизофрении являются высокие уровни ИЛ-4 и ИЛ-6. Согласно разработанной математической модели, вероятность развития психотического приступа также увеличивается при повышении в крови пациентов концентрации фактора роста эндотелия сосудов и соотношения ИЛ-10/ИЛ-6 [22].

По данным разных авторов, этапы активного течения заболевания характеризуются дальнейшим повышением уровней воспалительных маркеров, а ремиссии различной степени выраженности — их относительным снижением, что позволяет рассматривать некоторые показатели, многократно определенные у конкретного пациента, в качестве «маркеров состояния».

По мнению многих исследователей, одним из маркеров воспаления, наиболее информативных для оценки тяжести клинического состояния пациентов с шизофренией, является ИЛ-6 [14, 23]. Другим привлекающим внимание показателем, подходящим также для долгосрочного наблюдения

и оценки эффективности лечения таких больных, является СРБ. Многие исследователи подчеркивают, что стойкое повышение уровня СРБ у пациентов с шизофренией связано с худшим клиническим исходом [24]. Однако в отношении этого маркера различными авторами получены противоречивые результаты, что может быть обусловлено функциональной ролью СРБ в развитии иммунного ответа: известно, что он является опсоином, т. е. белком, который присоединяет генетически чужеродные (инфекционные) агенты, способствуя их поглощению фагоцитами [25].

Содержание некоторых цитокинов (ИЛ-4, -6, -8) коррелирует также с длительностью заболевания [26]. По данным И.А. Медновой и соавт., у пациентов, страдающих шизофренией более 10 лет, также наблюдается более высокий уровень ИЛ-10 [27].

Показана связь уровней цитокинов с ответом на антипсихотическую терапию у пациентов с шизофренией. Так, длительно наблюдаемые высокие значения ИЛ-6 и ИФН- γ могут быть ассоциированы с резистентностью пациентов к лечению [28]. На уровни цитокинов могут влиять и нейролептики. Однако разные препараты могут оказывать различное действие: в частности, рисперидон снижает концентрации ИЛ-1 β , -2, -4, -6 и -10, но повышает содержание ИЛ-12 [29]; оланзапин снижает уровни ИЛ-2, ФНО- α и ИФН- γ ; клозапин повышает уровни растворимого рецептора к ИЛ-2 (sIL-2R) и ФНО- α [9, 23]. В противоположность этим наблюдениям содержание ИЛ-8 в крови остается неизменным даже после трех месяцев терапии рисперидоном и галоперидолом [10].

Исследования последних лет свидетельствуют, что для объективной оценки клинического статуса пациентов и прогноза течения заболевания более значимы не отдельные маркеры воспаления, а их комбинации и соотношения. Так, например, в качестве показателей, позволяющих прогнозировать клинический исход шизофрении, предлагается использовать соотношения ИЛ-6/ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-10, характеризующие баланс между про- и противовоспалительными механизмами [30].

Сообщается, что «комплексный биомаркер», объединяющий пять биологических показателей (СРБ, белок межклеточной адгезии ICAM-1, сывороточный амилоид А, ИЛ-6 и нейротрофический фактор головного мозга), имеет более высокий коэффициент корреляции с уровнем когнитивного функционирования пациентов, чем отдельные биомаркеры [31].

Важно, что в последние годы предпринимаются попытки оценивать воспалительный процесс при шизофрении с помощью показателей рутинных анализов крови, в частности абсолютного числа отдельных клеточных элементов, а также гематологических индексов, например соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, моноцитов и лимфоцитов [32].

Используют также базовые иммунограммы, содержащие количественные данные о субпопуляциях моноцитов крови, обладающих различным эффекторным потенциалом в отношении других иммунных клеток [33]. Могут применяться отношения нейтрофилов, а также острофазных белков (СРБ) к белкам крови, например альбумину, отношение моноцитов к триглицеридам и ЛПВП и другие индексы [26, 34, 35].

В связи с тем что эволюционно воспаление тесно связано с процессом гемостаза, для оценки уровня воспаления используются также маркеры коагуляции — как отдельные белки (фибриноген), так и показатели пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: плотность и время задержки роста сгустка, время появления спонтан-

ных сгустков. Как установлено, более 40% больных шизофренией в остром состоянии имеют риск или шанс тромбозов мелких сосудов мозга, что приводит к развитию когнитивных расстройств. В связи с этим мониторинг показателей воспаления и гемостаза у пациентов с шизофренией важен для предупреждения развития тромботических и гемодинамических нарушений [36].

Значимыми иммунными показателями для оценки тяжести патологического процесса при шизофрении, связанного с вторичными метаболическими нарушениями, являются аутоантитела (аАТ) к антигенам мозга. Считается, что патологический процесс вызывает нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которое способствует проникновению антигенов мозга в кровь и приводит к синтезу специфических аАТ [37]. Соответственно, повышение уровня аАТ в крови пациентов рассматривается как фактор утяжеления течения заболевания.

Исследователи выявляют широкий диапазон уровней воспалительных маркеров при шизофрении, в значительной мере зависящий от клинических особенностей пациентов и стадии заболевания. Нельзя также исключить возможность развития шизофрении без вовлеченности воспаления [38].

В связи с вышесказанным целесообразны выделение подгрупп пациентов с различными спектрами иммунных маркеров и поиск клинко-биологических корреляций внутри выделенных иммунофенотипов, что важно как для диагностических и прогностических целей, так и для оптимизации терапии [39].

Таким образом, на сегодняшний день в литературе описано множество биомаркеров важнейшего патогенетического процесса шизофрении — воспаления. Вместе с тем полученные данные отличаются значительным разнообразием, включая отрицательные результаты исследований и слабые корреляции с клиническими показателями. Такие расхождения объясняются гетерогенностью шизофрении, небольшими размерами выборок, анализом различных этапов заболевания, гендерным фактором и т. д. На воспаление могут влиять возраст, курение, ожирение, действие лекарств и сопутствующие заболевания [14, 23]. Важно учитывать методы забора и вид биоматериала (плазма, сыворотка или цельная кровь), антикоагулянты, температурный режим и срок хранения проб, спецификации наборов и др. Существенными ограничениями являются короткий период полужизни многих воспалительных молекул, в первую очередь цитокинов, плейотропность их действия и низкие концентрации в крови. Перечисленные факторы могут искажать «биологический градиент», теоретически связывающий степень тяжести шизофрении с активностью воспалительного процесса [40].

Необходимо отметить, что уровень воспаления при шизофрении может зависеть от генетических факторов и определяться полиморфизмами генов иммунной системы, в частности главного комплекса гистосовместимости (HLA), расположенного на хромосоме 6, генов цитокинов и др., а также полиморфизмами, определяющими полигенный риск развития заболевания [41, 42].

В Научном центре психического здоровья разработана медицинская технология «Нейроиммунотест», предусматривающая комплексное определение уровней воспалительных и аутоиммунных маркеров крови. Уровни этих маркеров, как показано в многочисленных клинко-биологических исследованиях, отражают тяжесть и остроту патологического процесса в мозге и коррелируют с особенностями клинической симптоматики больных [43].

Основными показателями, определяемыми в рамках технологии, являются энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), а также уровни аАТ к астроцитарному белку S100B и основному белку миелина (ОБМ). ЛЭ — протеолитический фермент нейтрофилов, который выбрасывается в кровь из дегранулирующих клеток при развитии воспаления; α_1 -ПИ — острофазный белок, синтезируемый клетками печени и являющийся основным эндогенным ингибитором ЛЭ; уровни аАТ к белку S100B и ОБМ отражают аутоиммунный компонент [44]. Известно, что аАТ, синтезируемые в крови, могут мигрировать через нарушенный ГЭБ в мозг, связываться с белками-мишенями и способствовать развитию вторичных метаболических нарушений, в связи с чем повышенные уровни аАТ в крови пациентов рассматриваются как неблагоприятный фактор, отражающий качественное изменение иммунного воспаления в связи с утяжелением течения заболевания [37].

По совокупности показателей «Нейроиммунотеста» проводится комплексная оценка уровня активации иммунной системы, учитывающая взаимосвязь между врожденным и приобретенным иммунитетом, а также гуморальные и клеточные составляющие. По соотношению активности ЛЭ и α_1 -ПИ оценивается активность протеолитической системы воспаления [45]. Она может существенно изменяться при наиболее тяжелых симптомокомплексах шизофрении в связи с критическим нарушением ГЭБ и/или функциональной истощенностью нейтрофилов [46].

К несомненным преимуществам «Нейроиммунотеста» относятся прежде всего высокая концентрация определяемых маркеров воспаления и их относительная стабильность в крови пациентов. Методы, используемые для определения вышеперечисленных иммунологических показателей, достаточно просты, что позволяет анализировать большое количество образцов крови и создавать репрезентативные базы данных. Важно также, что применяемый кинетический спектрофотометрический метод определения энзиматической активности ЛЭ позволяет оценивать общий уровень этого фермента — свободного и находящегося в комплексе с ингибитором (около 70% ЛЭ в крови находится в комплексе с α_1 -ПИ) [44]. Количественная оценка активности α_1 -ПИ отражает остроту воспалительного процесса вследствие тесной взаимосвязи этого белка с провоспалительным цитокином ИЛ-6, являющимся индуктором его синтеза в печени. Получены также корреляции средней и высокой силы между активностью ЛЭ и α_1 -ПИ и уровнями острофазных белков, а также тромбодинамическими показателями [36]. Выявлена ассоциация активности ЛЭ с перераспределением субпопуляционного состава моноцитов [47].

«Нейроиммунотест» хорошо зарекомендовал себя как в научных исследованиях, так и в клинической практике. С использованием этой технологии были выявлены особенности воспалительных реакций при ряде симптомокомплексов шизофрении (кататония, бредовые расстройства, астения), что позволило верифицировать ряд патогенетических гипотез шизофрении, построенных на клинических наблюдениях [48–50]. Практические вопросы, решаемые с помощью «Нейроиммунотеста», касаются диагностики, мониторинга, прогноза, оценки качества ремиссий и эффективности терапии.

Исследования, проведенные нами на различных выборках пациентов с эндогенными психозами, свидетельствуют, что увеличение тяжести патологического процесса в мозге, происходящее в ряду нозологических состояний от аффек-

тивных психозов к шизоаффективным психозам и далее к шизофрении, сопровождается ростом уровня активации иммунной системы (рис. 1).

Схожая тенденция наблюдается у пациентов детского возраста с расстройствами аутистического и шизофренического спектра (см. рис. 1). При этом показано, что эволютивный аутизм (синдром Аспергера) сопровождается лишь незначительной активацией иммунной системы, не выходящей за пределы контрольного уровня. У пациентов с расстройствами аутистического и шизофренического спектра уровень активации иммунной системы нарастает от шизотипического расстройства и инфантильного психоза к атипичному детскому психозу и детской шизофрении, что отражает большую тяжесть психопатологических расстройств у таких больных [51].

Иммунологическая гетерогенность (количественная и качественная) характерна и для различных синдромокомплексов шизофрении. На рисунке 2 приведено сравнение активности ЛЭ и уровня аАТ к белку S100B у больных шизофренией с различными психопатологическими синдромами.

Можно видеть, что все клинические группы отличаются от контроля по активности как воспалительных (ЛЭ), так и аутоиммунных (аАТ к белку S100B) маркеров. При этом более высокие уровни активации иммунной системы наблюдаются у пациентов с психопатологическими расстройствами наиболее тяжелого регистра — маниакально-парафреническими и галлюцинаторно-бредовыми.

Рис. 1. Иммунологическая гетерогенность расстройств шизофренического и аутистического спектра

Fig. 1. Immunological heterogeneity of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders

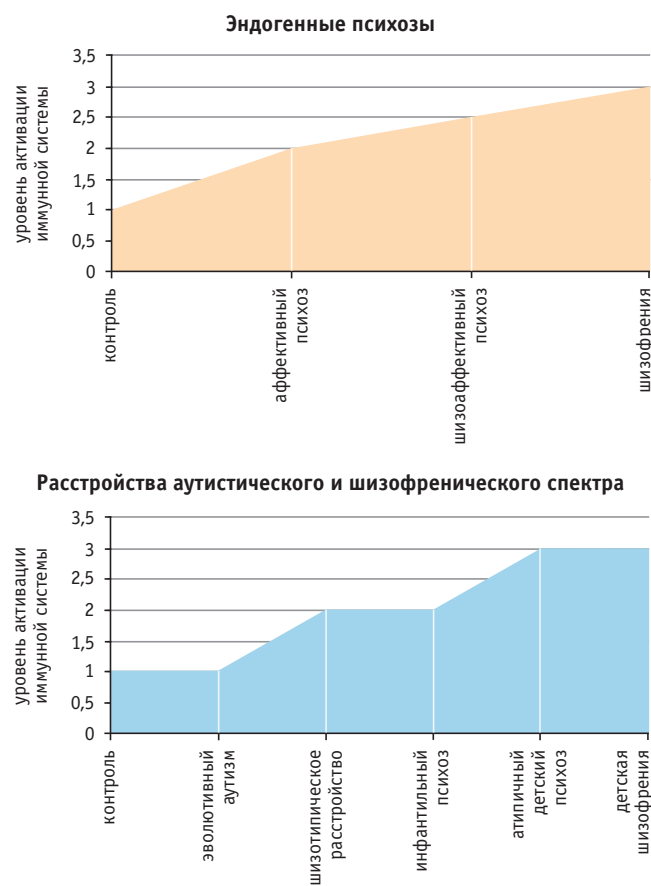
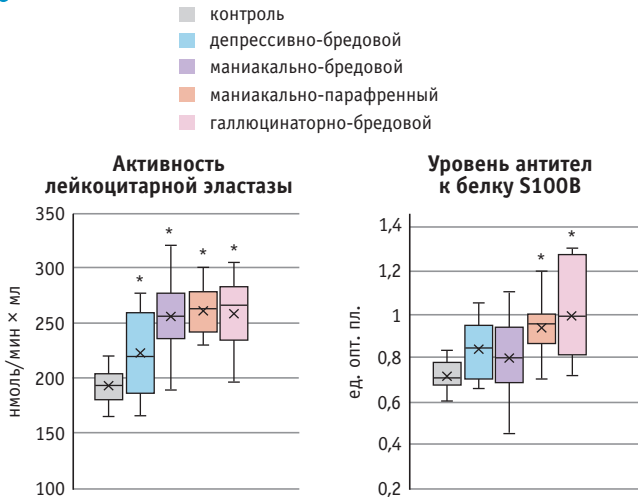


Рис. 2. Иммунологическая гетерогенность синдромокомплексов шизофрении.

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$)

Fig. 2. Immunological heterogeneity of schizophrenia syndrome complexes.

Note: * — statistically differences with control ($p < 0.05$)



Следует отметить, что в каждой клинической группе выявлен большой разброс значений иммунологических показателей. Это свидетельствует о том, что разные спектры иммунных показателей могут выявляться в рамках каждого из рассматриваемых синдромокомплексов. Напротив, разные клинические состояния могут быть ассоциированы со схожими иммунофенотипами. Таким образом, гетерогенность клинических проявлений шизофрении может определяться как различными уровнями воспаления и его особенностями, так и различной генетической нагрузкой, определяющей риск развития этого заболевания [42].

Результаты, иллюстрирующие применение «Нейроиммунотеста» для мониторинга состояния пациентов с шизофренией, представлены на рисунке 3. Можно видеть, что при наблюдении пациентов в течение года клинические (по PANSS) и иммунологические маркеры демонстрируют схожую динамику. Изменение иммунологических маркеров опережает изменение клинических показателей, что подтверждает их прогностическую значимость.

Развитие психотического приступа, как правило, сопровождается повышением активности воспалительных маркеров, а в 30–40% случаев — и ростом уровня аАТ к одному или обоим нейроантигенам. В ремиссии и на этапе ее становления наблюдается относительное снижение уровня активации иммунной системы, не достигающее, однако, контрольного показателя, что свидетельствует лишь о терапевтической ремиссии и сохранении продолжающегося патологического процесса (рис. 4).

Особый интерес представляет иммунофенотип, характеризующийся высоким уровнем активации иммунной системы (высокие значения α_1 -ПИ, СРБ, ИЛ-6, а также уровня аАТ к нейроантигенам) и активностью ЛЭ, находящейся в рамках контрольного диапазона или ниже его. Такой профиль выявлен при тяжелых психопатологических состояниях: паракетической кататонии и параноидной шизофрении с бредом воздействия и явлениями психического автоматизма, а также при астеническом синдроме в рамках шизофрении [48–50].

Рис. 3. Мониторинг состояния пациентов с шизофренией в динамике заболевания.

Примечание. PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов

Fig. 3. Monitoring the state of patients with schizophrenia in the course of the disease.

Note. PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale

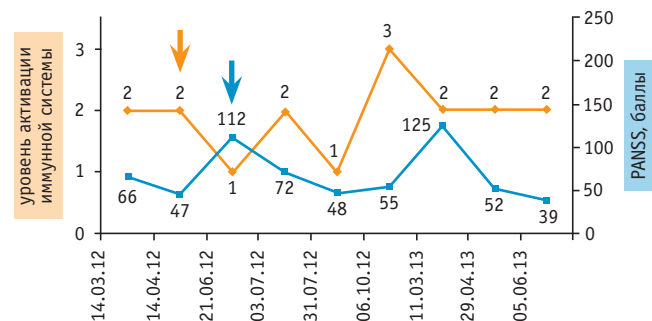
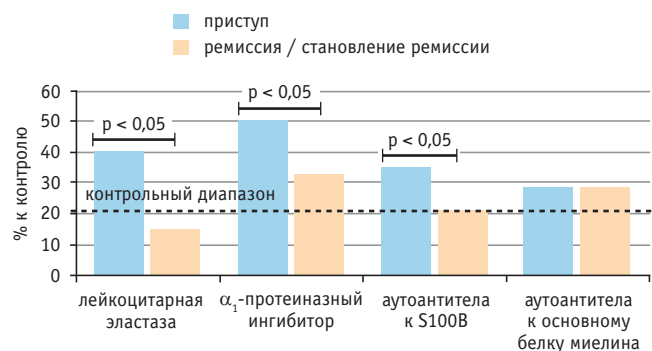


Рис. 4. Иммунологические показатели у пациентов с шизофренией в стадии обострения и ремиссии / становления ремиссии

Fig. 4. Immunological parameters in patients with schizophrenia in the stage of exacerbation and remission



Наличие такого иммунного профиля предположительно может быть связано с функциональной истощенностью нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса и/или с критическим нарушением ГЭБ и трансмиграцией нейтрофилов из крови в мозг [46, 52, 53]. Показано, что этот иммунофенотип является неблагоприятным в плане дальнейшего развития психопатологических нарушений [48–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявляемые различными авторами клинко-биологические закономерности свидетельствуют о ключевой роли иммунных механизмов, и в первую очередь воспаления, в формировании психопатологических расстройств у пациентов с шизофренией. Тяжесть клинических проявлений коррелирует с количественными и качественными характеристиками воспалительных реакций, что может служить дополнительным источником информации, объективизируя клиническое и психопатологическое обследование пациентов.

Определение иммунных маркеров, входящих в медицинскую технологию «Нейроиммунотест», является ценным нейробиологическим инструментом для изучения патогенеза

шизофрении, а также объективизации и мониторинга состояния пациентов, прогноза развития заболевания и оценки эффективности терапии.

Приведенные в настоящем обзоре данные об иммунологической гетерогенности шизофрении свидетельствуют о том, что выделение групп пациентов, схожих по профи-

лю иммунных маркеров, может представлять значительный интерес для клинической практики, поскольку такие группы объективно характеризуются различной активностью и тяжестью патологического процесса, различной эффективностью терапии, а также разным прогнозом дальнейшего развития заболевания.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Зозуля С.А. — разработка концепции работы, обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных, написание и научное редактирование текста, оформление; Сарманова З.В. — сбор первичного материала, обработка материалов исследования, применение кинетических методов, оформление; Отман И.Н. — сбор первичного материала, обработка материалов исследования, проведение иммуноферментного анализа; Ключник Т.П. — разработка концепции работы, интерпретация данных, написание и научное редактирование текста, 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: Zozulya, S.A. — concept, thematic publications reviewing, data interpretation, preparation and scientific editing of the text of the article, preparation; Sarmanova, Z.V. — material collection, material processing, use of kinetic methods, preparation; Otman, I.N. — material collection, material processing, ELISA; Klyushnik, T.P. — concept, data interpretation, preparation and scientific editing of the text of the article, review of critically important material, 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 проведении собственных исследований.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Авторские исследования проводились при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

Об авторах / About the authors

Зозуля Светлана Александровна / Zozulya, S.A. — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. eLIBRARY.RU SPIN: 2968-9538. <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>. E-mail: s.ermakova@mail.ru
Сарманова Зоя Викторовна / Sarmanova, Z.V. — к. м. н., научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. eLIBRARY.RU SPIN: 5380-9035. <https://orcid.org/0000-0002-2445-8628>. E-mail: sarmanova@list.ru
Отман Ирина Николаевна / Otman, I.N. — к. б. н., научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. eLIBRARY.RU SPIN: 5357-7920. <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>. E-mail: irinaot@mail.ru
Ключник Татьяна Павловна / Klyushnik, T.P. — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории нейроиммунологии, директор ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>. E-mail: klushnik2004@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barichello T., Simoes L.R., Quevedo J., Zhang X.Y. Microglial activation and psychotic disorders: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2020;44:161–205. DOI: 10.1007/7854_2018_81
- Martos D., Tuka B., Tanaka M., Vécsei L. et al. Memory enhancement with kynurenic acid and its mechanisms in neurotransmission. *Biomedicines.* 2022;10(4):849. DOI: 10.3390/biomedicines10040849
- Najjar S., Pearlman D.M., Alper K., Najjar A. et al. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J. Neuroinflammation.* 2013;10:43. DOI: 10.1186/1742-2094-10-43
- Ermakov E.A., Mednova I.A., Boiko A.S., Buneva V.N. et al. Chemokine dysregulation and neuroinflammation in schizophrenia: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2215. DOI: 10.3390/ijms24032215
- Jeppesen R., Orlovskaa-Waast S., Sørensen N.V., Christensen R.H.B. et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of neuroinflammation and blood-brain barrier in psychotic disorders and individually matched healthy controls. *Schizophr. Bull.* 2022;48(6):1206–16. DOI: 10.1093/schbul/sbac098
- Mostafa M., Elwasify M., Fathy A.A., Abdelsalam M. Toll-Like Receptor 4 gene polymorphisms and susceptibility to schizophrenia: a case-control study. *Immunol. Invest.* 2022;51(7):2009–24. DOI: 10.1080/08820139.2022.2093118
- Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr. Bull.* 2018;44(5):973–82. DOI: 10.1093/schbul/sby024
- Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Мамошина М.В. и др. Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(12):72–80. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Mamoshina M.V. et al. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(12):72–80. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201811812172
- 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
- Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y., Zhang P.Y. et al. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry.* 2004;65(7):940–7. DOI: 10.4088/jcp.v65n0710
- Dudzińska E., Szymona K., Bogucki J., Koch W. et al. Increased markers of oxidative stress and positive correlation low-grade inflammation with positive symptoms in the first episode of schizophrenia in drug-naïve patients. *J. Clin. Med.* 2022;11(9):2551. DOI: 10.3390/jcm11092551
- Goldsmith D.R., Haroon E., Miller A.H., Strauss G.P. et al. TNF-α 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
- Goldsmith D.R., Haroon E., Miller A.H., Addington J. et al. Association of baseline inflammatory markers and the development of negative

- symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Brain Behav. Immun.* 2019;76:268–74. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.11.315
14. Momtazmanesh S., Zare-Shahabadi A., Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. *Front. Psychiatry.* 2019;10:892. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00892
 15. Patlola S.R., Donohoe G., McKernan D.P. The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2023;121:110668. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110668
 16. Alkan E., Davies G., Evans S.L. Cognitive impairment in schizophrenia: relationships with cortical thickness in fronto-temporal regions, and dissociability from symptom severity. *NPJ Schizophr.* 2021;7(1):20. DOI: 10.1038/s41537-021-00149-0
 17. Ушаков В.Л., Малашенкова И.К., Костюк Г.П., Захарова Н.В. и др. Связь между воспалением, когнитивными нарушениями и данными нейровизуализации при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(11):70–8. Ushakov V.L., Malashenkova I.K., Kostyuk G.P., Zakharova N.V. et al. The relationship between inflammation, cognitive disorders and neuroimaging data in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(11):70–8. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202012011170
 18. Hoseth E.Z., Westlye L.T., Hope S., Dieset I. et al. Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 2016;133(1):53–62. DOI: 10.1111/acps.12467
 19. Fu G., Zhang W., Dai J., Liu J. et al. Increased peripheral Interleukin 10 relate to white matter integrity in schizophrenia. *Front. Neurosci.* 2019;13:52. DOI: 10.3389/fnins.2019.00052
 20. Moreno C., Parellada M., MacDowell K.S., García-Bueno B. et al.; from the FLAMM-PEPs study, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Differences in the regulation of inflammatory pathways in adolescent- and adult-onset first-episode psychosis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2019;28(10):1395–1405. DOI: 10.1007/s00787-019-01295-8
 21. Perry B.I., Zammit S., Jones P.B., Khandaker G.M. Childhood inflammatory markers and risks for psychosis and depression at age 24: examination of temporality and specificity of association in a population-based prospective birth cohort. *Schizophr. Res.* 2021;230:69–76. DOI: 10.1016/j.schres.2021.02.008
 22. Mondelli V., Blackman G., Kempton M.J., Pollak T.A. et al.; EU GEI High Risk Study; McGuire P. Serum immune markers and transition to psychosis in individuals at clinical high risk. *Brain Behav. Immun.* 2023;110:290–6. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.03.014
 23. 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
 24. Lestra V., Romeo B., Martelli C., Benamina A. et al. Could CRP be a differential biomarker of illness stages in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2022;246:175–86. DOI: 10.1016/j.schres.2022.06.026
 25. Минаев С.В., Исаева А.В., Обедин А.Н., Болотов Ю.Н. и др. С-реактивный белок — главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011;2:95–9. Minaev S.V., Isaeva A.V., Obedin A.N., Bolotov Y.N. et al. C-reactive protein as a key marker of the course of acute inflammatory processes in clinical settings. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza.* 2011;2:95–9. (in Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/s-reaktivnyy-belok-glavnyy-marker-dinamiki-techeniya-ostryh-vospalitelnyh-protsessov-v-klinicheskikh-usloviyakh/viewer> (дата обращения — 03.06.2023).
 26. Sahpolat M., Ayar D., Ari M., Karaman M.A. Elevated monocyte to high-density lipoprotein ratios as an inflammation markers for schizophrenia patients. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2021;19(1):112–6. DOI: 10.9758/cpn.2021.19.1.112
 27. Mednova I.A., Boiko A.S., Kornetova E.G., Semke A.V. et al. Cytokines as potential biomarkers of clinical characteristics of schizophrenia. *Life.* 2022;12(12):1972. DOI: 10.3390/life12121972
 28. Mondelli V., Ciufolini S., Murri M.B., Bonaccorso S. et al. Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophr. Bull.* 2015;41(5):1162–70. DOI: 10.1093/schbul/sbv028
 29. Feng Z., Zhang Y., You X., Zhang W. et al. Effects of risperidone on blood levels of Interleukin-6 in schizophrenia: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(15):e19694. DOI: 10.1097/MD.00000000000019694
 30. Lee E.E., Ancoli-Israel S., Eyler L.T., Tu X.M. et al. Sleep disturbances and inflammatory biomarkers in schizophrenia: focus on sex differences. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2019;27(1):21–31. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.09.017
 31. Adamowicz D.H., Shilling P.D., Palmer B.W., Nguyen T.T. et al. Associations between inflammatory marker profiles and neurocognitive functioning in people with schizophrenia and non-psychiatric comparison subjects. *J. Psychiatr. Res.* 2022;149:106–13. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.02.029
 32. Zhu X., Zhou J., Zhu Y., Yan F. et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas. Psychiatry.* 2022;30(1):95–9. DOI: 10.1177/10398562211022753
 33. Räuber S., Heming M., Repple J., Ruland T. et al. Cerebrospinal fluid flow cytometry distinguishes psychosis spectrum disorders from differential diagnoses. *Mol. Psychiatry.* 2021;26(12):7661–70. DOI: 10.1038/s41380-021-01244-5
 34. Balcioglu Y.H., Kirioglu S.S. C-reactive protein/albumin and neutrophil/albumin ratios as novel inflammatory markers in patients with schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 2020;17(9):902–10. DOI: 10.30773/pi.2020.0185
 35. Kılıç N., Tasci G., Yılmaz S., Öner P. et al. Monocyte/HDL cholesterol ratios as a new inflammatory marker in patients with schizophrenia. *J. Pers. Med.* 2023;13(2):276. DOI: 10.3390/jpm13020276
 36. Брусов О.С., Матвеев И.А., Кириллов П.С., Фактор М.И. и др. Оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в остром периоде болезни с использованием технологии «фибринодинамика». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11):91–100. Brusov O.S., Matveev I.A., Kirillov P.S., Factor M.I. et al. Risk assessment of thrombotic events in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in the acute state: the "fibrinodynamics" technology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(11):91–100. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201711711191-100
 37. Endres D., von Zedtwitz K., Mattheit I., Bünger I. et al. Spectrum of novel anti-central nervous system autoantibodies in the cerebrospinal fluid of 119 patients with schizophreniform and affective disorders. *Biol. Psychiatry.* 2022;92(4):261–74. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.02.010
 38. Bishop J.R., Zhang L., Lizano P. Inflammation subtypes and translating inflammation-related genetic findings in schizophrenia and related psychoses: a perspective on pathways for treatment stratification and novel therapies. *Harv. Rev. Psychiatry.* 2022;30(1):59–70. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000321
 39. Sæther L.S., Ueland T., Haatveit B., Maglanoc L.A. et al. Inflammation and cognition in severe mental illness: patterns of covariation and subgroups. *Mol. Psychiatry.* 2023;28(3):1284–92. DOI: 10.1038/s41380-022-01924-w
 40. Miller B.J., Goldsmith D.R. Evaluating the hypothesis that schizophrenia is an inflammatory disorder. *Focus (Am. Psychiatr. Publ.).* 2020;18(4):391–401. DOI: 10.1176/appi.focus.20200015
 41. Shivakumar V., Debnath M., Venugopal D., Rajasekaran A. et al. Influence of correlation between HLA-G polymorphism and Interleukin-6 (IL6) gene expression on the risk of schizophrenia. *Cytokine.* 2018;107:59–64. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.11.016
 42. Голимбет В.Е., Ключник Т.П. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(10):66–71. Golimbet V.E., Klyushnik T.P. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(10):66–71. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202212210166
 43. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В. и др. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных

- психозов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(2):37–41. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V., Sarmanova Z.V. et al. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;114(2):37–41. (in Russian). URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/2/downloads/ru/031997-7298201427> (дата обращения — 04.06.2023).
44. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. В кн.: Бохан Н.А., Иванова С.А., ред. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск: изд-во СО РАН; 2017: 34–46. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Oleichik I.V. Novosibirsk. Markers of immune system activation in monitoring of the course of endogenous mental disorders. In: Bokhan N.A., Ivanova S.A. (ed.). Biological markers of schizophrenia: search and clinical application. Novosibirsk: Publishing House of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences. Izd-vo SO RAN; 2017: 34–46. (in Russian).
 45. Парамонова Н.С., Карчевский А.А., Шулика В.Р. Диагностика и прогнозирование течения деструктивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на основе определения протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с дисплазией соединительной ткани. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017;2:210–5. Paramonova N.S., Karchevskij A.A., SHulika V.R. Diagnosis and forecasting of the course of destructive ulcerative lesions on the gastric and duodenal mucosa on the basis of the proteolytically antiproteolytic serum system in children with connective tissue dysplasia. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2017;2:210–5. (in Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-prognozirovaniye-techeniya-destruktivno-yazvennyh-porazheniy-slizistoy-obolochki-zheludka-i-dvenadtsatiperstnoy-kishki/viewer> (дата обращения — 04.06.2023).
 46. Santos-Lima B., Pietronigro E.C., Terrabuio E., Zenaro E. et al. The role of neutrophils in the dysfunction of central nervous system barriers. Front. Aging Neurosci. 2022;14:965169. DOI: 10.3389/fnagi.2022.965169
 47. Сарманова З.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Прохорова Т.А. и др. Связь биомаркеров воспаления, субпопуляционного состава моноцитов и активности тромбоцитарных ферментов у больных шизофренией. Патогенез. 2022;20(3):121–2. Sarmanova Z.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Prokhorova T.A. et al. Relationship between biomarkers of inflammation, subpopulation composition of monocytes and activity of platelet enzymes in patients with schizophrenia. Pathogenesis. 2022;20(3):121–2. (in Russian). DOI: 10.25557/2310-0435.2022.03.121-122
 48. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Борисова П.О. и др. Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомокомплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра). Психиатрия. 2022;20(1):17–25. Klyushnik T.P., Smulevich A.B., Zozulya S.A., Borisova P.O. et al. Catatonia: immunological aspect (on the model of motor symptom complexes in the clinic of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders). Psychiatry. 2022;20(1):17–25. (in Russian). DOI: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25
 49. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Романов Д.В. и др. Клинико-иммунологические аспекты бредовых расстройств при параноидной шизофрении. Психиатрия. 2023;21(2):6–16. Klyushnik T.P., Smulevich A.B., Zozulya S.A., Romanov D.V. et al. Clinical and immunological aspects of delusional disorders in paranoid schizophrenia. Delusional disorders in paranoid schizophrenia (immunological aspects). Psychiatry. 2023;21(2):6–16. (in Russian). DOI: 10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16
 50. Якимец А.Б., Зозуля С.А., Олейчик И.В., Ключник Т.П. Особенности динамики клинико-биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе иммунотропной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(3):70–6. Yakimets A.V., Zozulya S.A., Oleichik I.V., Klyushnik T.P. Dynamics of clinical and biological indices of the asthenic symptom-complex during immunotropic therapy of patients with schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(3):70–6. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20181183170-76
 51. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А. и др. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(8):41–5. Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V., Zozulya S.A. et al. Innate and adaptive immunity in children with psychotic forms of autism-spectrum disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2011;111(8):41–5. (in Russian). URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/8/downloads/ru/031997-7298201189> (дата обращения — 12.07.2023).
 52. Yao H.W., Kuan C.Y. Early neutrophil infiltration is critical for inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in newborns. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2020;40(11):2188–200. DOI: 10.1177/0271678X19891839
 53. Prinz M., Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. Nat. Neurosci. 2017;20(2):136–44. DOI: 10.1038/nn.4475 

Поступила / Received: 27.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 16.06.2023

Клинико-нейрохимические характеристики психически больных с агрессивным противоправным поведением

О.А. Макушкина ✉, О.И. Гурина, А.В. Фролова, В.А. Голенкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ клинико-биохимических и социальных особенностей лиц с тяжелыми формами психических расстройств и агрессивным поведением.

Дизайн: наблюдательное одномоментное исследование.

Материалы и методы. Выборку составили 110 пациентов 18–60 лет с тяжелыми психическими расстройствами и устойчивым агрессивным поведением, которые совершили правонарушения насильственного характера.

При обследовании применялись клинико-психопатологический, психометрический, лабораторный, математико-статистический методы.

Результаты. Респондентов характеризовали дисгармоничное воспитание с проявлениями жестокости, низкий уровень образования, семейная и трудовая дезадаптация, конфликтные взаимоотношения с окружением, материальная необеспеченность. Клинически отмечались выраженные нарушения поведения с эксплозивными вспышками, сопровождавшимися гетероагрессивными тенденциями, со снижением интеллектуального и волевого контроля, отсутствием комплаенса.

Установлены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия биологических показателей большинства пациентов от референсных значений и корреляция между психометрическими и биохимическими данными.

Заключение. Полученные результаты вносят вклад в выявление предикторов общественно опасного поведения с применением насилия у лиц с тяжелыми формами психических расстройств.

Ключевые слова: тяжелые психические расстройства, агрессивное поведение, насильственные правонарушения, предикторы общественной опасности.

Для цитирования: Макушкина О.А., Гурина О.И., Фролова А.В., Голенкова В.А. Клинико-нейрохимические характеристики психически больных с агрессивным противоправным поведением. Доктор.Ру. 2023;22(6):15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-15-20

Clinical and Neurochemical Characteristics of Mentally Ill Patients with Aggressive Misconduct

O.A. Makushkina ✉, O.I. Gurina, A.V. Frolova, V.A. Golenkova

V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology; 23 Kropotkinsky Pereulok, Moscow, Russian Federation 119992

ABSTRACT

Aim: To analyse clinical, biochemical and social characteristics of patients with severe mental disorders and aggressive behaviour.

Design: observational cross-sectional study.

Materials and methods. We examined 110 patients of 18–60 years of age with severe mental disorders and persistent aggressive behaviour who committed acts of violence.

For examination, we used clinical psychopathologic, psychometric, laboratory, mathematical and statistical methods.

Results. The subjects had disturbed upbringing with signs of violence, undereducation, family and occupational maladaptation, conflict relations with people around them, financial insecurity. Clinically, they demonstrated marked behavioural disorders with explosive episodes associated with hetero-aggressive trends, with decreased intellectual and volitional control and lack of compliance.

There were statistically significant ($p < 0.05$) differences in biological parameters of a majority of patients vs. reference values and correlation between psychometric and biochemical data.

Conclusion. The results contribute to the identification of predictors of socially dangerous violent behaviour in persons with severe mental disorders.

Keywords: severe mental disorders, aggressive behaviour, violent misconduct, predictors of social danger.

For citation: Makushkina O.A., Gurina O.I., Frolova A.V., Golenkova V.A. Clinical and neurochemical characteristics of mentally ill patients with aggressive misconduct. Doctor.Ru. 2023;22(6):15–20. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-15-20

ВВЕДЕНИЕ

Агрессивное поведение у лиц с психическими расстройствами, приводящее к совершению общественно опасных действий (ООД), остается одной из актуальных проблем психиатрии [1, 2]. Поиск связи между психическим заболеванием и насилием ведется в течение нескольких последних десятилетий, однако полученные результаты достаточно противоречивы [3, 4].

Для разработки эффективной системы превенции общественной опасности больных с тяжелыми формами психических расстройств необходим анализ факторов, оказывающих влияние на ее формирование [5]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что совершению насильственных правонарушений способствует определенное сочетание неблагоприятных социальных и клинических параметров [6, 7].

✉ Макушкина Оксана Анатольевна / Makushkina, O.A. — E-mail: makushkina@serbsky.ru



Признается актуальность изучения биологической основы агрессии [8, 9]. Механизмы агрессивного поведения ряд авторов связывают с нарушением нейротрансмиссии биогенных аминов и гормональной дисрегуляцией [10–12].

Ввиду недостаточной эффективности мероприятий по предупреждению общественной опасности лиц, страдающих тяжелыми формами психических расстройств, поиск предикторов особо тяжких насильственных правонарушений чрезвычайно актуален. Не вызывает сомнения, что разработка превентивных мер должна основываться на многоаспектном анализе взаимосвязей социально-демографических, клинических и биологических особенностей этого контингента.

В настоящей публикации представлен фрагмент научной исследовательской работы по изучению предикторов агрессивного поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами. Аспекты нозологической специфичности, результаты анализа биологических показателей в сопоставлении с характером проводимой больным психофармакотерапии планируется изложить в последующих научных статьях.

Цель исследования: анализ клинико-биохимических и социальных особенностей лиц с тяжелыми формами психических расстройств и агрессивным поведением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на базе психиатрической клинической больницы № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) и клинической психиатрической больницы № 5 ДЗМ. Проведение исследования одобрено на заседании этического комитета Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России (протокол № 24/2 от 19.11.2018).

В выборку вошли 110 респондентов обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет.

Критериями отбора являлись:

- верифицированный диагноз тяжелого психического расстройства;
- совершение правонарушения насильственного характера;
- сохранявшиеся нарушения поведения с гетероагрессией на период обследования.

Критерии исключения: наличие продуктивной психопатологической симптоматики на период обследования; заболевания эндокринной системы и хроническая соматическая патология в стадии декомпенсации.

Методологическую основу исследования составляли клинико-психопатологический, лабораторный и математико-статистический методы. Дополнительно использовались психометрическая методика «Шкала позитивных и негативных синдромов» (англ. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) и методика «Структурированная оценка риска опасного поведения» (СОРОП).

Лабораторный метод включал определение суточной экскреции биогенных аминов (серотонина, дофамина) с мочой и уровней гормонов (тестостерона, кортизола, эстрадиола, свободного трийодтиронина — св. T_3) в крови респондентов. Результаты ряда исследований позволяют предположить наличие взаимосвязи между уровнем экскреции нейромедиаторов (в частности, серотонина и дофамина) с мочой и активностью моноаминовой системы в ткани мозга, при этом гибридный метод жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии является оптимальным для проведения скрининговых тестов [13–17].

Ввиду того что выборку составляли лица с тяжелыми формами психических расстройств и агрессивным поведением, сбор суточной мочи был затруднен, поэтому исследовалась разовая порция мочи с дальнейшим расчетом суточного выделения дофамина и серотонина методом, предложенным Б.М. Коганом и Н.В. Нечаевым [18]. Протокол сбора образцов: полностью опорожняли мочевой пузырь; в качестве консерванта добавляли раствор аскорбиновой кислоты (50 ммоль/л, Sigma); аликвоту мочи в объеме 50,0 мл замораживали и хранили на низком холоде при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения исследования. Уровни дофамина и серотонина определяли методом ВЭЖХ-МС с применением tandemного времяпролетного масс-спектрометра TripleTOF 6600 QTOF System (Sciex) с хроматографом Exion 30AD в режиме TOFMSi/ProductIon.

Забор крови для изучения гормонального профиля производился утром натощак, до приема лекарственных средств. Кровь собирали в вакуумные пробирки Vacuette с активатором свертывания в объеме 5 мл. Центрифугирование проводили при 1500 g в течение 10 минут, образцы сыворотки крови хранили на низком холоде при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ до последующего исследования. Гормональный профиль изучали по стандартному протоколу методом количественного хемилуминесцентного анализа.

Математико-статистическая обработка данных выполнена в программе IBM SPSS Statistics 26. Для количественной оценки силы и направления связей между различными показателями применяли метод корреляционного анализа Пирсона и тест ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ выборки выявил статистически значимое ($p < 0,05$) превалирование мужчин ($n = 86$; 78,18%) и пациентов в возрастном периоде от 31 до 45 лет (средний возраст — $41 \pm 18,31$ года).

В результате оценки социально-демографических параметров установлены характерные особенности респондентов: более половины из них ($n = 71$; 64,54%) воспитывались в условиях гипопеки, 50,0% ($n = 55$) — в неполных семьях; 77,27% ($n = 85$) отмечали жестокое отношение к ним со стороны родителей.

Большинство ($n = 63$; 57,27%) имело низкий уровень образования, что, в свою очередь, предопределило низкую профессиональную подготовку. Выборку отличало отсутствие приверженности труду на протяжении жизни; перед совершением ООД 91,82% ($n = 101$) не работали, лишь 9 человек (8,18%) были трудоустроены. Группа инвалидности была определена в 70,91% случаев ($n = 78$). Высокие уровни трудовой дезадаптации и, как следствие, материальной необеспеченности изучаемого контингента — важные факторы риска общественно опасного поведения лиц с психическими расстройствами.

При анализе брачно-семейных отношений респондентов установлен низкий уровень семейной адаптации: 87,27% ($n = 96$) не состояли в браке. Большинство ($n = 82$; 74,55%) проживало в отдельной квартире совместно с родственниками, однако респонденты имели сложности в выстраивании гармоничных взаимоотношений с близким окружением, отношения характеризовались крайней формальностью, конфликтностью. Данные проблемы коммуникации были связаны с клинико-психопатологическими и личностными особенностями исследуемого контингента: выраженными нарушениями поведения и эмоциональной сферы (аффективная неустойчивость,

эксплозивность, дисфоричность), а также систематическим употреблением психоактивных веществ (ПАВ).

В нозологической структуре психических расстройств в выборке преобладали расстройства шизофренического спектра ($n = 70$; 63,64%). Доля органических психических расстройств (органическое расстройство личности, органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство) составляла 29,09% ($n = 32$), умственной отсталости со значительными нарушениями поведения — 7,27% ($n = 8$) (рис. 1).

Важными особенностями выборки являлись раннее начало и продолжительное течение психического расстройства с формированием выраженных нарушений поведения. Более чем у половины респондентов ($n = 71$; 64,54%) дебют заболевания пришелся на детский и подростково-юношеский возраст (до 25 лет), средняя продолжительность заболевания на момент обследования составляла более 18 лет ($18,05 \pm 12$ лет).

Анализ протекания пубертатного периода выявил высокую распространенность патологических личностных структур возбудимого ($n = 34$; 30,91%), эмоционально неустойчивого ($n = 19$; 17,27%) и эпилептоидного ($n = 13$; 11,82%) типа. У 70,0% респондентов ($n = 77$) отмечался патологический пубертатный криз. Характерные для них выраженные нарушения поведения, склонность к делинквентным поступкам, нарушения учебной дисциплины, конфликтные взаимоотношения с родителями, педагогами и сверстниками, общение с асоциальными лицами, раннее начало употребления ПАВ обусловили нарушения социальной адаптации.

При изучении влияния экзогенных вредностей на проявление гетероагрессии обнаружен ряд значимых факторов. В первую очередь следует выделить наследственную отягощенность с преобладанием алкоголизма родителей, имевшуюся у 65,45% обследованных ($n = 72$). Примечательно, что практически у каждого респондента ($n = 95$; 86,36%) в анамнезе отмечались экзогенно-органические вредности, при этом в половине случаев прослеживалось сочетание черепно-мозговых травм и интоксикаций.

Обнаружена также высокая коморбидность основного заболевания у респондентов всех нозологических групп со злоупотреблением алкоголем либо зависимостью от ПАВ: большинство ($n = 90$; 81,82%) сообщало о систематическом употреблении алкоголя с формированием синдрома зависимости; более трети респондентов ($n = 41$; 37,27%) указали на прием наркотических средств в анамнезе. Важно отметить, что в 55,45% случаев ($n = 61$) насильственные правонарушения

были совершены в состоянии алкогольного опьянения. Известно, что зависимость от ПАВ является одним из основных факторов, обуславливающих быстрое формирование социальной дезадаптации и морально-этическое снижение личности, что, безусловно, способствует противоправной активности.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что совокупность неблагоприятных социальных, наследственных и экзогенно-органических факторов способствовала формированию агрессивного поведения и совершению правонарушений насильственного характера респондентами с тяжелыми формами психических расстройств.

Для исследуемого контингента была характерна стойкость общественной опасности: 44,54% респондентов ($n = 49$) ранее уже привлекались к уголовной ответственности, в том числе за совершение правонарушений против жизни и здоровья граждан ($n = 28$; 57,14%). Большинство из них ($n = 31$; 63,27) признавались судом «невменяемыми» и по решению суда проходили принудительное лечение.

На период обследования подавляющее большинство респондентов ($n = 100$; 90,91%) получали комплексную терапию — чаще всего комбинацию типичных и атипичных нейролептиков с нормотимиками. Несмотря на это, у всех больных сохранялась психопатоподобная симптоматика. Психическое состояние обследованных характеризовалось крайней неустойчивостью аффективных реакций, легко возникавшей раздражительностью с проявлениями гневливости, возбудимостью, напряженностью, предъявлением ими требований о немедленном удовлетворении своих потребностей и возникновением взрывных вспышек при их невыполнении. Большую распространенность имели колебания настроения в сторону понижения с мрачной угрюмостью.

Респонденты занимали враждебную позицию при общении с медицинским персоналом и другими пациентами, в беседах с врачом проявляли оппозиционность, негативизм, отказывались обсуждать совершенное ООД и факты биографии, отрицательно их характеризовавшие, зачастую допускали словесные оскорбления и угрозы в адрес врача. Более $\frac{2}{3}$ из них ($n = 82$; 74,55%) систематически нарушали режим психиатрического стационара без учета последствий своих действий и должной критической оценки: отказывались от приема лекарственных средств и пищи, проведения дополнительных исследований; инициировали конфликты с окружающими, проявляя вербальную и физическую агрессию по отношению к пациентам и медицинскому персоналу; пытались привлечь подчиняемых, физически более слабых больных к протестам против установленного больничного распорядка, к организации побега. Данные нарушения поведения, сочетавшиеся с отсутствием волевого контроля, значительным снижением критического отношения к своему состоянию и ситуации, когнитивной дефицитарностью, обуславливали отсутствие приверженности лечению, что способствовало сохранению общественной опасности.

Для объективизации оценки психического состояния респондентов была применена методика PANSS. Анализ средних значений выявил высокие показатели субшкалы агрессии, которая включает в себя такие пункты, как «Гневливость», «Трудности в задержке gratification» и «Аффективная лабильность» (рис. 2).

Отдельно были оценены параметры «Враждебность» (P7), «Отказ от сотрудничества» (O8), «Ослабление контроля импульсивности» (O14) — средние значения каждого из них превышали 3 балла, что говорило о наличии указанных признаков у каждого респондента.

Рис. 1. Нозологическая структура психических расстройств в исследуемой выборке, %
Fig. 1. Nosologic structure of mental disorders in study population, %

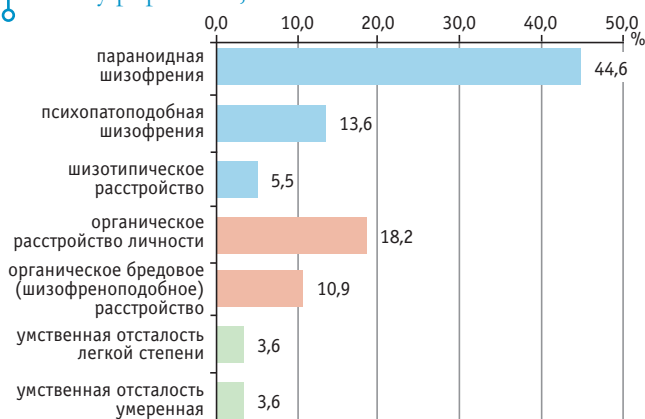
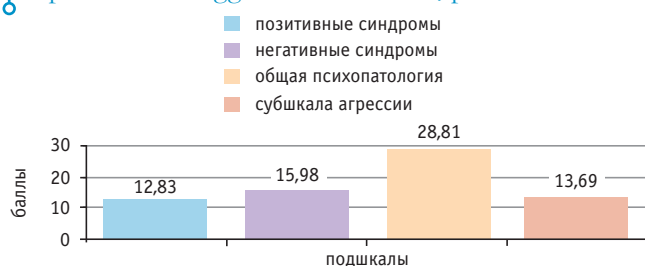


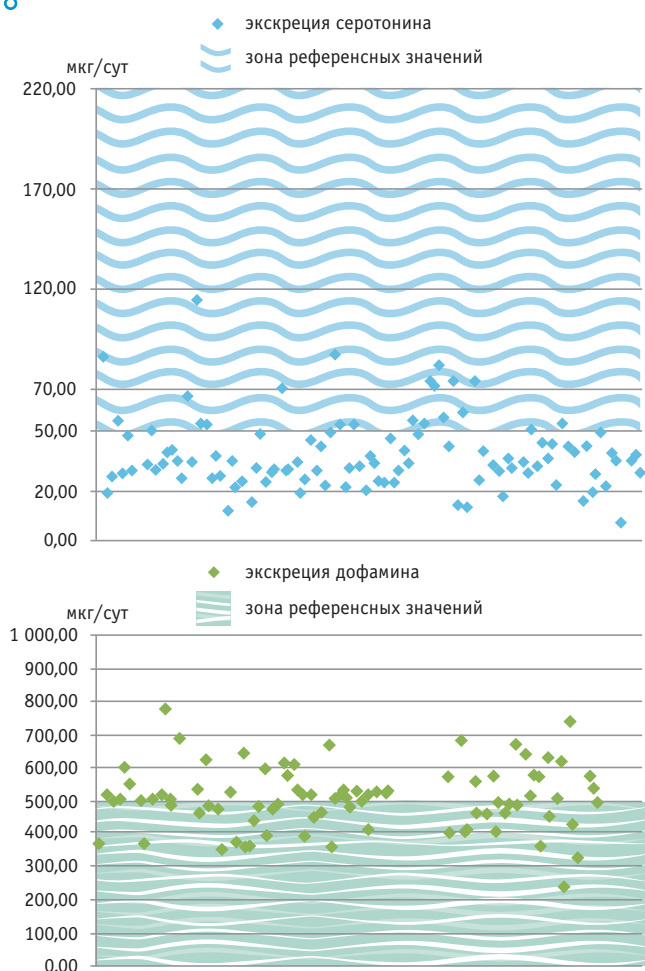
Рис. 2. Средние значения шкалы позитивных и негативных синдромов у пациентов с агрессивным поведением, баллы
Fig. 2. Mean positive and negative syndrome scales in patients with aggressive behaviour, points



Оценка риска общественной опасности была проведена по методике СОРОП, где на высокий риск указывает достижение суммы баллов, равной +20. Сумма баллов по данной методике в исследуемой выборке составила в среднем +67,5, существенно превысив прогностический порог [19].

Анализ результатов лабораторного исследования выявил статистически значимое ($p < 0,05$) отклонение от референсных значений показателей суточной экскреции биогенных аминов (серотонина, дофамина) у большинства респондентов.

Рис. 3. Сравнение показателей суточной экскреции серотонина и дофамина у пациентов с агрессивным поведением с референсными значениями
Fig. 3. Comparison of daily serotonin and dopamine excretion in patients with aggressive behaviour vs. reference values



тов. Достоверных различий, связанных с полом, обнаружено не было, что позволило объединить эти результаты без ранжирования по гендеру. Графическое выражение полученных данных в сравнении с референсными значениями представлено на рисунке 3.

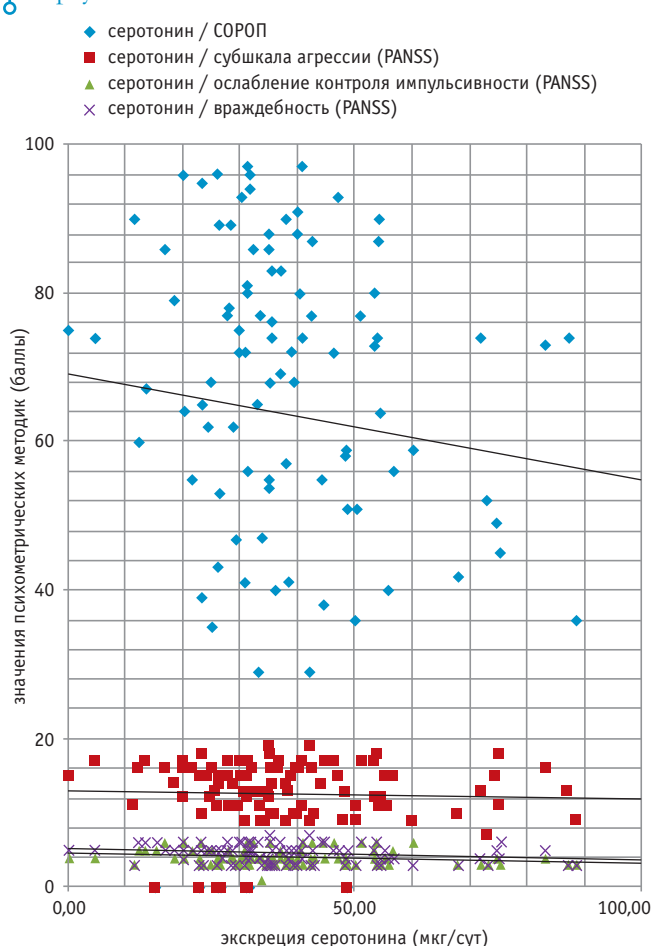
При сравнительном анализе уровней экскреции серотонина и дофамина в разных нозологических группах больных статистически значимых различий между группами не обнаружено (для серотонина $p = 0,495$, для дофамина $p = 0,334$).

Показатели гормонального профиля (концентрации тестостерона, кортизола, эстрадиола и св. T_3) у респондентов статистически значимых отклонений от референсных значений не имели.

При сопоставлении результатов психометрии с показателями экскреции моноаминов и концентрации гормонов в ходе корреляционного анализа выявлен ряд статистически значимых особенностей. По нашему мнению, все обнаруженные закономерности, имеющие статистическую значимость (в том числе с невысокой корреляцией), представляют научный интерес и должны быть учтены при проведении дальнейшего сравнительного анализа.

Так, установлена обратная связь между экскрецией серотонина и суммой баллов, определенной по методике СОРОП ($r = -0,205$; $p = 0,037$), а также баллами по субшкале агрессии ($r = -0,197$; $p = 0,044$) и показателям «Ослабление контроля импульсивности» ($r = -0,219$; $p = 0,025$), «Враждебность» ($r = -0,208$; $p = 0,033$) методики PANSS (рис. 4).

Рис. 4. Корреляционный анализ данных психометрических методик и экскреции серотонина
Fig. 4. Correlation analysis of results of the use of psychometric methods and serotonin excretion



ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования выделены наиболее распространенные характеристики лиц с тяжелыми психическими расстройствами и устойчивым агрессивным поведением.

Социально-демографическими особенностями данного контингента являются: дисгармоничное воспитание в неблагополучных семьях по типу гипоопеки с жестоким отношением к ребенку; патологическое протекание пубертатного периода с девиантными формами поведения, формированием возбудимого и неустойчивого личностных радикалов; низкий образовательный уровень; трудовая дезадаптация с материальной необеспеченностью; нарушение семейной адаптации с отсутствием доброжелательных, доверительных отношений с близким окружением.

К распространенным *клиническим характеристикам* болезненного процесса у таких больных относятся: ранний дебют и непрерывное течение заболевания; стойкие нарушения поведения с выраженными расстройствами эмоциональной сферы в виде эксплозивности, возбудимости, эмоциональной неадекватности, оппозиционности, грубости аффективных разрядов, сочетающиеся с недостаточным волевым контролем, трудностями аффективной переключаемости, выраженным нарушением критических и прогностических способностей. Перенесенные экзогенно-органические вредности, присоединение коморбидной патологии в виде синдрома зависимости от ПАВ, отсутствие приверженности лечению и фармакорезистентность, по-видимому, потенцируют устойчивость нарушения поведения с гетероагрессивной направленностью.

При анализе *экскреции биогенных аминов* (серотонина, дофамина) установлены статистически значимые отклонения от референсных значений, что может свидетельствовать о роли нарушения функций серотонинергической и дофаминергической систем в формировании агрессивности. В ходе корреляционного анализа выявлена отрицательная связь

экскреции серотонина с данными психометрических методик, которые характеризуют проявления агрессии.

При изучении гормонального профиля статистически значимых различий с референсными значениями не обнаружено. В научной литературе представлены противоречивые данные о взаимосвязи между уровнями гормонов и агрессивным поведением у лиц с психическими расстройствами, что свидетельствует о недостаточной изученности этого вопроса [20, 21]. К примеру, существует мнение, что соотношение уровней тестостерона и кортизола является одним из важных прогностических критериев агрессивного поведения [22]. В дальнейшем предполагается проверка данной гипотезы применительно к лицам с тяжелыми формами психических расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что респонденты исследовательской выборки имеют клинические и социальные особенности, обуславливающие повышенную общественную опасность и отражающиеся на насильственном характере их противоправной деятельности, что статистически значимо коррелирует с биологическими показателями. Полученные данные вносят вклад в выявление специфических предикторов общественно опасного поведения с применением насилия у лиц с тяжелыми формами психических расстройств, что необходимо для разработки рекомендаций по его своевременному прогнозированию и превенции.

В последующем планируется проведение сравнительного анализа клинко-психопатологических, социальных характеристик и биохимических показателей в группах больных с тяжелыми психическими расстройствами, различающихся по критерию наличия/отсутствия устойчивого агрессивного поведения, для лучшего понимания этиологии и патогенеза гетероагрессии у лиц с психическими расстройствами, более эффективной превенции общественно опасных действий с применением насилия.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Макушкина О.А. — определение и обоснование тематики работы, разработка дизайна, научное руководство исследованием, анализ и интерпретация данных, написание текста и коррекция содержания, утверждение рукописи для публикации; Гурина О.И. — научное руководство лабораторной частью исследования, количественный анализ нейромедиаторов и гормонов в биологических жидкостях; Фролова А.В. — анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Голенкова В.А. — отбор и обследование пациентов, сбор биологического материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Makushkina, O.A. — thematic justification, study design, academic advising in the study, data analysis and interpretation, writing and editing of the material, approval of the manuscript for publication; Gurina, O.I. — academic advising in the laboratory part of the study, quantitative assay of neurotransmitters and hormones in body fluids; Frolova, A.V. — data analysis and interpretation, thematic publications reviewing, writing of the text; Golenkova, V.A. — patient selection and examination, collection of biological material, data analysis and interpretation, statistical processing, thematic publications reviewing.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования тем НИР учреждений. Настоящая публикация подготовлена в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России по теме: «Клинко-нейрохимические предикторы агрессивного поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами».

The study was funded out of the institutional R&D budget. This article was prepared as part of the state assignment to the Federal State Budgetary Institution V.P. Serbskiy National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, topic: Clinical and Neurochemical Predictors of Aggressive Behaviour in Persons with Severe Mental Disorders.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.

Клиническое исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России (протокол № 24/2 от 19.11.2018).

The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

The clinical study was approved by the ethics committee of the V.P. Serbskiy National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology (protocol No. 24/2, November 19, 2018).

Об авторах / About the authors

Макушкина Оксана Анатольевна / Makushkina, O.A. — д. м. н., профессор, руководитель отдела профилактики и мониторинга деятельности психиатрических служб ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119034, Россия, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 7676-1630. <https://orcid.org/0000-0002-9081-8257>. E-mail: makushkina@serbsky.ru

Гурина Ольга Ивановна / Gurina, O.I. — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель лаборатории нейробиологии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119034, Россия, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 7953-1609. <https://orcid.org/0000-0001-6942-5531>. E-mail: olga672@yandex.ru

Фролова Александра Владимировна / Frolova, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела профилактики и мониторинга деятельности психиатрических служб ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119034, Россия, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 5959-0247. <https://orcid.org/0000-0002-6358-5718>. E-mail: frolova.a@serbsky.ru

Голенкова Валерия Андреевна / Golenkova, V.A. — младший научный сотрудник отдела профилактики и мониторинга деятельности психиатрических служб ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119034, Россия, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 7941-6319. <https://orcid.org/0000-0003-4617-1916>. E-mail: golenkova.v@serbsky.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Паршакова А.Н., Цепова Ю.С., Трутнева Н.В., Ятманов В.Г. Проявления агрессивного поведения у больных шизофренией и их лечение. *Международный студенческий научный вестник*. 2019;1:26–32. Parshakova A.N., Tsepovala Y.S., Trutneva N.V., Yatmanov V.G. Manifestations of aggressive behavior in patients with schizophrenia and their treatment. *International Student Scientific Bulletin*. 2019;1:26–32. (in Russian). URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=1954> (дата обращения — 12.02.2023).
2. Голенков А.В. Клинико-социальная характеристика больных шизофренией с общественно опасным поведением. В кн.: Макушкин Е.В., Фастовцев Г.А., ред. Материалы научно-практической конференции с международным участием. Москва, 18–20 сентября 2018 г. М.; 2018: 40–2. Golenkov A.V. Clinical and social characteristics of patients with schizophrenia with socially dangerous behavior. In: Makushkin E.V., Fastovtsev G.A. (ed.). *Materials of the Scientific and Practical Conference (with international participants)*. Moscow, 18–20 September 2018. *Materials of the scientific-practical conference with international participation*. M.; 2018: 40–2. (in Russian).
3. Elbogen E.B., Johnson S.C. The intricate link between violence and mental disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009;66(2):152–61. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.537
4. Whiting D., Lichtenstein P., Fazel S. Violence and mental disorders: a structured review of associations by individual diagnoses, risk factors, and risk assessment. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):150–61. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30262-5
5. Макушкина О.А., Фролова А.В., Бурьгина Л.А., Голенкова В.А. Клинические и социальные факторы в роли предиктора агрессивного поведения у лиц с тяжелым течением психических расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022;1(114):15–26. Makushkina O.A., Frolova A.V., Burygina L.A., Golenkova V.A. Clinical and social factors as a predictor of aggressive behavior in people with severe mental disorders. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2022;1(114):15–26. (in Russian). DOI: 10.26617/1810-3111-2022-1(114)-15-26
6. Ten Have M., de Graaf R., van Weeghel J., van Dorsselaer S. The association between common mental disorders and violence: to what extent is it influenced by prior victimization, negative life events and low levels of social support? *Psychol. Med.* 2014;44(7):1485–98. DOI: 10.1017/S0033291713002262
7. Watts D., de Azevedo Cardoso T., Librenza-Garcia D., Ballester P. et al. Predicting criminal and violent outcomes in psychiatry: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Transl. Psychiatry*. 2022;12(1):470. DOI: 10.1038/s41398-022-02214-3
8. Ling S., Umbach R., Raine A. Biological explanations of criminal behavior. *Psychol. Crime Law*. 2019;25(6):626–40. DOI: 10.1080/1068316X.2019.1572753
9. Тоцакова В.А., Вялова Н.М., Бойко А.С., Гусев С.И. и др. Уровень кортизола и аденокортикотропного гормона у лиц с криминальным поведением. *Фундаментальные исследования*. 2013;12(часть1):81–4. Toshchakova V.A., Vyvalova N.M., Boyko A.S., Gusev S.I. et al. Cortisol and adrenocorticotrophic hormone level in male criminals. *Basic Research*. 2013;12(1):81–4. (in Russian). URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33040> (дата обращения — 12.02.2023).
10. Макушкина О.А., Гурина О.И., Голенкова В.А. Биологические основы агрессивного поведения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):76–81. Makushkina O.A., Gurina O.I., Golenkova V.A. Biological basis of aggressive behavior. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):76–81. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-76-81
11. Trifu S.C., Tudor A., Radulescu I. Aggressive behavior in psychiatric patients in relation to hormonal imbalance (Review). *Exp. Ther. Med.* 2020;20(4):3483–87. DOI: 10.3892/etm.2020.8974
12. Sturme P. Biological evolution of violence and aggression. II: Brains, neurotransmitters, and hormones. In: *Violence and Aggression. Advances in Preventing and Treating Violence and Aggression*. Switzerland: Springer, Cham; 2022: 121–43. DOI: 10.1007/978-3-031-04386-4_5
13. Nickkova M.I., Huisman H., Wynveen P.M., Marc D.T. et al. Evaluation of a novel ELISA for serotonin: urinary serotonin as a potential biomarker for depression. *Anal. Bioanal. Chem.* 2012;402(4):1593–600. DOI: 10.1007/s00216-011-5583-1
14. McKernan L.C., Walsh C.G., Reynolds W.S., Crofford L.J. et al. Psychosocial co-morbidities in Interstitial Cystitis/Bladder Pain syndrome (IC/BPS): A systematic review. *NeuroUrol. Urodyn.* 2018;37(3):926–41. DOI: 10.1002/nau.23421
15. Козан Б.М., Винникова И.Н., Гузенко О.В., Дроздов А.З. и др. Сравнительное исследование экскреции катехоламинов у больных с депрессивными проявлениями в рамках шизотипического и психогенных расстройств. *Российский психиатрический журнал*. 2011;4:73–8. Kogan B.M., Vinnikova I.N., Guzenko O.V., Drozdov A.Z. et al. A comparative study of the excretion of catecholamines in patients with depressive manifestations associated with schizotypal and psychogenic disorders. *Russian Journal of Psychiatry*. 2011;4:73–8. (in Russian)].
16. Chekhonin V.P., Baklaushchev V.P., Kogan B.M., Savchenko E.A. et al. Catecholamines and their metabolites in the brain and urine of rats with experimental Parkinson's disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2000;130(8):805–9. DOI: 10.1007/BF02766101
17. Jayamohananan H., Kumar M.K.M., Aneesh T.P. 5-HIAA as a potential biological marker for neurological and psychiatric disorders. *Adv. Pharm. Bull.* 2019;9(3):374–81. DOI: 10.15171/apb.2019.044
18. Козан Б.М., Нечаев Н.В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксиндолуксусной кислоты в одной пробе. *Лабораторное дело*. 1979;5:301–3. Kogan B.M., Nechaev N.V. Sensitive and fast method of simultaneous detection of dopamine, norepinephrine, serotonin and 5-oxindolacetic acid in one sample. *Laboratory Case*. 1979;5:301–3. (in Russian).
19. Макушкина О.А. Методика структурированной оценки риска опасного поведения лиц с психическими расстройствами (СОРОП). М.: изд-во НМИЦ ПН им. В.П. Сербского; 2020. 37 с. Makushkina O.A. *Methodology for structured risk assessment of dangerous behavior of persons with mental disorders (SORAP)*. M.: NMITS PN im. V.P. Serbskogo, 2020. 37 p. (in Russian).
20. Hagenbeek F.A., Kluft C., Hankemeier T., Bartels M. et al. Discovery of biochemical biomarkers for aggression: A role for metabolomics in psychiatry. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2016;171(5):719–32. DOI: 10.1002/ajmg.b.32435
21. Geniole S.N., Bird B.M., McVittie J.S., Purcell R.B. et al. Is testosterone linked to human aggression? A meta-analytic examination of the relationship between baseline, dynamic, and manipulated testosterone on human aggression. *Horm. Behav.* 2020;123:104644. Epub. 2019 Dec. 28. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.104644
22. Manigault A.W., Zoccola P.M., Hamilton K., Wymbs B.T. Testosterone to cortisol ratio and aggression toward one's partner: Evidence for moderation by provocation. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:130–6. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.01.018

Поступила / Received: 18.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 27.01.2023

Клинические формы психотических расстройств, связанных с употреблением синтетических катинонов

В.В. Северцев^{1, 2} ✉, А.А. Буданова³

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр» ФМБА России; Россия, г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение и систематизация психопатологических и клинических особенностей психотических расстройств, связанных с употреблением синтетических катинонов.

Материалы и методы. Исследование являлось наблюдательным, сравнительным, проспективным. В исследовании участвовали 98 пациентов, проходивших лечение в отделении острых отравлений, отделении неотложной наркологической помощи и в линейном наркологическом отделении. По гендерному составу преобладали мужчины ($n = 58$; 59,2%), женщины составили 40,8% ($n = 40$). Медиана возраста — 30 лет (Q_1-Q_3 — 22–33). На 1-м этапе исследования производился скрининг и включение пациентов в исследование в соответствии с критериями включения/невключения; на 2-м этапе производился анализ клинической картины психозов, в зависимости от ведущего синдрома пациенты были разделены на 3 группы; на 3-м этапе осуществлялось наблюдение за пациентами в течение 12 мес. Для объективизации оценки тяжести и динамики психотической симптоматики применялась шкала Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). На 3-м этапе в исследовании участвовали 79 человек, остальные пациенты отказались от продолжения участия спустя 2 мес или более.

Результаты. Выделены три основные клинические формы психотических расстройств, развивающихся вследствие употребления синтетических катинонов: делириозная, бредовая и полиморфная. Каждая из форм имела свои клинико-динамические особенности. Делириозная форма являлась наиболее тяжелой: в 1-е сутки у пациентов были зафиксированы самые высокие баллы по шкале BPRS ($Me = 80$ (73–87)), но быстротечной: психоз разрешался в течение 1-х суток. При бредовой форме медиана баллов в 1-е сутки по шкале BPRS составила 65 (59–82), при полиморфной — 66 (43–76). Подавляющее большинство психозов (91,8%) развивались на фоне интоксикации. Часть психозов бредовой и полиморфной формы, которые развивались вне интоксикации, характеризовались длительным течением. Полиморфная форма — наиболее длительная, симптоматика сохранялась более 2 нед. Постпсихотические расстройства были представлены астеническими и невротическими (тревно-депрессивными) расстройствами, наиболее выраженными и длительными (более 6 мес) у пациентов с полиморфной формой психоза.

Заключение. В исследовании было показано, что психозы с «экзогенной» клинической картиной (выраженным возбуждением и неспецифической психопатологической симптоматикой) проходят быстрее и психопатологические расстройства уходят одновременно с возбуждением. В то же время психозы с преобладанием психопатологических расстройств (бред, галлюцинации) характеризуются более длительным течением и требуют длительной терапии.

Ключевые слова: синтетические катиноны, ПАВ-индуцированные психозы, зависимость от стимуляторов, клинические формы психозов.

Для цитирования: Северцев В.В., Буданова А.А. Клинические формы психотических расстройств, связанных с употреблением синтетических катинонов. Доктор.Ру. 2023;22(6):21–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-21-27

Clinical Forms of Psychotic Disorders Associated with Synthetic Cathinones Consumption

V.V. Severtsev^{1, 2} ✉, A.A. Budanova³

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 build. 2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991

² Scientific and Practical Toxicology Center; 3 build. 7 Bolshaya Sukharevskaya Str., Moscow, Russian Federation 129090

³ Kuban State Medical University; 4 Mitrofan Sedina, Krasnodar, Russian Federation 350063

ABSTRACT

Aim: study and analysis of psychopathological and clinical features of psychotic disorders associated with the use of synthetic cathinones.

Materials and methods. The study design was observational, comparative, prospective. The study involved 98 patients treated in the Acute Poisoning Unit, the Emergency Addiction Treatment Unit and the Line Addiction Treatment Unit. In terms of gender, males predominated ($n = 58$; 59.2%), females accounted for 40.8% ($n = 40$). Median age — 30 years (Q_1-Q_3 — 22–33). In the first phase of the study, patients were screened and included in the study according to inclusion/non-inclusion criteria; in the second phase, the clinical picture of psychosis was analysed, depending on the leading syndrome patients were divided into three groups; In the third stage, patients were monitored for 12 months. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) was used to objectify the assessment of the severity and dynamics of psychotic symptoms. In the third stage there was 79 participants in the study, the rest of the patients refused to continue participation after 2 months or more.

✉ Северцев Всеволод Владиславович / Severtsev, V.V. — E-mail: severtsevmed@gmail.com



Оригинальная
статья



Original
Paper

Results. There are three main clinical forms of psychotic disorders developing due to the use of synthetic cathinones: delirious, delusional, polymorphic. Each form had its own clinical and dynamical features. The delirious form was the heaviest: in the 1st day, patients had the highest score on the BPRS scale ($Me = 80$ (73–87)), but transient: psychosis was resolved within 1 day. With delusional form, the median score in the 1st day on the BPRS scale was 65 (59–82), in polymorphic — 66 (43–76). The vast majority of psychoses (91.8%) developed during intoxication. Some psychoses of delusional and polymorphic form, which developed beyond intoxication lasted notably longer. The polymorphic form is the longest lasting, with symptoms lasting more than 2 weeks. Postpsychotic disorders were presented as asthenic and neurotic (anxiety-depressive) disorders, most pronounced and lasting (more than 6 months) in patients with a polymorphic form of psychosis. **Conclusion.** The study showed that psychoses with a «exogenous» clinical picture (psychomotor agitation and nonspecific psychopathological symptoms) pass faster and psychopathological disorders go away simultaneously with agitation. At the same time, psychoses with a predominance of psychopathological disorders (delusions, hallucinations) are characterized by a longer course and require long-term therapy. **Key words:** synthetic cathinones, SCath-induced psychoses, stimulant dependence, clinical forms of psychoses.

For citation: Severtsev V.V., Budanova A.A. Clinical forms of psychotic disorders associated with synthetic cathinones consumption. Doctor.Ru. 2023;22(6):21–27. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-21-27

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность психотических расстройств, связанных с употреблением современных ПАВ (СПАВ), в последнее десятилетие неуклонно растет. По данным аналитического обзора российской наркологической службы, распространенность психотических расстройств, связанных с употреблением наркотиков, в 2019 г. составила 4,7 на 100 тыс. населения [1]. Несмотря на широкое распространение этих расстройств, в современной научной литературе данные о клинических особенностях психозов, связанных с употреблением синтетических катинонов (СК), представлены ограниченно. Самым масштабным исследованием, изучавшим психотические расстройства, вызываемые употреблением СПАВ, является обзор L. Orsolini и соавт. [2]. В нем авторы пробуют разделить «классический» и «синтетический» психозы, опираясь на клиническую картину. К признакам экзогенного («синтетического») психоза они относят сумеречное помрачение сознания, парафренный синдром, вторичный бред и псевдогаллюцинации, агитацию. Признаками эндогенного («классического») психоза авторы называют ясное сознание, нарушения мышления, истинные галлюцинации, первичный систематизированный бред, пассивность, выхолащенность аффекта. Такое разделение вызывает закономерные сомнения. В.Д. Менделевич в 2014 г. обращал внимание на рост «шизофреноморфных» расстройств среди психотических расстройств, вызываемых ПАВ [3]. И.В. Дубатова и соавт., описывая психозы, вызванные употреблением СК, указывали на их полиморфность и описывали широкий спектр наблюдаемых состояний: от делириозных до шизофреноподобных [4]. Вышеперечисленные данные демонстрируют, что исследователи преимущественно описывают общие для ПАВ-индуцированных психозов феномены, не уделяя пристального внимания психозам, характерным для каждого из видов СПАВ. В связи с этим наше исследование было сфокусировано на изучении клинической картины наиболее распространенных форм психозов, которые вызывают именно СК.

Цель исследования: изучение и систематизация психопатологических и клинических особенностей психотических расстройств, связанных с употреблением СК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование являлось наблюдательным, сравнительным, проспективным. В исследовании в соответствии с критериями включения/невключения приняли участие 98 пациентов, проходивших лечение в отделении острых отравлений, отделении неотложной наркологической помощи и в линейном наркологическом отделении. По гендерному составу преобладали мужчины ($n = 58$; 59,2%), а женщины составили 40,8% ($n = 40$). Медиана возраста — 30 лет (Q_1 – Q_3 — 22–33).

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подписание информированного добровольного согласия на исследование, обнаружение в организме путем газовой хромато-масс-спектрометрии СК или их метаболитов, соответствие критериям следующих диагнозов по МКБ-10: «F15.0 Острая интоксикация стимуляторами», «F15.2 Синдром зависимости от стимуляторов», «F15.3 Синдром отмены психостимуляторов», «F15.5 психотическое расстройство, связанное с употреблением стимуляторов», «T40.9 Острое отравление другими психодислептиками».

Критерии не включения: ранее установленный диагноз «F20 Шизофрения», «F25 Шизоаффективное расстройство», «G40 Эпилепсия»; а также острые или обострение хронических соматических и неврологических заболеваний, препятствующих участию в научном исследовании; обнаружение других ПАВ в биологических средах при химико-токсикологическом анализе; положительный анализ RW, ВИЧ; беременность.

На 1-м этапе исследования производились скрининг и включение пациентов в исследование в соответствии с критериями включения/невключения.

На 2-м этапе производился анализ клинической картины психозов, в зависимости от ведущего синдрома пациентов делили на группы.

С помощью токсикологического анализа, сбора анамнестических данных и клинической оценки уточняли этап употребления СК на момент развития психоза: интоксикация, синдром отмены или состояние после синдрома отмены (спустя более 10 сут с последнего употребления). В 1-е сутки психоза и после его разрешения (исчезновение психотической симптоматики или формирования устойчивой критики к ней) для объективизации оценки тяжести и динамики психотической симптоматики применяли шкалу BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale).

На 3-м этапе исследования осуществляли наблюдение за пациентами в течение 12 мес: ежемесячно проводили клиническую оценку состояния, спустя 6 и 12 мес — шкалирование с помощью BPRS. На 3-м этапе в исследовании участвовали 79 человек, остальные пациенты отказались от продолжения участия спустя 2 мес или более.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3), т. к. распределение отличалось от нормального. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении 3 и более зависимых совокупностей использовали непараметрический критерий Фридмана

с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма. Достоверными считали данные с показателями $p_{\text{val}} \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Психотические расстройства, связанные с употреблением СК, — неоднородная группа психозов, клиническая картина которых варьирует от краткосрочных бредовых расстройств до тяжелых психозов с помрачением сознания.

В результате наблюдения и анализа клинической картины были выделены три основные формы психозов: 1 — делириозная (Delirium toxicus, DT); 2 — бредовая (Delusion, Del); 3 — полиморфная (Polymorphic, Poly). Установлено, что независимо от ведущего синдрома психозы, вызванные употреблением СК, имеют общие признаки: психомоторное возбуждение, аффект страха, склонность к аутоагрессивным и гетероагрессивным поступкам.

DT — самая распространенная форма, регистрировалась в 58,2% случаев ($n = 57$). Этот вид психоза соответствовал «экзогенному типу реакции» по К. Бонгефферу. Психоз развивался исключительно в интоксикации, непосредственно после употребления ПАВ либо в течение ближайших 3–4 ч (табл. 1).

Психоз отличался тяжестью: в 1-е сутки у пациентов были зафиксированы самые высокие баллы по шкале BPRS (80 (73–87)) в сравнении с двумя другими формами психозов. Наиболее часто регистрировались такие показатели, как «разорванность мышления», «вычурность поведения», «снижение комплаенса», «галлюцинации», «возбуждение», «нарушение ориентировки».

Таблица 1 / Table 1

Период начала психоза
в зависимости от формы психоза, n (%)
Period of psychosis onset depending on the form
of psychosis, n (%)

Период начала	Тип психоза		
	DT (n = 57)	Del (n = 17)	Poly (n = 24)
В интоксикации	57 (100,0)	15 (88,2)	18 (75,0)
В абстинентном синдроме	—	2 (11,8)	3 (12,5)
На фоне трезвости более 10 сут	—	—	3 (12,5)
Всего	98 (100)		

Клиническая картина в группе DT была представлена классической делириозной триадой: помрачение сознания, яркие истинные галлюцинации, выраженные соматовегетативные нарушения (повышение частоты дыхания и сердцебиения, повышение артериального давления, гипертонус мышц, гиперемия кожных покровов, потливость).

В течении делирия, развивающегося при употреблении СК, можно выделить 4 этапа: продромальный этап, этап развернутого делирия, этап разрешения психоза, этап постпсихотических расстройств. В отличие от алкогольного делирия, при употреблении СК динамика психоза лавинообразная с быстрым утяжелением психотической симптоматики и лишена большого количества предвестников и признаков делириозной готовности (табл. 2). В отличие от характерного для опьянения СК эйфорического аффекта и раскрепощенности, пациенты в продромальном периоде психоза становились тревожными, дисфоричными; психомоторное ускорение, вполне характерное для интоксикации психостимуляторами, приобретало картину хаотичного и бесцельного. Пациенты металась по помещению, перебирали вещи, могли начать разбирать или ломать предметы интерьера, объясняя это необходимостью что-то найти, жаловались на неприятные физические ощущения, зачастую сообщали о страхе смерти от сердечной катастрофы. В динамике при ухудшении состояния возникали парейдолические иллюзии, которые сменялись истинными галлюцинациями: пациенты сообщали, что видели насекомых, змей, страшные тени. В течение этого периода нарастала спутанность сознания, выявлялась дезориентировка в месте и времени, что знаменовало переход на этап развернутого делирия.

На этапе развернутого делирия для больных были характерны выраженное психомоторное возбуждение, хаотичное и непредсказуемое поведение, отсутствие адекватной реакции на внешние раздражители, нечленораздельная речь или разобщенные выкрики. Динамика состояния была волнообразной: периоды оглушения сменялись возбуждением. Периоды возбуждения и оглушения не были связаны со временем суток и не сопровождалась периодами «просветления», в отличие от характерного для алкогольного делирия течения.

Лечение делирия, вызванного употреблением СК, в первую очередь было направлено на снижение выраженности психомоторного возбуждения и коррекцию соматоневрологических расстройств. Для достижения седации использовались бензодиазепины (например, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин до 8 мг, диазепам до 20 мг), инъекционные формы антипсихотиков с седативным эффектом (например, галоперидол до 15 мг/сут, дроперидол до 15 мг/сут), а также средства для наркоза (например, пропофол до 1000 мг/сут).

Таблица 2 / Table 2

Дифференциальная диагностика делирия
Differential diagnosis of delirium

Клинические аспекты	Алкогольный делирий	СК-индуцированный делирий
Начало психоза	На 3–5-е сутки с момента последнего употребления алкоголя	Спустя 2–4 ч после употребления
Динамика состояния	Многочисленные предвестники	Стремительное начало без предвестников
Длительность	3–5 сут, характерно ухудшение состояния в ночные часы	1–3 сут, колебания возбуждения и оглушения с короткими интервалами
Внешне наблюдаемая симптоматика	Поведение, соответствующее галлюцинаторно-бредовой картине	Поведение хаотичное, нецеленаправленное, со склонностью к ауто- и гетероагрессии

Средняя длительность психоза составила 1 сут (табл. 3). Выход из этапа развернутого делирия сопровождался переходом в глубокий сон, который продолжался 12–14 ч. После пробуждения у пациентов проявлялось сознание, редуцировались галлюцинации. Большинство пациентов амнезировали события психоза частично или полностью, при распросах о содержании своих переживаний описывали лишь отрывочные воспоминания о транспортировке в медицинские учреждения. После этого наступал этап постпсихотических нарушений, характеризующийся возникновением неспецифических астеноневротических, когнитивных и аффективных нарушений (чаще всего — сниженное настроение, раздражительность). Длительность постпсихотических расстройств не превышала 10 сут. В подгруппе DT после выхода из психоза баллы по BPRS составили 33 (30–37). Это были самые низкие баллы среди всех форм психозов. Такие результаты отражают оценки проявлений расстройств по шкале BPRS как «очень незначительно» или «отсутствует» по всем показателям. В процессе дальнейшего наблюдения, на 6-м (V_2) и на 12-м (V_3) месяцах баллы по шкале BPRS составили 24 (19–31) и 23 (18–33) балла соответственно, что отражает минимальные оценки по всем показателям (табл. 4). Развитие этой формы психоза сами пациенты часто связывали с одномоментным употреблением большого количества СК.

2 форма — бредовая. Форма Del была представлена острым параноидом, регистрировалась у 17 (17,3%) пациентов. Эта форма чаще развивалась в интоксикации ($n = 15$; 88,2%), а у 2 (11,2%) пациентов — в абстинентном синдроме (табл. 1). В подгруппе Del медиана баллов по шкале BPRS составила 65 (59–82). Для них были характерны высокие баллы показателей «тревога», «эмоциональный уход в себя», «напряженность», «подозрительность», «снижение комплаенса».

Таблица 3 / Table 3

Длительность психоза в зависимости от формы Duration of psychosis depending on the form of psychosis

Форма	Длительность психоза, сут		p
	Me	Q_1-Q_3	
DT ($n = 57$)	1	1–3	$< 0,001^*$ $p_{Del-DT} = 0,023$ $p_{Poly-DT} < 0,001$
Del ($n = 17$)	7	1–17	
Poly ($n = 24$)	10	3–21	
Всего	$n = 98$		Критерий Краскела–Уоллиса

В течении психоза в подгруппе Del можно выделить 3 этапа: продромальный этап, этап непосредственно психоза, этап разрешения психоза. Эта форма психоза чаще возникала на фоне истощения в конце «марафона» или через несколько дней после.

Продромальный период обычно был представлен подозрительностью, тревогой, раздражительностью, неусидчивостью и астенией. Выраженность этих симптомов была умеренной и схожа с характерным состоянием для всех пациентов на исходе стимуляторного «марафона».

Переход к развернутому психозу обычно осуществлялся через своеобразное «озарение» — резкое обнаружение признаков преследования, ограбления, угрозы жизни или измены. Развивался острый бред паранойяльного содержания. Могли встречаться иллюзии или немногочисленные простые галлюцинации. Чаще всего происходило так: пациенты окончательно «осознавали», что спецслужбы, полиция или знакомые разместили в их квартире средства наблюдения. В некоторых случаях пациенты были убеждены, что преследователи не следят, но находятся в непосредственной близости (например, за дверью или во дворе). Поведение пациентов было направлено на предотвращение слежки либо защиту от преследователей: они проверяли дверной глазок, пытались обнаружить подслушивающие или видеоустройства в квартире или подъезде путем «демонтажа» плитусов, электрических щитков и стен, а иногда и сами устанавливали устройства для «шпионажа». Зачастую бреду сопутствовали отдельные простые галлюцинаторные явления в виде окликов (например, из-за стены или с улицы) или «теней» преследователей. Нередко пациенты на фоне страха встречи с преследователями наносили себе повреждения, чтобы «спрятаться» в больнице, либо активно требовали от родственников признаться в заговоре против них, либо признать факт супружеской измены. Из описания понятно, что иногда у этих пациентов возникал бред ревности. Он был особенно характерен для тех пациентов, которые практиковали использование ПАВ во время сексуальных действий. Бред ревности также возникал остро, с ощущением «озарения», после которого пациенты старались разоблачить измену. Подробная дифференциально диагностическая информация представлена в табл. 5.

Пациенты с бредовой формой независимо от фабулы сохраняли формальную критику к своим переживаниям в связи с чем могли диссимулировать и «создавать видимость» нормального поведения, но при подробном опросе, касавшемся бредовой фабулы, возбуждались и подробно рассказывали о ее содержании.

Таблица 4 / Table 4

Сводная таблица баллов по шкале BPRS, Me (Q_1-Q_3)
Summary table of BPRS scale, Me (Q_1-Q_3)

Тип психоза	Этапы наблюдения				p
	BPRS V_0	BPRS V_1	BPRS V_2	BPRS V_3	
DT	80 (73–87) ($n = 57$)	33 (30–37) ($n = 57$)	24 (19–31) ($n = 43$)	23 (18–33) ($n = 43$)	$< 0,001^*$ Критерий Краскела–Уоллиса
Del	65 (59–82) ($n = 17$)	38 (28–45) ($n = 17$)	23 (18–37) ($n = 16$)	22 (18–37) ($n = 16$)	
Poly	66 (43–76) ($n = 24$)	42 (33–51) ($n = 24$)	38 (28–43) ($n = 22$)	24 (21–31) ($n = 22$)	
p	0,003* $p_{Del-DT} = 0,028$ $p_{Poly-DT} = 0,010$	0,049* $p_{Poly-DT} = 0,048$	0,007* $p_{Poly-DT} = 0,008$ $p_{Poly-Del} = 0,033$	0,912	Критерий Краскела–Уоллиса
	Критерий Краскела–Уоллиса	Критерий Фридмана			

Дифференциальная диагностика бреда ревности
Differential diagnosis of delirium of jealousy

Клинические аспекты	Алкогольный бред ревности	СК-индуцированный бред ревности
Предиспозиция	На фоне сформированного синдрома зависимости, начиная со 2-й стадии	Независимо от длительности употребления
Течение	Хроническое, многолетнее	Острое, связано с употреблением ПАВ
Преморбидные личностные черты	Параноидные черты: чувствительность к неудачам, подозрительность, озабоченность общей несправедливостью	Эпилептоидные черты: эксплозивность, напряженность инстинктивной сферы, вязкость мышления
Особенности клинической картины	Формируется постепенно, бред малого размаха, связан с психологически понятными предпосылками, построены причинно-следственные связи, убежденность в реальности фабулы прогрессирует на фоне продолжения алкоголизации	Возникает остро, через «озарение», причинно-следственные связи отсутствуют или носят формальный характер, обостряется на фоне употребления и угасает на фоне трезвости, полностью исчезает на фоне лечения

Терапия этой формы психоза была направлена на лечение непосредственно бреда и снижение аффективной напряженности, связанной с ним. Так как большая часть психозов была интоксикационного происхождения, зачастую было достаточно применения бензодиазепинов (например, бромдигидрохлорфенилбензодиазепина до 8 мг, диазепам до 20 мг) для снижения аффективного напряжения, бред проходил самопроизвольно. В случаях, когда бред не проходил на фоне лечения бензодиазепинами, использовались антипсихотики как «типичные» (галоперидол до 10 мг), так и «атипичные» (кветиапин до 400 мг, оланзапин до 15 мг).

Средняя длительность бредовой формы психоза составила 7 сут (табл. 3). Переход на этап разрешения психоза происходил путем нарастания астении и постепенного угасания аффективной заряженности бредовой фабулы. Так, в случаях краткосрочных психозов, продлившихся 1–2 сут, симптоматика полностью разрешалась после крепкого сна. А в случаях психозов, длившихся 5 дней и более, пациенты обычно становились сонливы, безразличны к окружающим событиям и могли проводить по 10–16 ч в постели в течение 2–3 дней, после чего возвращались к привычному ритму жизни и сообщали о том, что «находились в бреду».

Этап постпсихотических расстройств у этой категории пациентов не наблюдался. Баллы по шкале BPRS в подгруппе Del после выхода из психоза составили 38 (28–45). Оценки по показателям «тревога», «напряженность», «подозрительность» чаще соответствовали умеренно выраженным. При наблюдении, на 6-м (V_2) и 12-м (V_3) месяцах баллы по шкале BPRS составили 23 (18–37) и 22 (18–37) соответственно. То есть оценки по всем показателям соответствовали минимальным проявлениям или полному отсутствию симптомов (табл. 4).

3 форма — полиморфная. Форма Poly на уровне синдромов была представлена параноидным, депрессивно-параноидным и маниакальным синдромами. Такие психозы регистрировались у 24 (24,5%) пациентов. Психозы начинались в интоксикации ($n = 18$; 75%), в абстинентном синдроме ($n = 3$; 12,5%) и спустя более 10 дней после последнего употребления ($n = 3$; 12,5%) (табл. 1). В подгруппе с полиморфной формой медиана баллов по шкале BPRS составила 66 (43–76), они складывались из показателей «тревога», «эмоциональный уход в себя», «напряженность», «подозрительность», «идеи величия» или «депрессивное настроение», «галлюцинации», «вычурность мышления».

В течении психоза Poly, как и при форме Del, можно выделить четыре этапа: продромальный, непосредственно психоза, его разрешения и постпсихотических расстройств. Длительность продромального этапа составляла 1–14 дней. У пациентов также формировался бред преследования, иногда возникали единичные слуховые галлюцинации, они становились замкнутыми, настроение становилось подавленным, нарушался ночной сон. Критика к этим явлениям сохранялась, состояние могло восприниматься пациентами как проявление абстинентного синдрома или как эффект самого наркотика. Спустя несколько дней наступал этап развернутого психоза даже в тех случаях, когда пациентам проводилась терапия антипсихотиками. Психотическая симптоматика у пациентов этой подгруппы была представлена галлюцинаторно-бредовым синдромом и зачастую включала в себя идеаторные автоматизмы (чаще всего пациенты описывали симптом открытости мыслей, реже — вложение мыслей извне) и псевдогаллюцинации (голоса внутри головы чаще незнакомых людей или сверхъестественных существ; некоторые пациенты внутренним взором наблюдали ауру вокруг других людей или видели сверхъестественные существа). Бред характеризовался вычурной фабулой, содержал идеи греховности (в этих случаях пациенты часто старались «замолить» свою жизнь или «выпросить прощения»), идеи величия (чаще всего это был бред особых способностей, когда пациентам казалось, что они могут менять мир по собственному желанию или же обладают способностью, которая сможет изменить мир), а также идеи преследования спецслужбами или неведомыми мировыми лидерами. Часто у этих пациентов встречался синдром Капгра: в медицинских работников они узнавали знакомых или утверждали, что среди сотрудников скрывается замаскированный преследователь.

Лечение полиморфной формы психоза включало коррекцию психомоторного возбуждения: назначались в основном антипсихотики с преобладанием седативного эффекта. Поскольку этот тип психозов требовал наиболее длительного лечения, предпочтительным было использование «атипичных» антипсихотиков, характеризующихся меньшим количеством возможных побочных эффектов.

Психозы в этой подгруппе были наиболее длительными, медиана составила 10 дней (табл. 3). На фоне адекватной антипсихотической терапии обычно спустя 5–7 дней у пациентов формировалась устойчивая критика к психотическим расстройствам, однако еще некоторое время они сообщали

о наличии эпизодических галлюцинаторных явлений (например, в шумном помещении слышали голоса, поступающие прямо в мозг), эпизодах идеаторных автоматизмов или возобновлении бреда. Появление критики обозначало переход к этапу разрешения психоза. На этом этапе пациенты чаще всего испытывали расстройства невротического уровня (тревога, сниженное настроение, расстройства сна (чаще всего трудности при засыпании и кошмарные сновидения), навязчивые мысли о своем будущем и психическом здоровье) и резидуальные психотические симптомы (отдельные галлюцинаторные явления, наплывы ощущений правдивости бреда, длившиеся несколько минут). Период разрешения психоза обычно длился несколько недель и плавно переходил в период постпсихотических расстройств с преобладанием астенических и невротических (тревожно-депрессивные) нарушений. В подгруппе Poly медиана баллов по шкале BPRS после выхода из психоза составила 42 (33–51) балла, это был самый высокий балл из всех форм психозов. У этих пациентов баллы по показателям «тревога», «эмоциональный уход в себя», «депрессивное настроение», «подозрительность», «галлюцинации», «аффективное притупление» соответствовали оценкам «умеренно выражено» или «выражено». К 6-му месяцу (V_6) баллы по шкале BPRS в этой подгруппе также были наиболее высокими из всех форм психозов, и медиана составила 38 (28–48). Показатели «тревога», «напряженность», «эмоциональный уход в себя», «депрессивное настроение», «аффективное притупление» на этом этапе часто соответствовали оценкам «мягко выражено» или «умеренно выражено». К 12-му месяцу (V_{12}) показатели в подгруппе Poly становились аналогичными с другими подгруппами и составили 24 (21–31) балла, т. е. проявления симптомов по всем показателям были минимальными (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Психотические расстройства, связанные с употреблением СК, — неоднородная группа психозов. Клиническая картина разнится от «классической экзогенной» до шизофреноподобной. Психозы, связанные с употреблением СК, характеризуются выраженным психомоторным возбуждением, аффектом страха, склонностью к аутоагрессивным и гетероагрессивным поступкам.

В результате проведенного исследования были выделены три основные клинические формы психотических расстройств, развивающихся вследствие употребления СК: делириозная, бредовая и полиморфная. Каждая из форм имеет свои клинико-динамические особенности.

Подавляющее большинство психозов (91,8%) развиваются в интоксикации. Делириозная форма развивается только в интоксикации. Часть психозов бредовой и полиморфной форм, которые развиваются вне интоксикации, характеризуются длительным течением. Делириозная форма является наиболее тяжелой, но быстротечной: психоз разрешается в течение 1-х суток. Полиморфная форма — наиболее длительная, симптоматика сохраняется более 2 нед.

Постпсихотические расстройства представлены астеническими и невротическими (тревожно-депрессивными) расстройствами, наиболее выражены и длительны (более 6 мес) у пациентов с полиморфной формой психоза.

СК-индуцированный психоз может проявляться бредом ревности. Бред ревности при употреблении СК развивается остро на фоне интоксикации, полностью разрешается на фоне терапии и может повторяться при повторных употреблении СК. В отличие от алкогольного бреда ревности

СК-индуцированный бред не систематизирован, начинается с «озарения» и развивается на любой стадии зависимости.

В исследовании было показано, что психозы с «экзогенной» клинической картиной (выраженным возбуждением и неспецифической психопатологической симптоматикой) протекают быстрее, и психопатологические расстройства уходят одновременно с возбуждением. Психозы с преобладанием бреда и галлюцинаций характеризуются более длительным течением, соответственно, требуют длительной терапии.

Выбор лечебной тактики психозов, вызванных употреблением СК, основывается на ведущей симптоматике:

- в случае выраженного психомоторного возбуждения, которое не купируется бензодиазепинами, целесообразно использование типичных антипсихотиков;

- в случаях, когда психопатологическая симптоматика преобладает над возбуждением или они выражены равноценно, эффективно применение атипичных антипсихотиков. Учитывая профиль их безопасности и длительность терапии, такой выбор является предпочтительным.

Наибольшее число публикаций в современной литературе представлено описаниями клинических случаев, в которых сообщают о развитии делириозных, бредовых и сложных шизофреноподобных психозов [5–8]. Эти данные подтверждают и наши наблюдения. Описанные нами клинико-динамические особенности также соответствуют общим представлениям о существовании «экзогенных» и «эндогенных» типов психозов [9–11]. Распространенность в нашей выборке полиморфной формы, в рамках которой развивается шизофреноподобная симптоматика, подтверждает важность изучения этого феномена и построения дифференциально-диагностического вектора, что неоднократно подчеркивалось другими исследователями [12–14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделены три клинические формы психотических расстройств, возникающих при употреблении СК: делириозная, бредовая, полиморфная. Общие характерные черты: психомоторное возбуждение, аффект страха, склонность к аутоагрессивным и гетероагрессивным поступкам.

Делириозная форма в 100% случаев развивается в интоксикации, клиническая картина представлена делириозным синдромом, средняя длительность — 1 сут. Бредовая форма в 88,5% случаев развивается в интоксикации, в 11,8% случаев развивается в рамках абстинентного синдрома, клиническая картина представлена паранойальным синдромом, средняя длительность психоза — 7 сут. Полиморфная форма развивается в 75% случаев в интоксикации, в 12,5% случаев в абстинентном синдроме, в 12,5% случаев на фоне трезвости более 10 сут, клиническая картина представлена галлюцинаторно-бредовым синдромом, средняя длительность психоза — более 10 сут.

Постпсихотические расстройства проявляются неспецифическими астеноневротическими, когнитивными и аффективными нарушениями. При делириозной форме длительность постпсихотических расстройств не превышала 10 сут, при бредовой форме постпсихотических расстройств не наблюдалось. При полиморфной форме преобладали астенические и невротические (тревожно-депрессивные) нарушения в течение 12 мес.

Тактика терапии психозов, вызванных употреблением СК, определяется выраженностью психомоторного возбуждения на этапе острых психопатологических нарушений, в дальнейшем — особенностями клинических проявлений.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Северцев В.В. — отбор, обследование, лечение пациентов, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Буданова А.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, 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: Severtsev, V.V. — selection, examination, treatment of patients, statistical data processing, writing the manuscript, approval of the manuscript for publication; Budanova, A.A. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, 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

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Участники исследования были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных. Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 33-20 от 25.11.2020.

Study participants were informed about the aims and methodology of the study and provided written consent for their participation and publication of data. The study complied with the provisions of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee of Sechenov University, protocol No. 33-20 of November 25, 2020.

Об авторах / About the authors

Северцев Всеволод Владиславович / Severtsev, V.V. — ассистент кафедры психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр» ФМБА России. 129090, Россия, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 7. eLIBRARY.RU SPIN: 5969-2020. <https://orcid.org/0000-0001-8712-3561>. E-mail: severtsevmed@gmail.com

Буданова Альбина Андреевна / Budanova, A.A. — ординатор кафедры психиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3750-8906. <https://orcid.org/0000-0002-5009-4194>. E-mail: albina_rykova.dk@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Киржанова В.В., Григорова Н.И., Бобков Е.Н. и др. Деятельность Наркологической службы Российской Федерации в 2019–2020 годах. Аналитический Обзор. М.: 2022. 194 с. Kirzhanova V.V., Grigorova N.I., Bobkov E.N. et al. Activities of the Narcological Service of the Russian Federation in 2019–2020. Analytical Review. Moscow; 2022. 194 p. (In Russian).
2. Orsolini L., Chiappini S., Papanti D. et al. The bridge between classical and "synthetic"/chemical psychoses: towards a clinical, psychopathological, and therapeutic perspective. *Front. Psychiatry*. 2019;10:1–28. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00851
3. Менделевич В.Д. Психиатрия в эпоху аддиктологии: новые диагностические и терапевтические реалии. *Неврологический вестник*. 2015;47(2):5–15. Mendelevich V.D. Psychiatry in addiction medicine's era: new diagnostic and therapeutic realities. *Neurological bulletin*. 2015;47(2):5–15. (in Russian).
4. Дубатова И.В., Стоякин И.В., Карнаух К.А., Сафроненко А.В. Структурно-динамический анализ клинических проявлений и особенностей терапии психотических расстройств у потребителей «дизайнерских» наркотиков. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;(1):36–41. Dubatova I.V., Stoyakin I.V., Karnaukh K.A., Safronenko A.V. Structural-dynamic analysis of clinical manifestations and features of psychotic disorders therapy in users of "designer" drugs. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;(1):36–41 (in Russian). DOI: 10.26617/1810-3111-2018-1(98)-36-41
5. Федотов И.А., Володин Б.Ю., Новиков В.В. и др. Анализ клиники, подходов к терапии и исходов при делирии, вызванном воздействием синтетических катинонов: систематический обзор. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(2):257–270. Fedotov I.A., Volodin B.Yu., Novikov V.V. et al. Analysis of symptoms, approaches to therapy and outcomes of synthetic cathinone-induced delirium: systematic review. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(2):257–270. (in Russian). DOI: 10.23888/HMJ2023112257-270
6. Crespi C. Flakka-induced prolonged psychosis. *Case Reports in Psychiatry*. 2016;2016:1–2. DOI: 10.1155/2016/3460849
7. John M.E., Thomas-Roeza C., Hahn D. Bath salts abuse leading to new-onset psychosis and potential for violence. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2017;11(2):120–124. DOI: 10.3371/CSRP.JOR0.061314
8. Schifano F., Napoletano F., Chiappini S. et al. New/emerging psychoactive substances and associated psychopathological consequences. *Psychol. Med*. 2021;51(1):30–42. doi:10.1017/S0033291719001727
9. Менделевич В.Д. Психотические расстройства в результате употребления наркотиков: современное состояние проблемы. *Наркология*. 2014;13(7):93–100. Mendelevich V.D. Psychotic disorders due to drug use: current state of the problem. *Narcology*. 2014;13(7):93–100. (in Russian)
10. Сиволар Ю.П., Янушкевич М.В., Савченков В.А. Двойной диагноз: шизофрения и злоупотребление психоактивными веществами. *Неврологический вестник*. 2017;49(2):57–60. Sivolar Y.P., Yanushkevich M.V., Savchenkov V.A. The dual diagnosis: schizophrenia and substance abuse. *Neurological bulletin*. 2017;49(2):57–60. (in Russian). DOI: 10.17816/nb14070
11. Федотов И.А., Кваатрон Д., Шустов Д.И. Индуцированные наркотическими веществами психозы и шизофрения: точки соприкосновения. *Российский медико-биологический вестник им академика И.П. Павлова*. 2020;28(4):593–604. Fedotov I.A., Quattrone D., Shustov D.I. Substance-induced psychosis and schizophrenia: the interaction point. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020; 28(4):593–604. (in Russian). DOI: 10.23888/PAVLOVJ2020284593-604
12. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Ежкова Е.В. и др. Особенности клиники и терапии синдрома зависимости от нескольких психоактивных веществ у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):63. Ivanets N.N., Vinnikova M.A., Ezhkova E.V. et al. Clinical presentations and therapy of polysubstance dependence in patients with schizophrenia. *Žurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):63. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202112104163
13. Brunette M.F., Mueser K.T., Babbin S. et al. Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. *Schizophrenia Res*. 2018;194:4–12. DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.039
14. Chan S.Y., Nickerson L.D., Pathak R. et al. Impact of substance use disorder on between-network brain connectivity in early psychosis. *Schizophrenia Bulletin Open*. 2022;3(1):sgac014. DOI: 10.1093/schizbullopen/sgac014

Поступила / Received: 21.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.10.2023



Вызванные ответы мозга на негативные стимулы у мужчин с рекуррентной и биполярной депрессией

Е.В. Мнацаканян¹, В.В. Крюков², В.Н. Краснов^{2,3} ✉

¹ ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук; Россия, г. Москва

² Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение различий нейрофизиологической реактивности при рекуррентных и биполярных депрессиях у мужчин. **Дизайн:** сравнительное контролируемое нерандомизированное клинико-экспериментальное исследование.

Материал и методы. До начала терапии обследованы 59 пациентов-мужчин: 30 — с биполярной депрессией и 29 — с униполярной (рекуррентной). Группа нормы состояла из 27 добровольцев того же пола. Возраст всех испытуемых 20–59 лет. Испытуемые должны были различать людей и животных: на 80 снимках были представлены нейтральные образы, на 80 — образы злых/агрессивных людей или животных. Простые фигуры (ключи) подавались за 2 с до картинок, связь с которыми не объяснялась. Записывалась 128-канальная электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и анализировались вызванные ответы мозга на отрезке 0–700 мс от ключа. Определяли различия между нейтральными и эмоциональными парными условиями (эмоциональную модуляцию — ЭМ).

Результаты. Все исследованные компоненты (P100, N170/VPP, P200, P380 и комплекс волн LPC/LPP) в разной степени проявили ЭМ, зависящую как от группы испытуемых, так и от типа угрожающих стимулов. Топография ЭМ компонента N170/VPP во всех группах и для обоих типов стимулов была достаточно схожей. Ни один из компонентов не разграничивал однозначно норму и нозографически разные депрессии.

Заключение. Наши результаты показывают, что при исследовании аффективных расстройств и поиске маркеров для диагностики необходимо не только учитывать пол пациентов, но и использовать различные когнитивные нагрузки при записи ЭЭГ, а также рассматривать комплекс нейрофизиологических параметров.

Ключевые слова: эмоциональная модуляция, электроэнцефалограмма, рекуррентная депрессия, биполярная депрессия, зрительные вызванные потенциалы.

Для цитирования: Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Краснов В.Н. Вызванные ответы мозга на негативные стимулы у мужчин с рекуррентной и биполярной депрессией. Доктор.Ру. 2023;22(6):28–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-28-34



Brain Activity Elicited by Negative Stimuli in Males with Recurrent and Bipolar Depression

E.V. Mnatsakanian¹, V.V. Kryukov², V.N. Krasnov^{2,3} ✉

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology; 5a Butlerov Str., Moscow, Russian Federation 117485

² Moscow Research Institute of Psychiatry — a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology; 3 Poteshnaya Str., build. 10, Moscow, Russian Federation 107076

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Aim: To study the characteristics of brain activity in male patients with recurrent and bipolar depression.

Design: This was a comparative controlled non-randomized experimental clinical study.

Materials and Methods: 59 male patients took part in this study before their medication started: 30 with bipolar and 29 with unipolar (recurrent) depression. Control group consisted of 27 healthy male volunteers. All investigated persons were aged 20 to 59 years. The participants had to sort photos of people and animals, of which 80 were neutral images and 80 showed angry/aggressive people or animals. Simple patterns (cues) were displayed two seconds prior to the pictures, and their relationship was not explained. A 128-channel EEG was recorded and brain responses were analyzed in 0–700 ms from cue onset. Differences between the neutral and emotional conditions (emotional modulation, EM) were statistically evaluated.

Results: All components in this study (P100, N170/VPP, P200, P380, and LPC/LPP) in various degrees showed EM dependent on the group and on the type of threatening stimuli. Topography of EM for N170/VPP in all groups and both types of stimuli was quite similar. None of the components unambiguously distinguished between the controls and nosographically different depressions.

Conclusion: Our results show that in the study of affective disorders and the search for markers for diagnosis, it is necessary not only to take into account the gender of patients, but also to use various cognitive tasks when recording EEG, and also to consider a set of neurophysiological parameters.

Keywords: emotional modulation, electroencephalogram, recurrent depression, bipolar depression, visual evoked potentials.

✉ Краснов Валерий Николаевич / Krasnov, V.N. — E-mail: valery-krasnov@mail.ru

For citation: Mnatsakanian E.V., Kryukov V.V., Krasnov V.N. Brain activity elicited by negative stimuli in males with recurrent and bipolar depression. Doctor.Ru. 2023;22(6):28–34. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-28-34

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее исследование является продолжением серии работ с принципиально сходными исследовательскими подходами с расширением диапазона изучаемых нейрофизиологических показателей. Одной из основных задач наших исследований является разработка надежных диагностических критериев для различения униполярной (или рекуррентной) и биполярной депрессии на самых ранних этапах лечения пациента.

К настоящему времени в нозографии аффективных расстройств преобладает неолонгардовский подход, отраженный как в МКБ-10, так и в DSM-4 и DSM-5, который предполагает дихотомическое деление аффективных нарушений на группы биполярного расстройства и рекуррентного депрессивного расстройства. Классические исследования, опубликованные в конце 1960-х гг. в Европе, считались ключевыми для подтверждения дихотомии К. Леонгарда, положенной в основу современной нозографии. Одно из них принадлежит К. Перрису [1], а другое — Ж. Ангсту [2]. Современные нейрофизиологические методики в основном подтверждают такое разделение.

Многочисленные исследования с использованием структурной и функциональной магнитно-резонансной томографии показывают различия при рекуррентной (РД) и биполярной (БД) депрессии в состоянии серого и белого вещества мозга, коннективности структур при обработке эмоциональной информации или в системе вознаграждения, в работе нейросети пассивного режима и других сетей [3–7]. Например, сообщается, что функциональная коннективность в коре мозга снижена при БД, а в лимбических структурах — при РД [4]. Классификатор на основе работы системы вознаграждения и клинической информации различает РД и БД с точностью 87,50% [7]. Традиционный метод записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) также позволяет обнаружить различия между пациентами с РД и БД как в фоновой, так и в вызванной стимулами активности мозга. Классификатор на основе SVM (Support Vector Machine) различает группы контроля и двух видов депрессии с точностью около 80% для каждой из групп при использовании таких показателей, как мощность гамма- и бета-ритмов ЭЭГ [8]. Ряд параметров вызванной активности также отличается у пациентов с РД и БД, например, компоненты N170 [9], P300 [10], LPP [11]. Эти же компоненты вызванной активности чаще всего фигурируют в исследованиях с эмоциональными стимулами [12]. Угрожающие стимулы являются вариантом неприятных эмоциональных стимулов, которые имеют преимущества в распределении избирательного внимания [13].

Угрожающие стимулы в норме модулируют компоненты вызванной активности мозга, даже такие ранние, как P100 [14]. Статистически значимые изменения проявляются и в других компонентах, таких как N170 [15, 16], P300 [14] и LPP [15, 17]. Согласно нашим данным [18], социальная угроза, связанная с угрожающими изображениями людей, вызвала изменения в большем числе компонентов, чем биологическая, связанная с агрессивными животными, как для нормы, так и для пациенток с РД (выборка из 42 женщин). Некоторые авторы полагают, что «биологически эмоциональные» и «социально эмоциональные» стимулы по-разному активируют префронтальную и зрительную кору мозга [19].

Полученные нами ранее данные по неосознанной эмоциональной модуляции вызванной активности мозга

показали нейрофизиологические особенности психопатологически сходных депрессий у женщин и мужчин при РД [20] и БД [21]. Полученные при РД у женщин результаты по различиям в реакции на биологическую и социальную угрозы [18] представляются неоправданным распространить на РД у мужчин. С учетом установленных различий, связанных с полом пациентов, в данной работе при сравнении РД и БД мы ограничились группами пациентов и контроля только мужского пола. Была использована та же исследовательская парадигма, чтобы иметь возможность сопоставить полученные результаты [18, 20, 21].

Цель исследования: установление нейрофизиологических особенностей неосознанной эмоциональной модуляции вызванных специфическими зрительными стимулами ответов мозга и выделения маркеров, дифференцирующих две нозографически различные формы депрессии, что имеет важное значение для выбора терапии и определения превентивной тактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Испытуемые

В стационарных условиях клиники расстройств аффективного спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии до начала терапии депрессивного состояния обследованы 59 пациентов-мужчин: 30 с БД и 29 с РД. Клиническая диагностика БД проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 для биполярного аффективного расстройства, текущего депрессивного эпизода умеренной или тяжелой степени без психотических симптомов (F31.3–4), а РД — для рекуррентного депрессивного расстройства, текущего эпизода умеренной или тяжелой степени без психотических симптомов (F33.1–2). По критериям DSM-5 аффективные расстройства (в частности БД) соответствовали биполярному расстройству II типа (F31.8).

Критериями исключения являлись расстройства шизофренического спектра, актуальные суицидальные мысли и тенденции, аддиктивные нарушения, эпилептиформные приступы в анамнезе, признаки нейрокогнитивного дефицита неаффективной природы, декомпенсированные соматические или неврологические заболевания. Продолжительность аффективного расстройства варьировала от 3 до 28 лет. Период от манифестации текущего эпизода до поступления в клинику составлял от 2 нед до 18 мес.

Исследование проведено с соблюдением стандартного протокола информирования в группах пациентов и у здоровых лиц из контрольной группы. В группе контроля (27 добровольцев мужского пола) для исключения психопатологических нарушений, помимо анамнестического метода, использовалась скрининговая оценка с применением Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [22] в программе «Психотест» («Нейрософт», Россия). Значения обеих шкал у всех добровольцев не превышали установленной нормы в 7 баллов.

Испытуемые всех групп были праворукими, с нормальным или скорректированным зрением. Возраст пациентов в группе БД — $42,2 \pm 13,6$ года, в группе РД — $37,2 \pm 12,9$, в контрольной группе — $36,2 \pm 13,7$. ANOVA показал отсутствие значимых различий между тремя группами по возрасту: $F(2) = 1,661$; $p = 0,196$. Запись ЭЭГ у пациентов выполняли

до начала лечения, при поступлении пациента в стационар на свободном от активной психофармакотерапии фоне.

Для психометрической оценки выраженности депрессии применяли Шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-17 и HDRS-21). Выраженность депрессивных проявлений в день нейрофизиологического исследования в обеих сравниваемых группах находилась в границах от 20 до 27 баллов по HDRS-17 [23], т.е. соответствовала диапазону от умеренно выраженной до тяжелой депрессии. Одновременно выраженность депрессии определяли по шкале HDRS-21 [24] для оценки выраженности депрессивной симптоматики по критериям, отсутствующим в HDRS-17. Размах показателей в этом случае составил 21–29 баллов. Кроме психометрической оценки тяжести депрессии определяли выраженность тревожных проявлений по шкалу тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) [25]. Как следует из результатов статистических тестов, сопоставляемые показатели не различались значимо между группами пациентов РД и БД (табл. 1). Показатели психической тревоги существенно преобладали над выраженностью соматической тревоги в обеих группах.

Психопатологическая структура депрессий характеризовалась доминированием тоскливого аффекта при соподчиненных и непостоянных проявлениях тревоги. Психомоторные нарушения определялись явлениями двигательной и идеаторной заторможенности, иногда с умеренными признаками парциального возбуждения, что не давало оснований выделять из общей выборки так называемые тревожные депрессии. В той или иной мере присутствовали тяготеющие к меланхолическим депрессиям хронобиологические нарушения (раннее утреннее пробуждение, суточные колебания с наиболее выраженной тяжестью депрессивного состояния в первой половине дня), нейровегетативные нарушения (анергия, преимущественно в утренние часы, мотивационное угнетение, снижение аппетита, либидо). Конгруэнтные депрессии идеаторные феномены (идеи малоценности, самообвинения) не достигали бредового уровня; элементарные ипохондрические фиксации на неприятных телесных ощущениях не сопровождались патологическими идеаторными разработками. Во многих случаях в группах РД и БД отмечалась ангедония. Относительно часто встречались антивитальные переживания, переходящие суицидальные мысли без формирования суицидальных тенденций.

Стимулы и общий план исследования

Стимулами служили 160 черно-белых фотографий, распределенные по четырем категориям: НН — нейтральные изображения людей; НЕ — изображения злых/агрессив-

ных людей; АН — нейтральные изображения животных; АЕ — изображения агрессивных животных. Стимулы предъявлялись в случайном порядке без повторов. Для подачи стимулов использовалась программа E-Prime Professional v. 2 (PST Inc., США). Лица людей и морды животных были хорошо видны на фотографиях, и взгляд всех субъектов был направлен на смотрящего на изображение.

Испытуемым давалась инструкция нажимать на кнопку 1 при появлении изображения человека и кнопку 2 — изображения животного. За 2 с перед фотографиями появлялся предупреждающий стимул (ключ), о котором испытуемым не давали инструкцию. Для каждой из четырех категорий был свой ключ — простая фигура. Более подробно стимулы и дизайн исследования описаны нами ранее [20].

Запись и анализ электроэнцефалограммы

ЭЭГ записывалась на оборудовании Net Station 4.4 (Electrical Geodesics Inc., США) от 128 каналов с частотой дискретизации 500 Гц в диапазоне частот 0–200 Гц. Запись ЭЭГ фильтровалась в диапазоне 0–15 Гц и сегментировалась относительно момента предъявления ключа. Мы анализировали первые 700 мс от этого момента. Единичные вызванные ответы без артефактов усредняли для каждого испытуемого по четырем категориям для случаев, когда испытуемые давали правильный моторный ответ. Исходный монтаж меняли на монтаж с усредненным референтом, что добавляло 129-й канал — вертекс, который был референтным электродом при записи. Коррекцию изолинии усредненных ответов проводили по предстимульному участку 100 мс.

Индивидуальные усредненные вызванные ответы для парных условий (НН–НЕ и АН–АЕ) сравнивали для каждой из трех групп испытуемых. Т-тест для двух связанных выборок применяли для амплитуд синхронных точек в каждом из 129 каналов отдельно с шагом 2 мс для отрезка 0–700 мс от начала ключа. Положительный результат определяли как наличие различия при уровне значимости 0,05 (двусторонний критерий) по трём и более соседним каналам. Компактные области статистически значимых различий по определенным каналам образовывали устойчивые топографические паттерны на поверхности скальпа в определенных временных окнах, соответствовавших компонентам усредненной вызванной активности мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически значимые изменения амплитуды ($p < 0,05$) в ту или иную сторону для условий с эмоциональными стимулами относительно нейтральных мы определили как эмоциональную модуляцию (ЭМ). Полученные изменения амплитуд группировали по времени и в пространстве в компактные

Таблица 1 / Table 1

Значения шкал Гамильтона в группах пациентов
Hamilton scales in patient groups

Группа	HDRS-17		HDRS-21		HARS, $m \pm \sigma$		
	$m \pm \sigma$	размах показателей	$m \pm \sigma$	размах показателей	общая тревога	психическая тревога	соматическая тревога
БД	22,83 $\pm$ 1,98	20–27	24,23 $\pm$ 2,28	21–29	20,37 $\pm$ 4,64	13,33 $\pm$ 2,94	7,03 $\pm$ 2,74
РД	22,03 $\pm$ 1,61	20–27	23,39 $\pm$ 1,99	21–29	19,83 $\pm$ 2,94	12,76 $\pm$ 2,97	7,07 $\pm$ 2,59
p	0,1	–	0,14	–	0,6	0,46	0,48

Примечание. Вычисляли p для Т-теста для несвязанных выборок (двусторонний критерий).

Note. p value was calculated for T-test for independent samples (two-tailed test).

области (окна), которые соответствовали основным компонентам зрительного ответа на ключ: P100 (окно 60–100 мс), N170/VPP (окно 90–170 мс), P200 (окно 160–270 мс), P380 (окно 250–450 мс) и комплекс волн LPC/LPP, представленный окнами 450–600 и 600–700 мс.

Компонент P100 в нашем исследовании имел пиковую латентность 90 мс (окно 60–100 мс, *рис. 1*) и был поверхностно позитивным в задних отделах скальпа, а в передних и центральных регистрировался негативный компонент на тех же латентностях (N100). Согласно обзорной работе по 28 исследованиям на здоровых добровольцах и при тревожном расстройстве для P100 отмечалась модуляция при предъявлении угрожающих лиц [14]. Для этого же компонента сообщаются отличия от нормы у пациентов с разными диагнозами, такими как депрессия, шизофрения и биполярное расстройство [26], что, по мнению авторов, скорее связано со «специфическими трансдиагностическими симптомами».

В контрольной группе амплитуда P100 росла в ответ на ключ, предшествовавший эмоциональным изображениям людей, по сравнению с нейтральными, и преимущественно в левом полушарии. ЭМ для условий с изображениями животных была статистически незначима. В группе РД изменения не достигли заданного уровня значимости для обоих типов стимулов. В группе БД топография ЭМ отличалась от нормы и зависела от типа стимулов. Область роста N100 была смещена влево для изображений людей и вправо — для изображений животных. Области роста амплитуды P100 также были по-разному латерализованы, что в целом отражает различия в проекции на скальп генераторов активности на ранних этапах обработки зрительной информации.

Использованные нами ключи не содержали изображений реальных объектов, но были ассоциированы с ними благодаря имплицитному обучению. Следующий за P100 компонент был негативным в задних областях и имел пиковую латентность 140 мс (окно 90–170 мс; *рис. 1*). Он был боль-

ше на ключи, связанные с изображениями людей, т.е., вёл себя как N170 — специфически чувствительный к человеческим лицам компонент с латентностью от 130 до 200 мс. Позитивная составляющая этого компонента в центральных областях обозначается как VPP (vertex positive potential). По данным литературы за последние 10 лет, N170/VPP в норме модулируется лицевой экспрессией, причем на этот компонент значимо влияют страх и гнев [15]. Модуляция происходит и тогда, когда нет инструкции различать эмоции [27], как это было в нашей парадигме. В обзорной работе по этому компоненту для пациентов с разными диагнозами, в том числе с уни- и биполярной депрессией, сделано заключение, что результаты скорее противоречивые, хотя отмечена общая тенденция к снижению амплитуды и увеличению латентности у пациентов [9]. Авторы этого обзора отмечают, что в случае с уни- и биполярной депрессией не обнаружена корреляция между клиническими шкалами тревоги и депрессии и параметрами N170/VPP.

В нашем исследовании в норме VPP в основном рос в случае с эмоциональными изображениями людей, а в случае с животными наблюдался рост амплитуды как VPP, так и N170. У пациентов топография ЭМ была в целом схожа с нормой, хотя и редуцирована по площади. Рост VPP преобладал для условий с изображениями людей, а для условий с животными оба компонента подвергались ЭМ примерно в равной степени. Различия между группами были в латерализации областей ЭМ. В литературе также сообщается, что на лицевую экспрессию гнев/злость компонент N170/VPP увеличивается по сравнению с нейтральными лицами [16].

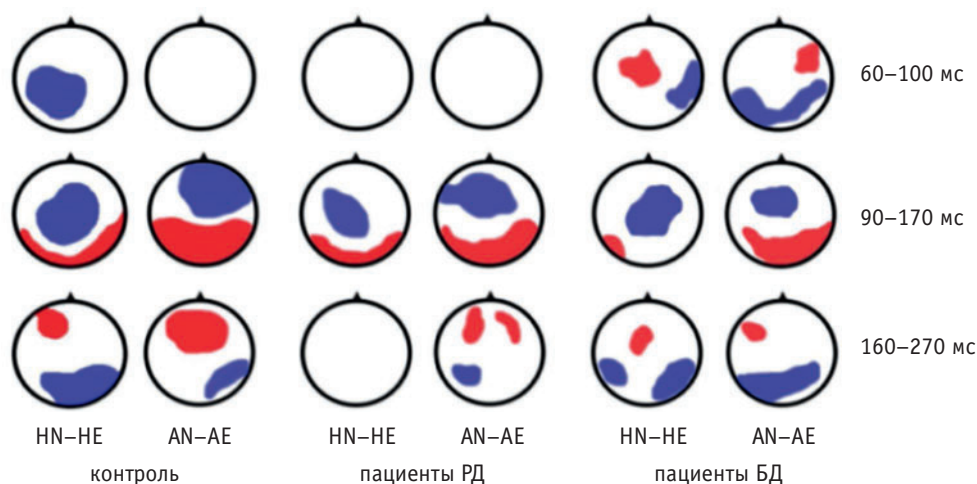
Компонент с пиковой латентностью 220–230 мс, позитивный в задних отделах (окно 160–270 мс; *рис. 1*), мы обозначили как P200. В центральных и передних областях скальпа происходит инверсия полярности этого компонента (N200). Предполагается, что в норме на него влияют избирательное внимание и эмоциональность стимула [14, 28], хотя

Рис. 1. Топокарты статистических различий между условиями HE и HN для каждой группы на латентностях 60–270 мс.

Примечание. Здесь и на *рис. 2* цвет отражает направление изменения амплитуды: синий — позитивный компонент увеличивается по амплитуде в HE относительно HN, негативный компонент уменьшается. Для красного цвета — обратное соотношение. Сверху — лобные области, справа — правое полушарие

Fig. 1. Topographic maps of statistical difference between HE and HN conditions for each group, latency time 60–270 ms.

Note. Here and in Figure 2, the colour corresponds to the direction in amplitude changes: blue means that the positive peak increases in HE vs. HN, the negative peak decreases. For the red, the relationship is vice versa. Above: frontal regions, right: right hemisphere



не все авторы это подтверждают [15]. В нашем исследовании в норме ЭМ затронула P200 преимущественно в правом полушарии, а N200 — в левом в случае с изображениями людей. Для изображений животных область ЭМ для P200 в правом полушарии сильно редуцировалась, зато расширилась область ЭМ для N200. Во всех случаях речь идет о росте амплитуды компонентов в эмоциональных условиях по сравнению с нейтральными. В группе РД для изображений людей ЭМ не достигла заданного уровня значимости, а для условия с изображениями животных ЭМ наблюдалась для N200 в тех же областях, что в норме, но сильно редуцировано по площади. ЭМ для P200 была смещена в левое полушарие. В группе БД модуляция P200 была статистически значимой в обоих полушариях, но тип связанного с ключом стимулов повлиял на латерализацию. Для N200 также тип стимула влиял на латерализацию, и сама область ЭМ была сильно редуцирована по сравнению с нормой.

В окно 250–450 мс (рис. 2) попал P380 — большой позитивный компонент с пиком 360–380 мс в зависимости от отведения. Он представлен в центральном и лобном отделах в виде достаточно хорошо выраженного, но растянутого по времени пика. Предполагаем, что в определенной степени это аналог волны P3а, которая имеет фронто-центральное распределение и связана с вниманием и ориентировкой к новому стимулу [29, 30]. Для компонентов с латентностью 300 мс и более в норме отмечается модуляция при предъявлении эмоциональных стимулов [30], в том числе угрожающих [14]. Изменения P300 у пациентов с БД не зависят от фазы заболевания, согласно обзору 30 работ [11]. Метаанализ работ, где также анализировался P300, показал в целом более длинные латентности и снижение амплитуды у пациентов с БД относительно РД [10].

Можно предположить, что ЭМ этого компонента отражает изменение уровня внимания, которое вызывают ключи, ассоциированные с угрожающими стимулами в нашем исследовании. В норме ЭМ этого компонента занимает обширную область в центральных и теменных отделах, но только для ключей, связанных с изображениями людей: компонент

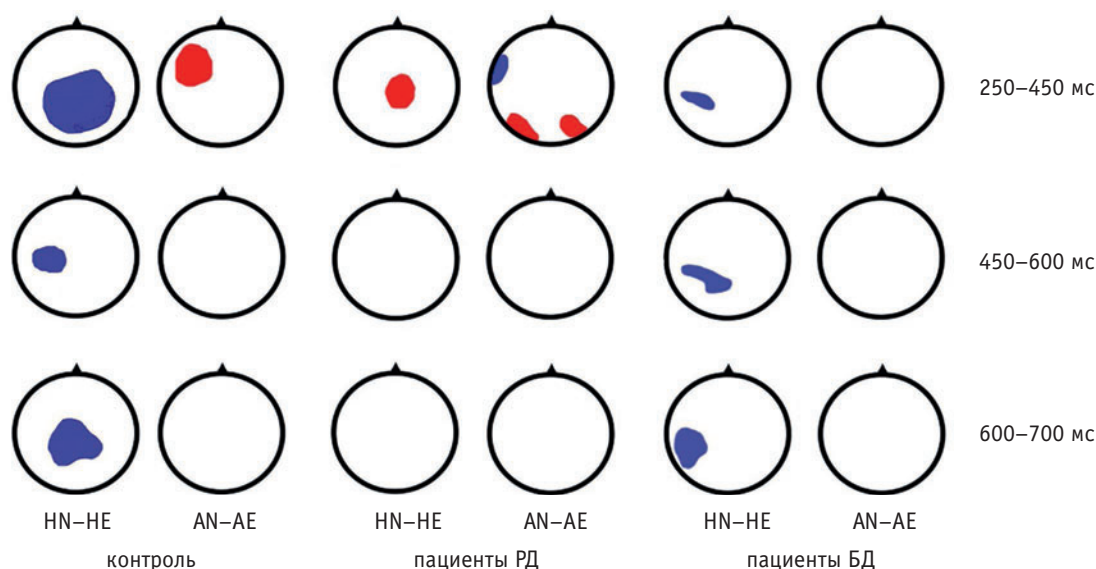
увеличен на угрожающие лица. Для ключей, связанных с изображениями животных, происходит редукция P380 в передних отделах левого полушария для эмоциональных стимулов. В группе РД также происходит редукция P380, но в небольшой области вокруг вертекса и только для условий с изображениями людей. Ключи, связанные с изображениями животных, вызывают небольшие области ЭМ по периферии сенсорной сетки и вполне могут быть артефактами. В случае БД значимые различия фиксируются только для ключей, связанных с изображениями людей. В левом полушарии в небольшой области компонент P380 значимо увеличен в ответ на эмоциональные стимулы, и эта область сохраняется и даже увеличивается на оставшемся участке анализа. Прослеживается некоторое сходство с нормой.

На латентностях более 450 мс (окна 450–600 и 600–700 мс; рис. 2), вызванный ответ представляет собой комплекс медленных колебаний со слабо выраженными пиками, которые в литературе обычно обозначают LPC или LPP (late positive complex/potential). В норме комплекс LPC/LPP увеличен в ответ на эмоциональные стимулы по сравнению с нейтральными и отражает мотивационную значимость стимула [30]. Этот компонент статистически значимо меняется при предъявлении лиц, выражающих злость и гнев, по сравнению с нейтральными лицами [15, 17].

По нашим данным, в LPC/LPP происходит ЭМ в вызванных ответах на ключи, связанные только с изображениями людей в группе контроля. Как и сообщается в литературе, амплитуда этих волн растет на эмоциональные стимулы, т.е. на ключ, который в результате обусловливания стал ассоциироваться с изображениями злых/агрессивных людей. Во втором окне для этого комплекса область ЭМ расширяется и сдвигается из левого полушария к центру. В группе БД также наблюдается ЭМ для изображений людей, но в редуцированном виде, т.е. различия вызванной активности есть, но только в небольшом числе отведений левого полушария они значимы при $p = 0,05$. В группе РД модуляция LPC/LPP не наблюдается для данной выборки и при принятом уровне статистической значимости различий.

Рис. 2. Топокарты статистических различий между условиями HE и HN для каждой из четырех групп на латентностях 250–700 мс

Fig. 2. Topographic maps of statistical difference between HE and HN conditions for each of the 4 groups, latency time 250-700 ms



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате имплицитного обучения в CNV-парадигме, которая по дизайну похожа на классическое (павловское) обусловливание, произошла неосознанная ассоциация ключей с определёнными категориями стимулов. В результате ключи стали вызывать ответы мозга, в которых проявилась неосознанная ЭМ компонентов.

Как мы предполагали, ЭМ в ответах на ключи зависела от типа ассоциированных с ними стимулов. Изменения в ответах на ключи, предшествовавшие изображениям людей (ситуация социальной угрозы), отличались от ответов на ключи, предшествовавшие изображениям животных (ситуация биологической угрозы). На эти различия мог повлиять не только тип использованных стимулов, но и то, насколько сильная связь установилась у данной категории изображений и ключей. Это, в свою очередь, зависело от того, насколько релевантными были изображения людей и животных для наших испытуемых.

Изменения в компоненте P100 в нашей парадигме наблюдаются как в норме, так и у пациентов, и есть различия по группе и по типу стимулов. Однако на этот компонент в определённой степени могли повлиять также параметры самих ключей: для парных условий это были одинаковые простые фигуры, различия были в наклоне для ключей перед эмоциональными стимулами.

Компонент N170/VPP модулируется во всех группах и для обоих типов стимулов. Топография ЭМ при этом достаточно схожа. В ЭМ этого компонента проявляются различия по полу [20, 21], но для разграничения нормы и пациентов он в нашей парадигме малоинформативен.

ЭМ в компоненте P200 зависит от типа стимулов и различается по группам испытуемых в первую очередь за счет латерализации ЭМ. Различия по полу для этого компонента были описаны ранее для ключей, предшествовавших изображениям людей [20, 21].

Для компонента P380 есть различия и по группе испытуемых, и по типу стимулов. Для ключей, предшествующих

изображениям людей, ранее мы не наблюдали зависимости от пола в группе нормы, в отличие от пациентов с РД или БД [20, 21]. По результатам данного исследования, а также с учетом ранее опубликованных данных [18, 20, 21] комплекс LPC/LPP модулируется в нашей парадигме в зависимости от группы испытуемых и типа стимулов, и зависит от пола как в контрольной группе, так и у пациентов с РД и БД.

Различия в ЭМ между группами мужчин с РД и БД проявились больше всего в компонентах P100, P200 и LPC/LPP. Различия в ситуациях социальной и биологической угрозы внутри каждой группы пациентов были, но их выраженность и направленность варьировали в зависимости от компонентов, что не позволяет говорить о чётком преимущественном реагировании на ключи, ассоциированные с определённым типом угрожающих стимулов в нашей парадигме.

Модуляция ответов на ключи в зависимости от типа угрожающих стимулов отличается у мужчин с РД в данном исследовании и у женщин с РД в статье, опубликованной нами ранее [18]. Главное отличие в том, что у женщин с РД было явное превалирование ЭМ по всем компонентам для ситуации социальной угрозы по сравнению с биологической. В этой связи представляет интерес исследовать аналогичные различия у женщин с БД.

Таким образом, ни один из компонентов вызванной активности в нашем исследовании не разграничивает однозначно норму и пациентов с определённым диагнозом. К тому же ЭМ для всех компонентов в той или иной степени зависит от пола пациентов и типа стимулов. Многочисленные противоречивые результаты других авторов также не дают чёткого разграничения по отдельно взятым компонентам вызванной активности мозга.

Наши результаты показывают, что при исследовании аффективных расстройств и поиске возможных маркеров для диагностики необходимо не только учитывать пол пациентов, но и использовать различные когнитивные и эмоциональные задания при записи ЭЭГ, а также рассматривать комплекс нейрофизиологических параметров.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Мнацаканян Е.В. — дизайн исследования и запись ЭЭГ, анализ и интерпретация нейрофизиологических данных, написание текста статьи, обзор нейрофизиологических публикаций по теме статьи; Крюков В.В. — набор и обследование пациентов, заполнение клинических шкал, описание пациентов; Краснов В.Н. — определение цели исследования, описание пациентов, проверка критически важного содержания, редактирование и 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: Mnatsakanina, E.V. — experimental design and EEG recording, analysis and interpretation of neurophysiological data, writing the text of the manuscript, review of publications in neurophysiology; Kryukov, V.V. — selection and examination of patients, completion of clinical scales, description of patients; Krasnov, V.N. — determination of the purpose of the study, description of patients, verification of critical content, correction and 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 выполнено в рамках Государственного задания «Разработка стационарных и динамических прогностических маркеров расстройств аффективного спектра и шизоаффективного расстройства на основе клинико-патогенетических и психопатологических исследований». Регистрационный номер 121041300179-3.

The study was carried out within the framework of the State assignment "Development of stationary and dynamic prognostic markers of affective spectrum disorders and schizoaffective disorder based on clinical, pathogenetic and psychopathological studies". Registration number 121041300179-3.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, разработанными на основании Хельсинкской декларации ВМА, и были одобрены локальным этическим комитетом при МНИИП — филиале ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России.

The study was conducted in accordance with ethical standards developed on the basis of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and was approved by the local ethics committee at the Moscow Research Institute of Psychiatry — a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology.

Об авторах / About the authors

Мнацаканян Елена Владимировна / Mnatsakanian, E.V. — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории высшей нервной деятельности человека ФГБУН ИВНД и НФ РАН. 117485, Россия, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5а. eLIBRARY.RU SPIN: 2627-4145. <https://orcid.org/0000-0003-3407-1977>. E-mail: koala2006@mail.ru

Крюков Вадим Викторович / Kryukov, V.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований МНИИП — филиала ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 8688-4159. <https://orcid.org/0000-0002-9092-0989>. E-mail: vkryukov@yandex.ru

Краснов Валерий Николаевич / Krasnov, V.N. — д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований МНИИП — филиала ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10; заведующий кафедрой психиатрии ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9644-6970. <https://orcid.org/0000-0002-5249-3316>. E-mail: valery-krasnov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1966;194:9–14.
- Angst J. On the etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. A genetic, sociologic, and clinical study. *Monogr. Gesamtgeb. Neurol. Psychiatr.* 1966;112:1–118.
- Han K.M., De Berardis D., Fornaro M., Kim Y.K. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019;91:20–27. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.022
- Liu C., Pu W., Wu G. et al. Abnormal resting-state cerebral-limbic functional connectivity in bipolar depression and unipolar depression. *BMC Neurosci.* 2019;20(1):30. DOI: 10.1186/s12868-019-0508-6
- Shao J., Dai Z., Zhu R. et al. Early identification of bipolar from unipolar depression before manic episode: Evidence from dynamic rfMRI. *Bipolar Disord.* 2019;21(8):774–784. DOI: 10.1111/bdi.12819
- Siegel-Ramsay J.E., Bertocci M.A., Wu B. et al. Distinguishing between depression in bipolar disorder and unipolar depression using magnetic resonance imaging: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2022;24(5):474–498. DOI: 10.1111/bdi.13176
- Zhang A., Qiao D., Wang Y. et al. Distinguishing between bipolar depression and unipolar depression based on the reward circuit activities and clinical characteristics: a machine learning analysis. *J. Affect. Disord.* 2023;327:46–53. DOI: 10.1016/j.jad.2023.01.080
- Jiang H., Dai Z., Lu Q., Yao Z. Magnetoencephalography resting-state spectral fingerprints distinguish bipolar depression and unipolar depression. *Bipolar Disord.* 2020;22(6):612–620. DOI: 10.1111/bdi.12871
- Feuerriegel D., Churches O., Hofmann J., Keage H.A.D. The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: A systematic review. *Clin. Neurophysiol.* 2015;126(6):1141–1158. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.09.015
- Zhong B.L., Xu Y.M., Xie W.X., Li Y. Can P300 aid in the differential diagnosis of unipolar disorder versus bipolar disorder depression? A meta-analysis of comparative studies. *J. Affect. Disord.* 2019;245:219–227. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.010
- Wada M., Kurose S., Miyazaki T. et al. The P300 event-related potential in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2019;256:234–249. DOI: 10.1016/j.jad.2019.06.010
- MacNamara A., Joyner K., Klawohn J. Event-related potential studies of emotion regulation: A review of recent progress and future directions. *Int. J. Psychophysiol.* 2022;176:73–88. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2022.03.008
- McNally R.J. Attentional bias for threat: crisis or opportunity? *Clin. Psychol. Rev.* 2019;69:4–13. DOI: 10.1016/j.cpr.2018.05.005
- Gupta R.S., Kujawa A., Vago D.R. The Neural Chronometry of Threat-Related Attentional Bias: Event-Related Potential (ERP) Evidence for Early and Late Stages of Selective Attentional Processing. *Int. J. Psychophysiol.* 2019;146:20–42. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2007.11.006
- Shindler S., Bublatzky F. Attention and emotion: An integrative review of emotional face processing as a function of attention. *Cortex.* 2020;130:362–386. DOI: 10.1016/j.cortex.2020.06.010
- Lu J., Kemmerer S.K., Riecke L., de Gelder B. Early threat perception is independent of later cognitive and behavioral control. A virtual reality-EEG-ECG study. *Cereb. Cortex.* 2023;33(13):8748–8758. DOI: 10.1093/cercor/bhad156
- Stolz C., Endres D., Mueller E.M. Threat-conditioned contexts modulate the late positive potential to faces — a mobile EEG/virtual reality study. *Psychophysiology.* 2019;56(4):e13308. DOI: 10.1111/psyp.13308
- Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Краснов В.Н. Модуляция вызванных ответов мозга на биологически и социально значимые стимулы у женщин с рекуррентной депрессией. *Доктор.Ру.* 2021;20(9):48–53. Mnatsakanian E.V., Kryukov V.V., Krasnov V.N. Modulation of evoked brain responses to biologically and socially important stimuli in women with recurrent depression. *Doctor.Ru.* 2021;20(9):48–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-48-53
- Sakaki M., Niki K., Mather M. Beyond arousal and valence: The importance of the biological versus social relevance of emotional stimuli. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2012;12:115–139. DOI: 10.3758/s13415-011-0062-x
- Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Краснов В.Н. Гендерные различия эмоциональной модуляции зрительных ответов мозга у пациентов с рекуррентной депрессией. *Доктор.Ру.* 2020;19(9):77–82. Mnatsakanian E.V., Kryukov V.V., Krasnov V.N. Gender-related differences in emotional modulation of visual brain responses in patients with recurrent depression. *Doctor.Ru.* 2020;19(9):77–82. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-77-82
- Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Жаркова А.С., Краснов В.Н. Различия модуляции ответов мозга на эмоциональные стимулы у мужчин и женщин при биполярной депрессии. *Доктор.Ру.* 2022;21(8):72–77. Mnatsakanian E.V., Kryukov V.V., Zharkova A.S., Krasnov V.N. Differences in modulation of brain responses to emotional stimuli in men and women with bipolar depression. *Doctor.Ru.* 2022;21(8):72–77. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-8-72-77
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67:361–370.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 1967;6(4):278–296. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x
- Hamilton M. Standardized assessment and recording of depressive symptoms. *Psychiatr. Neural Neurochi.* 1969;72:201–205.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 1959;32(1):50–52. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Bedwell J.S., Spencer C.C., Chan C.C. et al. The P1 visual-evoked potential, red light, and transdiagnostic psychiatric symptoms. *Brain Res.* 2018;1687:144–154. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.002
- Hinojosa J.A., Mercado F., Carretie L. N170 sensitivity to facial expression: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;55:498–509. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.06.002
- Yang Y.F., Brunet-Gouet E., Burca M. et al. Brain processes while struggling with evidence accumulation during facial emotion recognition: an ERP study. *Front. Hum. Neurosci.* 2020;14:340. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00340
- Barry R.J., Steiner G.Z., De Blasio F.M. et al. Components in the P300: don't forget the Novelty P3! *Psychophysiology.* 2020;57(7):e13371. DOI: 10.1111/psyp.13371
- Hajcak G., Foti D. Significance?... Significance! Empirical, methodological, and theoretical connections between the late positive potential and P300 as neural responses to stimulus significance: an integrative review. *Psychophysiology.* 2020;57(5):e13570. DOI: 10.1111/psyp.13570

Поступила / Received: 23.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 29.09.2023

Выявление аффективных нарушений в период установления диагноза «рассеянный склероз»

Н.В. Зарубина

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, г. Ярославль

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эмоциональные нарушения и способы реагирования на стресс у больных рассеянным склерозом (РС) на диагностическом этапе.

Дизайн: сравнительное проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 30 больных РС, которые не получали препараты, изменяющие течение заболевания. Возраст пациентов — 34 ± 9 лет, оценка по расширенной шкале инвалидизации Дж. Куртцке — $1,7 \pm 1,3$ балла.

Применялись шкала депрессии А. Бека и шкала самооценки депрессии НИИ им. В.М. Бехтерева, шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга — Ю.Л. Ханина, шкала астенического состояния Л.Д. Малковой, методика для психологической диагностики копинг-механизмов Э. Хейма, опросник «Способы совладания со стрессом».

Результаты. Больные РС были распределены на группы с симптомами и без симптомов депрессии ($n = 18$ и $n = 12$ соответственно).

В группе с депрессией статистически значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировались астенические проявления и тревожные расстройства, выражение эмоциональных реакций в виде «эмоциональной разрядки» с фиксацией на негативных проявлениях. Для сокращения стрессовых воздействий пациенты выбирали «поведенческий уход от проблемы».

Заключение. Выявленные аффективные нарушения ухудшают общее состояние больных РС, снижают уровень устойчивости к стрессу и способность к социальной адаптации, ведут к усложнению симптоматики и возможному прогрессированию болезни.

Ключевые слова: рассеянный склероз, депрессия, тревога, копинг-механизмы, способы совладания со стрессом.

Для цитирования: Зарубина Н.В. Выявление аффективных нарушений в период установления диагноза «рассеянный склероз». Доктор.Ру. 2023;22(6):35–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-35-39

Identification of Affective Disorders During the Diagnosis of Multiple Sclerosis

Zarubina N.V.

Yaroslavl State Medical University; 5 Revolutionary Str., Yaroslavl, Russian Federation 150000

ABSTRACT

Aim: To study emotional disorders and response to stress in patients with multiple sclerosis (MS) at the diagnostic stage.

Design: Comparative prospective study.

Materials and methods. We examined 30 MS patients who were not taking any disease-modifying drugs. The age of patients was 34 ± 9 years; Kurtzke Expanded Disability Status Scale: 1.7 ± 1.3 points.

Beck Self-Rating Depression Inventory and V. M. Bekhterev Self-Rating Depression Inventory, State-Trait Anxiety Inventory, Asthenic State Scale, Psychological Diagnostics of Coping Mechanisms, Coping Strategies questionnaire, were used.

Results. MS patients were divided into groups depending on the presence/absence of symptoms of depression ($n = 18$ and $n = 12$).

The patients with depression had statistically higher ($p < 0.05$) number of asthenic manifestations and anxiety disorders, emotional releases with fixation on negative events. In order to reduce stress, patients chose to avoid the problem.

Conclusion. Identified emotional disorders aggravate the overall condition of MS patients, reduce stress tolerance and ability to social adaptation; they lead to more complex symptoms and possible disease progression.

Keywords: multiple sclerosis, depression, anxiety, coping mechanisms, ways of coping with stress.

For citation: Zarubina N.V. Identification of affective disorders during the diagnosis of multiple sclerosis. Doctor.Ru. 2023;22(6):35–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-35-39

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является хроническим демиелинизирующим заболеванием, в основе которого лежат аутоиммунные и нейродегенеративные процессы, приводящие к множественному очаговому и диффузному поражению ЦНС [1–4].

Первые симптомы РС носят непостоянный характер и неспецифичны: пациенты предъявляют жалобы на выпадение полей зрения, двоение в глазах, нарушение походки, повышенную утомляемость, а также снижение чувствительности в конечностях. С момента появления первых симптомов до возникновения устойчивых неврологических нарушений проходит несколько лет. Больные в первую очередь обраща-

ются за помощью к врачам соматической практики и только потом к врачам-неврологам. Диагноз РС устанавливается согласно критериям В.И. Макдональда (2010, 2017) и требует тщательной дифференциальной диагностики с другими демиелинизирующими и системными заболеваниями [2, 5].

В период, когда пациент находится в ожидании установления диагноза, на первое место по степени выраженности и значимости для него выходят неврологические нарушения, тогда как проявления тревоги, колебания настроения, общая слабость, усталость, снижение трудоспособности и раздражительность, снижение массы тела, головные боли, нарушения сна уходят на второй план [6–10].

✉ Зарубина Наталья Владимировна / Zarubina, N.V. — E-mail: ntshzarubina@rambler.ru



Более углубленное психологическое исследование уже на начальном этапе выявляет у 60–80% больных РС тревожные и у 63% — депрессивные нарушения, при этом в 35% случаев регистрируются проявления агрессивного поведения [11, 12]. Сочетание данных видов эмоциональных нарушений у больных РС приводит к выраженной дезадаптации личности и снижению качества жизни больных [13], в то время как при наличии одного вида эмоциональных нарушений личностных дефектов такого рода не отмечается [14]. Считается, что симптомы депрессии наблюдаются у больных РС как реакция на инвалидизирующее заболевание или как проявление очагового поражения головного мозга [3, 11, 15]. Существуют также данные, свидетельствующие о возможности прямой связи между возникновением или обострением РС и психологической травмой или стрессом [16–20].

Целью исследования было изучение эмоциональных нарушений и способов реагирования на стресс у больных рассеянным склерозом на диагностическом этапе.

Работа проведена на базе кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 30 больных РС, которые не получали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). На момент обследования возраст пациентов составлял от 15 до 45 лет (в среднем 34 ± 9 лет), средняя оценка по расширенной шкале инвалидизации Дж. Куртцке (англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS) — $1,7 \pm 1,3$ балла, средняя длительность заболевания — 7 ± 5 лет. Перед включением в исследование все больные подписывали информированное согласие на участие.

Набор пациентов происходил с учетом *критериев включения*: достоверного диагноза РС по критериям В.И. Макдональда (2010, 2017); готовности больного к сотрудничеству и способности выполнять задачи в рамках исследования. *Критериями исключения* были: отказ в дальнейшем принимать назначенные ПИТРС; прием антидепрессантов на протяжении последних 6 месяцев (на момент опроса).

Изучение эмоциональной сферы проведено методами экспериментально-психологической диагностики. Для выявления депрессии применялись шкала депрессии А. Бека и шкала самооценки депрессии, разработанная в НИИ им. В.М. Бехтерева [21, 22]. Диагноз депрессивного расстройства устанавливался врачом-психиатром в соответствии с критериями МКБ-10, клинические симптомы соответствовали выставленным диагнозам с шифрами F32, F33, F34, F43.

Обследование включало анкетирование по шкале оценки уровня реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера — Ю.Л. Ханина, шкале астенического состояния (ШАС), созданной Л.Д. Малковой и адаптированной Т.Г. Чертовой на основе Миннесотского многоаспектного личностного опросника (англ. Minnesota Multiphasic Personality Inventory). Совладающее поведение исследовано с помощью методики для психологической диагностики копинг-механизмов Э. Хейма и опросника «Способы совладания со стрессом» (англ. Coping Orientation to Problems Experienced Inventory, COPE), созданного на основе опросника «Способы совладающего поведения» (англ. Ways of Coping Questionnaire) и предложенного в качестве модели саморегуляции поведения [18, 23–25].

Сравнение по количественным признакам выполнено с применением U-критерия Манна — Уитни. Направление

и теснота корреляции между двумя количественными показателями с распределением, отличным от нормального, оценены с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия средних абсолютных и относительных величин, коэффициентов ассоциации считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У участников исследования диагностировался ремитирующий РС (РРС). В процессе изучения эмоционального состояния были выделены две группы пациентов — с симптомами и без симптомов депрессии.

Больные РС без депрессии (*группа РРС*) составили 40,0% ($n = 12$), из них мужчин было 41,7% ($n = 5$), женщин — 58,3% ($n = 7$). Средний возраст при установлении диагноза пришелся на 32 ± 10 лет, возраст появления первых клинических симптомов — на 26 ± 10 лет. Уровень инвалидизации по EDSS в данной группе оценивался в среднем в $1,4 \pm 0,9$ балла.

Пациенты с РС и депрессивными нарушениями (*группа РРСД*) составили 60,0% ($n = 18$), мужчины и женщины были представлены в равном количестве — по 9 человек. Средний возраст установления диагноза пришелся на 35 ± 10 лет, первые неврологические нарушения отмечались к возрасту 32 ± 10 лет. Уровень инвалидизации по EDSS на момент постановки диагноза составлял $1,9 \pm 1,6$ балла.

У пациентов группы РРСД регистрировались состояния от расстройств адаптации (МКБ-10: F43.2) в 16,7% случаев ($n = 3$) до аффективных нарушений в виде депрессивных эпизодов (77,8%; $n = 14$) и рекуррентной депрессии (5,6%; $n = 1$) в рамках диагностической рубрики МКБ-10 F3 «Расстройства настроения (аффективные расстройства)». Степень тяжести депрессий находилась в диапазоне от легкой (33,3%; $n = 6$) до умеренной (66,7%; $n = 12$). Начальные проявления депрессии включали в себя *эмоциональные нарушения* в виде сниженного фона или колебания настроения, раздражительности и *вегетативную неустойчивость*, проявлявшуюся общей слабостью, усталостью, головными болями, нарушением сна с тревожными колебаниями и снижением массы тела. Несмотря на выраженность эмоциональных нарушений, пациенты практически не придавали значения данным проявлениям.

Тестирование пациентов группы РРСД по *шкале самооценки депрессии* показало, что на начальном этапе заболевания такие больные не идентифицируют свое эмоциональное состояние с депрессивным расстройством (средний результат — 39 ± 10 баллов, что соответствует отсутствию депрессии), но в то же время испытуемые связывали появление первых неврологических симптомов со стрессом, перенесенным ими в диапазоне предшествующих 6 месяцев ($r_s = 0,53$).

По данным сравнительного анализа выделенных групп, пациенты с депрессией были несколько старше больных РС без депрессии: 35,33 и 31,92 года соответственно. Первые симптомы болезни у них возникали к 30 годам (средний показатель составил 31,83 года против 25,8 года в группе РРС), что приближено к кризисному возрастному периоду, когда человек чаще надеется только на себя и начинает подводить первые итоги, оценивая свои достижения и неудачи и сравнивая себя со сверстниками [14].

При проведении диагностики астенических нарушений по ШАС у пациентов исследуемых групп выявлены симптомы повышенной утомляемости. Отмечено, что в группе РРСД больные чаще предъявляли жалобы на повышенную утомляемость и усталость. Получены статистически значимые ($p < 0,05$) различия групп РРСД и РРС по степени

выраженности астенических проявлений уже на этапе установления диагноза. Уровень астении у больных РС с депрессией определялся клинически подтвержденными легкими (слабыми) астеническими проявлениями (рис. 1).

Оценка тревожности по тесту Спилберга — Ханина выявила статистически значимую ($p < 0,05$) разницу в реагировании на болезнь у больных двух групп. Высокая личностная тревожность (47,44 балла), а также повышение ситуативной тревожности (47,83 балла, $p < 0,05$) в группе РРСД отражают реакцию личности на болезнь и готовность к формированию тревожно-депрессивных состояний (см. рис. 1). Установлена умеренная положительная корреляция между личностной тревожностью и прогрессирующим течением заболевания. Такие больные эмоционально напряжены, испытывают ощущение непонятной угрозы, неуверенность в себе, прослеживается направленность страхов в будущее.

Остаются недостаточно исследованными способы реагирования больных РС на стрессовые ситуации и формирование копинг-стратегий. Тест Э. Хейма помогает выявить способы реагирования в когнитивной, эмоциональной и поведенческой сферах психической деятельности, определить копинг-механизмы.

С применением методики Э. Хейма у больных РС с депрессией установлено статистически значимое ($p < 0,05$) сниже-

ние эмоционального уровня. Такие пациенты чаще прибегают к использованию относительно адаптивных и неадаптивных стратегий поведения, проявляющихся в виде «эмоциональной разрядки», или к передаче ответственности за принятие решений в трудных ситуациях другим лицам из-за невозможности справиться со стрессом, что говорит о снижении адаптационных механизмов (рис. 2).

Уровни продуктивных и непродуктивных копинг-стратегий исследованы у больных РС с депрессией и без депрессии с помощью опросника COPE. В группе РРСД выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) изменения в разделе копинга «Концентрация на эмоциях», где больные фиксируются на негативных проявлениях и эмоциях, воспоминания связаны с возложением вины на себя или на окружающих. Кроме того, больные РС с депрессией статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от больных без депрессии в части выбора стратегии поведенческого ухода от проблемы, которая выражается в отказе от планов и действий, чтобы избежать стрессового воздействия. Следование такой стратегии приводит к снижению удовлетворенности и ограничительному поведению (рис. 3).

Рис. 1. Больные рассеянным склерозом в период установления диагноза, баллы.

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые отличия от группы без депрессии: $p < 0,05$

Fig. 1. Patients with multiple sclerosis at diagnostic stage, points.

Note. Asterisk (*) marks statistically significant differences from depression-free group: $p < 0.05$

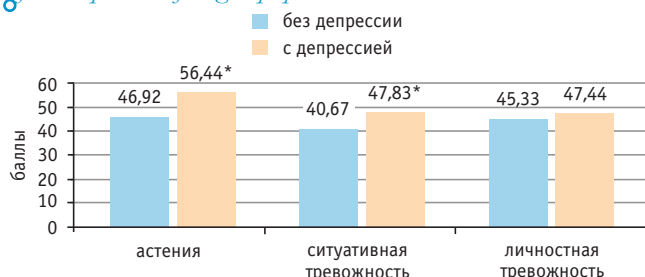


Рис. 2. Копинг-механизмы у больных рассеянным склерозом, баллы

Примечание. Знаком (*) отмечено статистически значимое отличие от группы без депрессии: $p < 0,05$

Fig. 2. Coping mechanisms in patients with multiple sclerosis.

Note. Asterisk (*) marks statistically significant differences from depression-free group: $p < 0.05$

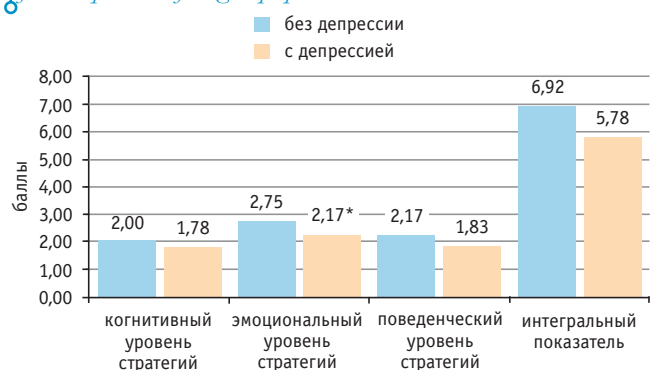
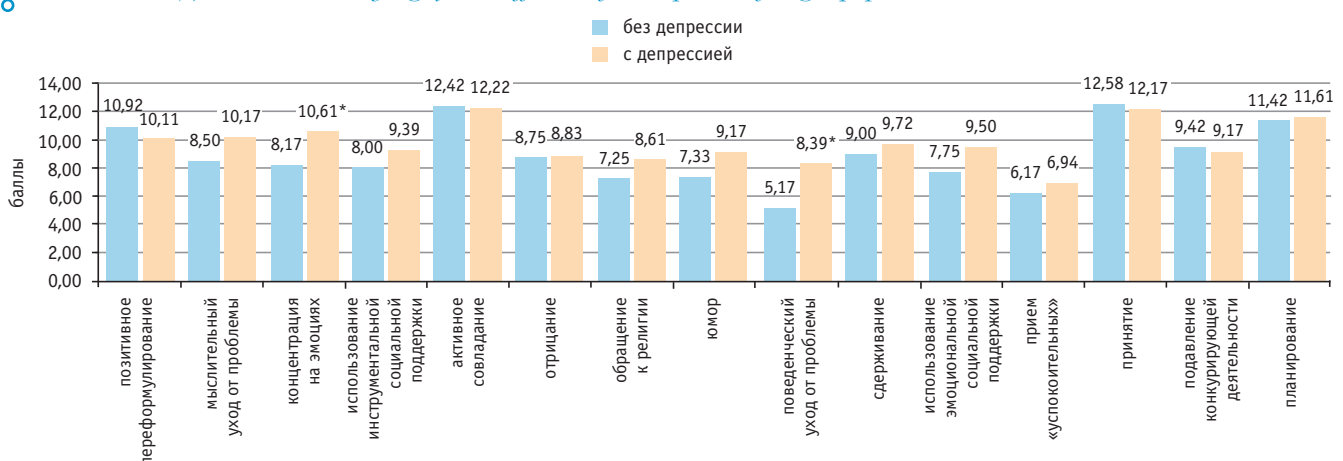


Рис. 3. Данные опросника «Способы совладания со стрессом» у больных рассеянным склерозом.

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые отличия от группы без депрессии: $p < 0,05$

Fig. 3. Data from the Coping Strategies questionnaire completed by patients with multiple sclerosis.

Note. Asterisk (*) marks statistically significant differences from depression-free group: $p < 0.05$



ОБСУЖДЕНИЕ

Аффективные нарушения у больных РС появляются задолго до обращения к врачу-психиатру. На этапе установления диагноза отсутствует связь выявленных депрессивных нарушений с депрессией в анамнезе, что не подтверждает затяжного характера депрессивного расстройства. Аффект чаще носит смешанный характер с доминированием тревоги. У пациентов выявляется высокая личностная тревожность, отмечена связь заболевания с предшествующим стрессом.

Существует мнение, что усталость не связана с выраженностью неврологического дефицита, но влечет за собой значительное снижение работоспособности больных РС и часто является причиной депрессии [10, 26]. В то же время разделить влияние депрессии и хронической утомляемости практически невозможно, из-за того что, при разных причинах, у них имеются общие клинические проявления [27, 28].

Больные РС, имеющие аффективные проявления, уже на ранних этапах заболевания чаще используют относитель-

но адаптивные и неадаптивные стратегии поведения [5], фиксируются на негативных эмоциях и переживаниях, используют ограничительные формы поведения из-за невозможности справиться со стрессом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные аффективные нарушения заметно ухудшают общее состояние больных рассеянным склерозом (РС), снижают уровень их устойчивости к стрессу и способность к социальной адаптации, способствуют усложнению симптоматики и возможному прогрессированию болезни.

Наличие аффективных нарушений, а также сложность их выявления в силу маскирования неврологическими симптомами обуславливают необходимость нейropsychологической диагностики эмоциональной сферы и консультации, динамического наблюдения, проведения персонализированной терапии врачом-психиатром уже на этапе постановки диагноза демиелинизирующего заболевания.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The author declares no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

The clinical study was approved by the Local ethics committee of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

Об авторе / About the author

Зарубина Наталья Владимировна / Zarubina, N.V. — к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 1828-1858. <https://orcid.org/0000-0001-6000-8715>. E-mail: ntshzarubina@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: Научно-практическое руководство в 2 томах. Т. 2. М.: изд-во РООИ «Здоровье человека»; 2020. 572 с. Gusev E.I., Boyko A.N. Multiple sclerosis. Academic and research guidance, in 2 volumes. V. 2. M.: Human Health Publishing House; 2020. 572 p. (in Russian)
2. Дамулин И.В., Голубева В.В., Волинец Е.И. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия с вовлечением в процесс центральной нервной системы. Неврологический журнал. 2001;6(1):36–42. Damulin I.V., Golubeva V.V., Volinets E.I. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with CNS involvement. Neurological Journal. 2001;6(1):36–42. (in Russian)
3. Завалишин И.А., Спирин Н.Н., Бойко А.Н., Никитин С.С. Хронические нейроинфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 560 с. Zavalishin I.A., Spirin N.N., Boyko A.N., Nikitin S.S. Chronic neuroinfections. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 560 p. (in Russian)
4. Пантюк И.В., Буко Н.С., Венглинская Т.В. Биологические и психологические факторы, влияющие на реабилитационный потенциал больных рассеянным склерозом. В кн.: Лихачев С.А., ред. Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии. Минск: Геопринт; 2008. Вып. 10: 185–95. Pantyuk I.V., Buko N.S., Venglinskaya T.V. Biological and psychological factors affecting rehabilitation potential of patients with multiple sclerosis. In: S.A. Likhachev (ed.). Current problems of neurology and neurosurgery. Minsk: Geoprint; 2008. 10: 185–95. (in Russian)
5. Переседова А.В., Завалишин И.А. Компенсаторные механизмы при рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(2):17–22. Peresedova A.V., Zavalishin I.A. Coping mechanisms in multiple sclerosis. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;113(2):17–22. (in Russian)
6. Стулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство; 2003. 432 с. Smulevich A.B. Depressions in somatic and mental disorders. Moscow: Medical Information Agency; 2003. 432 p. (in Russian)
7. Лукина Е.В., Кузнецова Д.Е. Оценка уровня тревожности и депрессии у больных рассеянным склерозом. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):484–8. Lukina E.V., Kuznetsova D.E. Assessment of anxiety and depression levels in patients with multiple sclerosis. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012;8(2):484–8. (in Russian)
8. Шмидт Т.Е. Рекомендации Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза и Европейской академии неврологии (ECTRIMS/EAN) по лечению пациентов с рассеянным склерозом. X. Montalban, R. Gold, A. Thompson et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Europ. J. Neurol., 2018, v. 25, p. 215–237. Неврологический журнал. 2018;2:102–4. Schmidt T.E. Guidelines from the European Committee for Research and Treatment of Multiple Sclerosis and the European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN) for the treatment of patients with multiple sclerosis. X. Montalban, R. Gold, A. Thompson et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Europ. J. Neurol., 2018, v. 25, p. 215–237. Neurological Journal. 2018;2:102–4. (in Russian). DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-2-102-104
9. Clark L., Chamberlain S.R., Sahakian B.J. Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment. Annu. Rev. Neurosci. 2009;32:57–74. DOI: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125618

10. Van Duyse A., Mariman A., Poppe C., Michiels W. et al. Chronic fatigue syndrome in the psychiatric practice. *Acta Neuropsychiatr.* 2002;14(3):127–33. DOI: 10.1034/j.1601-5215.2002.140306.x
11. Алексеев Е.В., Сысоева О.С., Смагина И.В., Федянин С.А. Изменения психологического статуса у больных рассеянным склерозом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2008;7(5-1):11–3. Alekseenko E.V., Sysoeva O.S., Smagina I.V., Fedyanin S.A. Psychological status measurements in patients with multiple sclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2008;7(5-1):11–3. DOI: 10.20538/1682-0363-2008-5-1-11-12
12. Малыгин В.Л., Бойко А.Н., Коновалова О.Е., Пахтусова Е.Е. и др. Особенности тревожных и депрессивных расстройств у больных рассеянным склерозом на различных этапах болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(2-2):58–63. Malygin V.L., Boyko A.N., Konovalova O.E., Pakhtusova E.E., et al. Anxiety and depressive disorders in patients with multiple sclerosis at various stages of the disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(2-2):58–63. DOI: 10.17116/jnevro20191192258
13. Schmidt S., Jöstingmeyer P. Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;35:262–9. DOI: 10.1016/j.msard.2019.07.029
14. Резникова Т.Н., Селиверстова Н.А., Никифорова И.Г., Ароев Р.А. Психологические варианты эмоциональных нарушений у больных рассеянным склерозом. *Вестник психотерапии.* 2012;41(46):99–109. Reznikova T.N., Seliverstova N.A., Nikiforova I.G., Aroev R.A. Psychological variants of emotional disorders in patients with multiple sclerosis. *Bulletin of Psychotherapy.* 2012;41(46):99–109. (in Russian)
15. Mohr D.C., Hart S.L., Fonareva I., Tasch E.S. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult. Scler.* 2006;12(2):204–8. DOI: 10.1191/135248506ms1265oa
16. Бобров А.С., Магонова Е.Г. Связанная со стрессом депрессия в амбулаторной психиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(7):9–15. Bobrov A.S., Magonova E.G. Stress-associated depression in outpatient psychiatry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(7):9–15. (in Russian) URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/7/downloads/ru/031997-7298201072> (дата обращения — 01.03.2023).
17. Головкин В.И. Клиническая картина и лечение ремиттирующего рассеянного склероза. В кн.: Головкин В.И., Калинина Н.М., ред. Иммуноопосредованный ремиттирующий рассеянный склероз. СПб.: Роза мира; 2003: 28–34. Golovkin V.I. Clinical presentation and management of remitting multiple sclerosis. In: Golovkin V.I., Kalinina N.M. (ed.). *Immune-mediated remitting multiple sclerosis.* St. Petersburg: Roza mira; 2003: 28–34. (in Russian)
18. Гордеева Т.О., Осин Е.Н., Рассказова Е.И., Сычев О.А. и др. Диагностика копинг-стратегий: адаптация опросника COPE. В кн.: Крюкова Т.Л., Сапоровская М.В., Хазова С.А., ред. Психология стресса и совладающего поведения в современном российском обществе: Материалы II Международной научно-практической конференции. Кострома: изд-во КГУ им. Н.А. Некрасова; 2010. Т. 2: 195–7. Gordeeva T.O., Osin E.N., Rasskazova E.I., Sychev O.A., et al. Diagnostics of coping strategies: COPE questionnaire adaptation. In: Krukova T.L., Saporovskaya M.V., Khazova S.A. (ed.). *Psychology of stress and coping in modern Russian society: Materials of the II International Scientific and Practical Conference.* Kostroma: Publishing House of N.A. Nekrasov Kostroma State University; 2010. Т. 2: 195–7. (in Russian)
19. Alsaadi T., Hammasi K.E., Shahrour T.M., Shakra M. et al. Depression and anxiety as determinants of health-related quality of life in patients with multiple sclerosis — United Arab Emirates. *Neurol. Int.* 2017;9(4):7343. DOI: 10.4081/ni.2017.7343
20. Zorzon M., de Masi R., Nasuelli D., Ukmar M. et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J. Neurol.* 2001;248(5):416–21. DOI: 10.1007/s004150170184
21. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2012;112(11-2):3–10. Krasnov V.N. Problems of modern diagnostics of depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issue.* 2012;112(11-2):3–10. (in Russian)
22. Hasselmann H., Bellmann-Strobl J., Ricken R., Oberwahrenbrock T. et al. Characterizing the phenotype of multiple sclerosis-associated depression in comparison with idiopathic major depression. *Mult. Scler.* 2016;22(11):1476–84. DOI: 10.1177/1352458515622826
23. Зарубина Н.В., Спиринов Н.Н. Особенности копинг-стратегий больных рассеянным склерозом с депрессией. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2020;25(1):31–5. Zarubina N.V., Spirin N.N. Coping strategies in patients with multiple sclerosis and depression. *Vestnik Ivanovskoy Medicinskoy Akademii.* 2020;25(1):31–5. (in Russian)
24. Рассказова Е.И., Гордеева Т.О. Копинг-стратегии в структуре личностного потенциала. В кн.: Леонтьев Д.А., ред. Личностный потенциал: структура и диагностика. М.: Смысл; 2011: 267–99. Rasskazova E.I., Gordeeva T.O.; Leontiev D.A. (ed.). *Personal potential: structure and diagnostics.* Moscow: Smysl; 2011: 267–99. (in Russian)
25. Lazarus R., Folkman S. Ways of Coping Questionnaire. 1988. URL: <https://psytests.org/coping/lazarus.html> (дата обращения — 01.03.2023).
26. Акинцева Ю.В., Трушников Т.Н., Байдина Т.В. Влияние синдрома усталости на качество жизни больных рассеянным склерозом. *Неврологический вестник.* 2010;XLII(1):132–3. Akintseva Yu.V., Trushnikova T.N., Baydina T.V. Effect of fatigue syndrome on the quality of life of patients with multiple sclerosis. *Neurology Bulletin.* 2010;XLII(1):132–3. (in Russian)
27. Carta M.G., Paribello P., Anastasia A., De Berardis D. et al. Pharmacological management of depression in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018;19(14):1533–40. DOI: 10.1080/14656566.2018.1516207
28. Feinstein A., Feinstein K. Depression associated with multiple sclerosis. Looking beyond diagnosis to symptom expression. *J. Affect. Disord.* 2001;66(2–3):193–8. DOI: 10.1016/s0165-0327(00)00298-6

Поступила / Received: 19.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 06.03.2023



Психосоциальная терапия в психиатрии и новые формы сотрудничества с пациентами

Н.Д. Семёнова

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть новые подходы к психосоциальной терапии в психиатрии и к взаимодействию с пациентами.

Основные положения. В обзоре описывается направление исследований в психиатрии и клинической психологии, связанное с новыми формами сотрудничества с пациентами — теми, кто получает психиатрическую помощь. Среди основ данного направления — концепция личностно-социального восстановления, подход в психосоциальной терапии «Открытый диалог». Лидеры движения — пациенты, а также клиницисты, привлекающие больных к исследованию в качестве коллег.

Заключение. Новые формы сотрудничества с пациентами — теми, кто получает психиатрическую помощь, привлечение их к реальному участию в исследованиях именно в качестве коллег суть основа установления доверия и терапевтического альянса для разработки и выбора диагностических и терапевтических методов. Расширение сферы сотрудничества с больными прямым или косвенным образом расширяет и возможности психосоциальных вмешательств и психосоциальной поддержки и содействует профилактике заболеваний и охране психического здоровья.

Ключевые слова: опыт переживания психического заболевания, выздоровление и личностно-социальное восстановление, «Открытый диалог», сотрудничество с пациентом как с экспертом.

Для цитирования: Семёнова Н.Д. Психосоциальная терапия в психиатрии и новые формы сотрудничества с пациентами. Доктор.Ру. 2023;22(6):40–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-40-43



Psychosocial Therapy in Psychiatry and New Forms of Cooperation with Patients

N.D. Semenova

Moscow Research Institute of Psychiatry — a branch of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 3 Poteshnaya Str., build. 10, Moscow, Russian Federation 107076

ABSTRACT

Aim: To consider new approaches to psychosocial therapy in psychiatry and cooperation with patients.

Key points. The review describes a new direction of research in psychiatry and clinical psychology associated with new forms of collaboration with patients — those receiving mental health care. Among the foundations of this direction are the concept of personal and social recovery and the “Open Dialogue” approach to psychosocial therapy. The movement's leaders are patients and clinicians who involve patients in research as colleagues.

Conclusion. New forms of collaboration with patients — those receiving mental health care, involving them in actual participation in research as colleagues are the basis for establishing trust and therapeutic alliance for developing and selecting diagnostic and therapeutic methods. Expanding the scope of collaboration with patients directly or indirectly increases the availability of psychosocial interventions and psychosocial support and promotes disease prevention and mental health care.

Keywords: experience of mental illness, recovery, personal and social restoration, “Open dialogue”, cooperation with the patient as an expert.

For citation: Semenova N.D. Psychosocial therapy in psychiatry and new forms of cooperation with patients. Doctor.Ru. 2023;22(6):40–43. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-40-43

В данном обзоре рассмотрено одно из активно развивающихся в последние годы направлений исследований в психиатрии и клинической психологии. Оно связано с новыми формами сотрудничества с пациентами — теми, кто получает психиатрическую помощь.

До недавнего времени сотрудничество с больными, равно как и изучение их внутреннего мира и переживаний, в психиатрии и клинической психологии было несколько ограниченным из-за сложности наблюдения за внутренним миром человека и включения его в причинно-следственные связи данных доказательной медицины. По мнению М. Мерло-Понти, философа-феноменолога, субъективность представляет собою некий «изъян в великом бриллианте мира», «непокорный объяснительный вброс», заложенный в каждом человеке [1].

Вместе с тем попытки изучить внутренний мир и переживания пациентов предпринимали ученые, предпочитающие качественные методы исследования и анализа данных. Среди них были и попытки интенсивно сотрудничать с пациентами в ходе изучения их, пациентов, опыта. В настоящее время начинается целый ряд такого рода масштабных работ, проводимых на основе богатой феноменологической традиции (К. Ясперс, Гейдельбергская школа) [2–4]. Так, в недавних номерах высокорейтинговых психиатрических журналов World Psychiatry и The Lancet Psychiatry приведены статьи, освещающие именно данное направление. В ключевых статьях этих журналов подчеркивается важность разностороннего и углубленного изучения субъективного, живого опыта больного и для психиатрии, и для клинической психологии [2, 3].

✉ Семёнова Наталья Дмитриевна / Semenova, N.D. — E-mail: niyami2020@gmail.com

КОНЦЕПЦИЯ ЛИЧНОСТНО-СОЦИАЛЬНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ В ПСИХИАТРИИ И КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ПАЦИЕНТОВ

Концепцию личностно-социального восстановления (Recovery) в психиатрии по революционному влиянию многие сравнивают с деинституционализацией. Она широко обсуждалась и обсуждается в научных и клинических кругах. Сопоставляются и противопоставляются две основные позиции, или модели. Согласно одной из них, выздоровление — это результат, который следует оценивать с помощью объективных внешних критериев (например, по динамике показателей Positive and Negative Syndrome Scale), согласно другой, выздоровление рассматривается как процесс и напрямую связывается с индивидуальным опытом. В таком случае ведущая роль отводится субъективному, живому опыту больного — того, кто получает помощь.

Традиционно выздоровление как результат есть снижение уровней объективных маркеров болезни, и биомедицинская модель (в рамках которой выздоровление рассматривается) невольно «подталкивает» страдающих к тому, чтобы включить свою идентичность в диагноз и соответствующим образом существовать — уже исключительно в роли пациентов. Традиционные системы (которые в настоящее время противопоставляются новым формам помощи и сотрудничества) содержали множество ятрогенных (ятрогенизирующих) моментов, и цели терапии формулировались преимущественно негативно: нет симптомов, нет нарушений, нет дисфункций и т. д. Однако цели можно ставить позитивно: есть уверенность, есть ощущение самоценности, есть больше смысла.

Именно так ставятся цели W.A. Anthony [5], создателем концепции Recovery, и его последователями [6]. Эти специалисты пытались донести до психиатрического сообщества принципиальную позицию пациентов, что объективные внешние критерии не совсем коррелируют с их субъективным ощущением улучшения, не отражают собственно процесс овладения навыками и переопределения самооощущения. Данный процесс для больных гораздо более значим, и, кроме того, он имеет нелинейный характер.

В русле подхода, противостоящего традиционному, разрабатывались концептуальные модели выздоровления через анализ текстов — рассказов, самоотчетов, исповедей. Здесь использовалась методология качественного анализа с привлечением соответствующих методик: тематического контент-анализа, интерпретативного феноменологического анализа, анализа дискурса, нарратив-анализа, контент-анализа, Q-методологии и др. [7, 8]. Концепция личностно-социального восстановления, методологически оформленная, оказала влияние и на службы помощи пациентам, которые соответствующим образом переориентировались, и на научные исследования, примеров которых множество [8–10].

Для оценки личностно-социального восстановления разрабатываются и используются специальные инструменты. Среди них — Опросник процесса выздоровления (The Questionnaire about the Process of Recovery), созданный совместно пациентами (теми, для которых болезнь суть личный опыт) и клиницистами (теми, для которых болезнь — объект изучения и воздействия) [11]. Данный опросник, как и подобный ему Recovering Quality of Life [7], также разработанный совместно с пользователями, составлялись с опорой на Дельфи-подход, доказательный метод развития консенсуса [12]. Один из вариантов Дельфи-подхода применяется и в нашей работе о критериях оценки мотивации больных с учетом позиций их самих и клиницистов [13].

ДВИЖЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПСИХИАТРИЧЕСКУЮ ПОМОЩЬ

Сторонники новых форм сотрудничества с больными выступили за включение личностно-социального восстановления в цели традиционного клинического выздоровления. Такой подход предполагал и открытые взаимодополняющие диалоги врачей и пациентов, когда выдвигаются разные точки зрения, но при этом выдерживается некое диалектическое единство. Девиз больных при этом звучал так: «Ни одного решения о нас — без нас!» [14].

Сопоставление старого и нового отражено в известной работе M. Slade [15] в виде сравнения номотетического и идеографического подходов. Доминировавший долгое время в психиатрии номотетический подход, основанный на объективных явлениях, которые можно наблюдать, измерять и обобщать, сменился подходом иным. Акцент на личностно-социальном восстановлении и развитие новых форм сотрудничества с пациентами способствовали переходу исследователей к идеографическому подходу, при котором рассматриваются отдельные истории выздоровления и преодоления болезни и предлагается иной вид «доказательности», не сводящийся к наблюдаемому и измеряемому, не поддающийся обобщению [4, 14, 15].

В разных странах мира появились свои ключевые участники этого процесса: лидеры движения больных, получающих психиатрическую помощь, сами когда-то бывшие такими пациентами, чьи биографии стали для всех остальных ролевыми моделями [14, 16, 17]. В США таким человеком является психолог P.E. Deegan [17], известная и как создатель веб-приложения для поддержки совместного принятия решений, например в психофармакологической отрасли. В стране ее называют не иначе как «национальным представителем движения» тех, кто нуждается в помощи и поддержке со стороны психиатрических служб.

«ОТКРЫТЫЙ ДИАЛОГ» КАК НОВАЯ ФОРМА ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ

Яркий пример ориентации на личностно-социальное восстановление при лечении психически больных и на новые формы сотрудничества — подход, за которым закрепилось название «Открытый диалог» [18]. Он распространен во всем мире, и наиболее интересные, на наш взгляд, варианты — это проект «Парашют» в США [19] и проект, курируемый известным психиатром J. van Os, в Голландии [4]. Предпосылкой к появлению такого рода форм помощи явилась неудовлетворенность и пациентов, и врачей традиционной биологически ориентированной психиатрией, психофармакологическими методами лечения [14]. Известно, например, что продолжительность жизни больных шизофренией на 25–30 лет меньше, чем у здоровых лиц, и ключевыми причинами являются сердечно-сосудистая патология, дислипидемия и др. как издержки применения психофармакологических методов лечения, результат побочного действия длительного приема лекарств [14, 20].

Научные основания подхода «Открытый диалог» во многом взяты из психологии преодоления стресса. Подход конкретизируется в виде набора ключевых положений и принципов. Особо выделим два конструкта, составивших ориентировочную основу действий создателей подхода, психиатров из Финляндии [18]. Первый конструкт — толерантность к неопределенности. Понятие введено Эльзой Френкель-Брунsvик в 1948–1949 гг. [21] и определяется как особое, толерантное отношение к динамически меняющейся,

вероятностной и противоречивой стимуляции. Нетерпимость к неопределенности (интолерантность) описывается как тенденция принимать решения по типу «черное/белое», торопиться быстро все прояснить, игнорируя сложные реалии и отвергая в этом стремлении к ясности потребности других людей — пациентов и их родственников. Один из принципов подхода «Открытый диалог» звучит так: «Будьте толерантны к неопределенности, не торопитесь с постановкой диагноза».

Второй конструкт представляет собой диалог по М.М. Бахтину [22]. Русский философ и теоретик литературы описывал именно открытый диалог как единственную адекватную форму вербального выражения подлинной человеческой жизни [22]. В качестве одного из принципов подхода «Открытый диалог» этот тезис звучит следующим образом: всем сторонам (пациенту, семье, врачами, значимым другим) здесь дают возможность высказаться, привести свою точку зрения и услышать других.

Приверженцы «Открытого диалога» отнюдь не выступают против лекарств и против психофармакологических методов лечения, но за соблюдение разумного баланса и оптимального соотношения медикаментозных и психосоциальных мер в каждом конкретном случае. Важно дать больному возможность сделать разумный информированный выбор. Наличие такого выбора пробуждает внутреннюю мотивацию к лечению и реабилитации [18].

Еще одно отличие подхода «Открытый диалог» от традиционной системы состоит в том, что он представляет собою открытую систему. Традиционные системы в ряде случаев являются закрытыми и работают на поддержание самих себя [4, 14, 16]. Так, например, в амбулаторных системах психосоциальная терапия в виде групповых занятий может быть описана следующим образом. Группы для пациентов (и их родственников) посещают одни и те же люди. Подолгу оставаясь в сфере амбулаторной помощи, больные более не госпитализируются, но при этом они и не выходят в жизнь, а пребывают в щадящей атмосфере закрытой системы, и не решается настоящая задача — личностно-социальное восстановление (социализация, занятость, новые навыки).

Возможно, больные, которые отказываются от наблюдения в психоневрологических диспансерах [23], выражают тем самым желание выйти из закрытой системы амбулаторных служб и уже своими силами удержаться в мире здоровых людей. Данный тезис косвенно подкрепляется результатами опросов, сделанных влиятельными организациями тех, кто пользуется психиатрической помощью (например, Re-Think: <https://www.rethink.org/> [24]).

ПРИВЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ К УЧАСТИЮ В ИССЛЕДОВАНИЯХ В КАЧЕСТВЕ КОЛЛЕГ

Новые формы сотрудничества с пациентами посредством привлечения их к участию в исследованиях в качестве коллег в психиатрии разрабатываются на моделях таких заболеваний, как шизофрения и расстройств шизофренического спектра, расстройства пищевого поведения (РПП) (анорексия и булимия), расстройства аффективного спектра (биполярное аффективное расстройство и др.) [8].

Пионером в деле привлечения самих больных к исследованиям и взаимодействию с ними на равных является клинический психолог Т. Wykes [24]. Пациентами в соавторстве с ней написана большая серия книг и статей [25, 26]. Обобщая эти работы, можно сделать вывод, что пациенты, выступавшие как соавторы, внесли существенный вклад в исследования: в разработку собственно методологии исследований, в выстраива-

ние приоритетов, в выделение важных клинических реалий и подкрепляющих эти реалии примеров.

Если работы Т. Wykes осуществлялись на модели шизофрении и расстройств шизофренического спектра, то исследования психиатра J. Treasure по привлечению больных производились на модели РПП [27, 28]. Здесь также издавалась серия книг и статей, совместных с бывшими пациентами, например психологом, специалистом в области нейронаук, с опытом анорексии.

Приведем далее две наших работы. Первое исследование производилось в русле работ Т. Wykes, а в качестве пациентов-коллег нами привлечены участники группы психосоциальной терапии из состава ее «ядра» (см. модель работы с опорой на «ядро» [29]). Проведены панельные дискуссии, всего 12 в течение года, участниками которых стали больные, встречи протоколировались [30].

На один из ключевых вопросов, адресованных «коллегам», был получен интересный ответ. Вопрос сформулирован так: «Как привлечь других пациентов к психосоциальной терапии, лучше это сделать на добровольной основе или по распоряжению врача?» Ответ пациента Р. звучал следующим образом: «Уважаемый коллега, внешнее давление и принуждение — это плохо. Принуждать нельзя. Однако если Вы сделаете участие добровольным, к Вам никто не придет». Что это, как не парадокс мотивации! С одной стороны, амбивалентность, некая двойная связь [31], интроецированная установка, способ видения мира и личный социальный конструкт. С другой стороны, это, возможно, скрытое, «закодированное» послание клиницисту, указание на особое, правильное сочетание в каждом конкретном случае и в каждый конкретный момент факторов внешней и внутренней мотивации.

Второе исследование [32] проведено в русле работ J. Treasure. Однако здесь мы решили подойти к делу с другой стороны и поставить вопрос о целесообразности привлечения к исследованию лиц с опытом переживания болезни (на модели нарушений пищевого поведения). Вопрос о необходимости переживания специалистом опыта той или иной болезни для лучшего понимания состояния пациента с тем же расстройством остается спорным. Им занимался еще I.D. Yalom [33].

Мы использовали количественные (шкалу оценки пищевого поведения, оценку тревоги, алекситимии, способов совладания, уровня профессионального выгорания) и качественные методы исследования. Выборку составили психиатры, психотерапевты, клинические психологи, специалисты смежных направлений, работающие в отделениях и с пациентами с РПП, не имеющие опыта переживания болезни и имеющие такой опыт. Все специалисты с опытом переживания РПП соглашались, что привлечение больных с РПП только положительно скажется на их восстановлении, тогда как в группе специалистов без опыта переживания болезни мнения разделились.

В зависимости от наличия опыта переживания болезни респонденты указали на имеющиеся у них, на их собственном взгляде, преимущества и недостатки. Преимуществами специалистов с опытом переживания РПП в прошлом были большая чуткость и большая терпимость (толерантность) к тому, что личностно-социальное восстановление происходит медленно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые формы сотрудничества с пациентами — теми, кто получает психиатрическую помощь, привлечение их к реальному участию в исследованиях именно в качестве коллег суть основа установления доверия и терапевтического

альянса для разработки и выбора диагностических и терапевтических методов. Расширение сферы сотрудничества с больными прямым или косвенным образом расширяет

и возможности психосоциальных вмешательств и психосоциальной поддержки и содействует профилактике заболеваний и охране психического здоровья.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The author declares no conflict of interest.

Об авторе / About the author

Семёнова Наталья Дмитриевна / Semenova, N.D. — к. п. н., ведущий научный сотрудник Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, кор. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 2206-6374. <https://orcid.org/0000-0001-7698-1018>. E-mail: niyami2020@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sass L. A flaw in the great diamond of the world: reflections on subjectivity and the enterprise of psychology (a diptych). *Humanistic Psychologist*. 2020;50(1):3–32. DOI: 10.1037/hum0000186
2. 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
3. Ritunanno 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
4. Van Os J., Tamminga C. Deconstructing psychosis. *Schizophr. Bull.* 2007;33(4):861–2. DOI: 10.1093/schbul/sbm066
5. Anthony W.A. Recovery from mental illness: the guiding vision of the mental health service system in the 1990s. *Psychosoc. Rehabil. J.* 1993;16(4):11–23. DOI: 10.1037/h0095655
6. 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
7. Keetharuth A.D., Brazier J., Connell J., Bjorner J.B. et al. Recovering Quality of Life (ReQoL): a new generic self-reported outcome measure for use with people experiencing mental health difficulties. *Br. J. Psychiatry*. 2018;212(1):42–9. DOI: 10.1192/bjp.2017.10
8. Pallesen K., Brown J., Rose D., Lawrence V. An interpretative phenomenological analysis of the experience of receiving a diagnosis of bi-polar disorder. *J. Ment. Health*. 2020;29(3):358–63. DOI: 10.1080/09638237.2020.1755020
9. Clarke D., Usick R., Sanderson A., Giles-Smith L. et al. Emergency department staff attitudes towards mental health consumers: a literature review and thematic content analysis. *Int. J. Ment. Health Nurs.* 2014;23(3):273–84. DOI: 10.1111/inm.12040
10. 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
11. Neil S.T., Kilbride M., Pitt L., Nothard S. et al. The questionnaire about the process of recovery (QPR): a measurement tool developed in collaboration with service users. *Psychosis*. 2009;1(2):145–55. DOI: 10.1080/17522430902913450
12. Law H., Morrison A.P. Recovery in psychosis: a Delphi study with experts by experience. *Schizophr. Bull.* 2014;40(6):1347–55.
13. Semenova N., Gurovich I., Rasskazova E., Papsouev O. Developing an outcome framework for measuring the impact of motivation enhancement: a report from a consensus development program. In: *Abstract book. Oral and Poster Communications. XVI World Congress of Psychiatry. Madrid; 2014. Vol. 6: 211.*
14. Groot P.C., van Os J. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2020;10:2045125320932452. DOI: 10.1177/2045125320932452
15. Slade M. The epistemological basis of personal recovery. In: Rudnick A., ed. *Recovery of people with mental illness: philosophical and related perspectives*. Oxford; 2012: 78–94. DOI: 10.1093/med/9780199691319.003.0006
16. Boevink W. Life beyond psychiatry. In: Rudnick A., ed. *Recovery of people with mental illness: philosophical and related perspectives*. Oxford; 2012: 15–29. DOI: 10.1093/med/9780199691319.003.0002
17. Deegan P.E. Recovery: the lived experience of rehabilitation. *Psychosoc. Rehabil. J.* 1988;11(4):11–19. DOI: 10.1037/h0099565
18. Seikkula J., Alakare B., Aaltonen J., Holma J. et al. Open dialogue approach: treatment principles and preliminary results of a two-year follow-up on first episode schizophrenia. *Ethical Hum. Sci. Services*. 2003;5(3):163–82.
19. Wusnich C., Lindy D.C., Russell D., Pessin N. et al. Experiences of Parachute NYC: an integration of open dialogue and intentional peer support. *Community Ment. Health J.* 2020;56(6):1033–43. DOI: 10.1007/s10597-020-00556-0
20. Hjorthøj C., Stürup A.E., McGrath J.J., Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295–301.
21. Frenkel-Brunswick E. Intolerance of ambiguity as an emotional and perceptual personality variable. *J. Personality*. 1949;18(1):108–43. DOI: 10.1111/j.1467-6494.1949.tb01236.x
22. Бахтин М.М. Эстетика словесного творчества. М.; 1979. 423 с.
23. Бахтин М.М. Aesthetics of verbal creativity. М.; 1979. 423 p. (in Russian)
24. 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)
25. Wykes T., Haro J.M., Belli S.R., Obradors-Tarrag C. et al. Mental health research priorities for Europe. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):1036–42. DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00332-6
26. Rose D. Collaborative research between users and professionals: peaks and pitfalls. *Psychiatric Bull.* 2003;27(11):404–6. DOI: 10.1192/pb.27.11.404
27. Rose D., Evans J., Sweeney A., Wykes T. A model for developing outcome measures from the perspectives of mental health service users. *Int. Rev. Psychiatry*. 2011;23(1):41–6. DOI: 10.3109/09540261.2010.545990
28. Treasure J., Schmidt U. The cognitive-interpersonal maintenance model of anorexia nervosa revisited: a summary of the evidence for cognitive, socio-emotional and interpersonal predisposing and perpetuating factors. *J. Eating Disord.* 2013;1:13. DOI: 10.1186/2050-2974-1-13
29. Treasure J., Schmidt U. DBS for treatment-refractory anorexia nervosa. *Lancet*. 2013;381(9875):1338–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60057-4
30. De Bosset F. Core group: a psychotherapeutic model in an outpatient clinic. *Can. J. Psychiatry*. 1982;27(2):123–6. DOI: 10.1177/070674378202700206
31. 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.*
32. Bateson G., Jackson D.D., Haley J., Weakland J. Toward a theory of schizophrenia. *Behav. Sci.* 1956;1(4):251–64.
33. Семёнова Н.Д., Лыжлова В.О. Эффективность привлечения к исследованиям лиц с опытом переживания болезни (на модели нарушений пищевого поведения). Semenova N.D., Lyzhlova V.O. The efficiency of Involvement in the study of individuals with experience of experiencing the disease (on the model of eating disorders) (in Russian) [in press].
34. Yalom I.D. The gift of therapy: an open letter to a new generation of therapists and their patients. HarperCollins Publishers; 2002. 

Поступила / Received: 11.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 11.07.2023



Депрессивные расстройства у лиц, перенесших COVID-19: клиническое наблюдение

Д.А. Головкина, А.К. Васюта, Ю.Г. Тихонова ✉, Т.И. Авдеева, М.А. Кинкулькина

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: представить клиническое наблюдение *пациента С.*, впервые обратившегося в психиатрическую клинику в связи с развитием у него депрессивного эпизода после перенесенной инфекции COVID-19.

Основные положения. После перенесенного COVID-19 возможно появление различных осложнений, которые длятся от нескольких недель до нескольких месяцев после первоначального выздоровления. У молодых ранее здоровых людей постковидные нарушения могут возникать даже после легкого течения COVID-19. Одно из последствий перенесенной коронавирусной инфекции — депрессивные и тревожные расстройства.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует, что в постковидном периоде развиваются стойкие депрессивные расстройства, приводящие к дезадаптации пациента и требующие психофармакотерапевтического вмешательства.

Ключевые слова: COVID-19, состояние после COVID-19, депрессивное расстройство, тревожное расстройство.

Для цитирования: Головкина Д.А., Васюта А.К., Тихонова Ю.Г., Авдеева Т.И., Кинкулькина М.А. Депрессивные расстройства у лиц, перенесших COVID-19: клиническое наблюдение. Доктор.Ру. 2023;22(6):44–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-44-48



Depressive Disorders in Survivors of COVID-19: Clinical Observation

D.A. Golovkina, A.K. Vasyuta, Yu.G. Tikhonova ✉, T.I. Avdeeva, M.A. Kinkulkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11 Rossolimo Str., build. 11, Moscow, Russian Federation 119021

ABSTRACT

Aim: To present a case study of *patient S.*, who came to the psychiatric clinic because of a depressive episode after COVID-19 infection.

Key points. COVID-19 can cause various complications that last several weeks to several months after initial recovery. Young, healthy individuals can have post-COVID disorders even after mild COVID-19. Depression and anxiety disorders are among the consequences of past coronavirus infection.

Conclusion. This case study demonstrates that post-COVID patients develop persistent depressive disorders causing patient maladaptation and requiring drug therapy.

Keywords: COVID-19, post-COVID-19 condition, depressive disorder, anxiety disorder.

For citation: Golovkina D.A., Vasyuta A.K., Tikhonova Yu.G., Avdeeva T.I., Kinkulkina M.A. Depressive disorders in survivors of COVID-19: clinical observation. Doctor.Ru. 2023;22(6):44–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-44-48

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) продолжает оказывать свое влияние на население и на систему здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сентябрь 2023 года в России выявлено более 22,9 млн подтвержденных случаев заболевания и более 399 тыс. случаев со смертельным исходом¹. С течением времени и появлением новой информации становится все более актуальным изучение возможных последствий для лиц, перенесших COVID-19, факторов риска возникновения данных состояний и способов их предотвращения.

В литературе долго использовались различные термины, описывающие сохранившиеся симптомы после перенесенного COVID-19 («длительный COVID», «затяжной COVID», «состояние после COVID-19»), не были установлены четкие временные промежутки между началом инфекции и проявлениями «постковидного синдрома» [1–3]. ВОЗ 6 октября 2021 года

на основании проведенного исследования предложила определение «состояние после COVID-19», которое охарактеризовали наличием симптомов, развившихся в течение 3 месяцев от момента первых проявлений коронавирусной инфекции и сохраняющихся на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом².

Наряду с физическими симптомами (например, утомляемостью, кашлем, затрудненным дыханием, мышечной болью, слабостью, нарушением обоняния и вкуса), пациенты, перенесшие COVID-19, жалуются на нарушение внимания и памяти, тревогу и сниженное настроение [4–6], на «туман в голове» или «тяжесть в голове», раздражительность, затруднение при подборе слов [7].

Существует несколько предположений о механизмах развития симптоматики постковидного синдрома. Прямое нейротропное действие SARS-CoV-2 связывают с проникновением вируса в центральную нервную систему (ЦНС) путем

✉ Тихонова Юлия Гулямовна / Tikhonova, Yu.G. — E-mail: tikhonova_yu_g@staff.sechenov.ru

¹ Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. URL: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19> (дата обращения — 08.09.2023).

² A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (дата обращения — 22.09.2023).

ретроградного перемещения по аксонам обонятельных нервов и гематогенным путем, когда распространение происходит через прямое заражение вирусом эндотелиальных клеток и инфицирование иммунных клеток [8–11].

Другой предполагаемый механизм поражения ЦНС при COVID-19 включает цитокин-опосредованное нейровоспаление (воспаление сохраняется даже после выведения вируса из организма) [12]. И, определенно, значительную роль играют психогенные факторы, включающие стресс, связанный с самой пандемией, и последствия социальной изоляции, беспокойство за близких, а также страх заразиться COVID-19 [13].

Связь респираторных нейротропных вирусов с расстройствами настроения и суицидальным поведением описывалась в медицинской литературе и раньше [14, 15], не исключение и инфекция COVID-19 [16]. Частота депрессий в период после COVID-19 в различных исследованиях варьирует от 17 до 29% [17, 18], распространенность посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) — от 20 до 96% [19–21]. Широкий диапазон, вероятно, отражает различия в выборках пациентов, применяемых диагностических методиках.

По данным литературы, основными предикторами возникновения депрессии, тревоги, ПТСР являлись женский пол [18, 22], наличие психических нарушений в анамнезе [23], социальная изоляция. Молодой возраст увеличивал риск развития тревоги и расстройств настроения в постковидном периоде, а пожилой возраст — астении и когнитивной дисфункции [24].

В исследовании L. Huang и соавт. (2021) пациенты, получавшие для лечения COVID-19 кортикостероиды, жаловались на сохраняющуюся выраженную утомляемость и мышечную слабость даже через год после перенесенной инфекции [22]. В той же работе годичное наблюдение за больными, перенесшими COVID-19, показало увеличение частоты тревоги и депрессии с 23% через 6 месяцев до 26% через 12 месяцев [22].

Противоречивые данные получены в исследованиях связи риска развития психических нарушений в постковидном периоде и тяжести перенесенной коронавирусной инфекции. По данным некоторых авторов, ПТСР, депрессия, тревога наблюдались у пациентов после интенсивной терапии в отделении реанимации [25]. Однако K.K. Wu и соавт. выявили, что более легкое течение COVID-19 было связано с более высоким уровнем тревоги в постковидном периоде [26].

J.K. Logue и соавт. (2021) обнаружили, что около 84% пациентов, получавших амбулаторное лечение в связи с SARS-CoV-2, по прошествии полугода от постановки диагноза предъявляли жалобы на повышенную утомляемость [27]. В другом исследовании показано, что тяжесть COVID-19 не влияет на риск возникновения психических или когнитивных расстройств в постковидном периоде [28].

Нижеприведенный клинический случай иллюстрирует впервые развившийся депрессивный эпизод после перенесенной инфекции COVID-19.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент С., 37 лет, к психиатру обратился впервые. Наследственность отягощена: старший брат злоупотреблял алкоголем, в возрасте 36 лет покончил жизнь самоубийством. Бабушка со стороны отца в 90 лет покончила жизнь самоубийством. Отец злоупотреблял алкогольными напитками.

Больной родился от четвертой нормально протекавшей беременности, в срок, роды были затяжные. Он рос и развивал-

ся в соответствии с возрастом. Посещал детский сад. Был дружелюбным, добрым, активным ребенком. Любил играть с другими детьми, предпочитал командные, подвижные игры. При этом мог спокойно играть в одиночестве, собирая конструктор.

С матерью отношения были теплые, отца боялся, т. к. тот часто напивался, устраивал дома скандалы. Ночами ему часто снились сны о том, как отец бьет мать, а он пытается ее от него защитить.

В 7 лет пациент С. пошел в школу. Быстро нашел общий язык с одноклассниками. Учиться ему нравилось, он успешно справлялся с учебной работой. Домашние задания делал самостоятельно с самого первого класса. В средних классах посещал секцию по рукопашному бою. Вечерами ходил на баскетбол, участвовал вместе с командой в соревнованиях. Дома любил проводить время за игровой приставкой, компьютером. После 9 класса успеваемость снизилась, т. к. меньше стал уделять внимание учебе, стал больше времени проводить с друзьями, в компании с девушками. Окончил школу средне. Пытался поступить в высшее учебное заведение, но не прошел по баллам. Поступил в ПТУ на сварщика. Учился хорошо, было много друзей в группе.

После успешного окончания училища был призван в армию, там начал употреблять алкоголь. После окончания службы, по возвращении домой около месяца практически ежедневно встречался с друзьями, выпивал некрепкие алкогольные напитки. Впоследствии алкоголь употреблял редко, со слов больного, «по праздникам».

В 21 год женился, в браке по настоящее время, имеет двоих детей. Устроился в службу охраны, работал вахтовым методом. Дома помогал жене с детьми, с ведением домашнего хозяйства, занимался спортом, ходил на тренировки по боксу, имеет спортивный разряд.

В декабре 2020 года больной С. перенес COVID-19 в легкой форме, лечение проходило амбулаторно. Через 14 дней соматическое состояние стабилизировалось, вернулся к работе, однако отмечал, что стал быстрее уставать, не смог возобновить прежний режим тренировок. В марте 2021 года у него появились ощущения мышечных спазмов в ногах и руках, чувство стянутости в голове, приступы нехватки воздуха, он стал бояться находиться в замкнутых пространствах. На работе открывал окна, думал, что может не хватить воздуха.

Обращался к неврологам, был обследован, патология не выявлена. С данными ощущениями продолжал работать, с обязанностями справлялся, улучшение не наступало.

Состояние продолжало ухудшаться. Появились сухость во рту, ощущение онемения конечностей, чувство кома в горле, страх, что может задохнуться.

Дома не мог найти себе места, с трудом засыпал. Просыпался рано и «ждал, когда день закончится». Несколько раз приходилось брать отгулы на работе.

В мае 2021 года пациент обратился на консультацию к неврологу, ему рекомендовали прием этифоксина и аллимемазина. На фоне терапии тревога уменьшилась, улучшился ночной сон.

Положительный эффект длился около месяца, после чего состояние вновь ухудшилось. Стал ко всему безразличен, «все делал через силу», меньше времени стал проводить с детьми, снизился аппетит. Продолжал работать через силу.

Летом 2021 года вновь появились тревога, сухость во рту, ощущение онемения в конечностях, слабость, головокружение, онемение нижней челюсти. Больной обратился на консультацию к кардиологу, у него диагностировали миокардиодистрофию, исключили коронарогенный характер болей. Осенью 2021 года состояние ухудшилось еще больше,

«тревога стала невыносима», в голову закрадывались пессимистичные мысли, чувствовал себя растерянным, возникали ком в горле, стягивание в груди, настроение было подавленным, нарушился ночной сон. Сложно стало справляться с бытовыми и трудовыми обязанностями. Больной С. обратился на консультацию к психиатру и был госпитализирован в клинику психиатрии им. С.С. Корсакова.

При осмотре при поступлении беспокоен, часто менял положение тела, потирал руки. Настроен доброжелательно, охотно отвечал на вопросы, активно просил помощи. Объяснял, что «мучается с весны», подробно описывал ощущения «подергивания в ногах и мышцах плеча», чувство стянутости в голове, груди. Рассказывал, что обращался к различным специалистам, но самочувствие все ухудшалось.

На момент осмотра пациента в большей степени беспокоила беспричинная тревога, «даже иногда прибегал к приему Феназепам». В последнее время чувствовал себя некомфортно в общественных местах, было сложно усидеть или устоять на месте. На работе, после конфликтных ситуаций подолгу прокручивал в голове, как нужно было бы поступить в той или иной ситуации. Отмечал, что в утренние часы чувствует себя хуже. Настроение описывал как подавленное, «потерял вкус к жизни», ничто не приносило удовольствия, как раньше. Аппетит снижен. Суицидальные мысли отрицал. Обманы восприятия не выявлены. Настроен на лечение, согласился на госпитализацию в психиатрический стационар. Критика сохранена.

При поступлении проведена оценка пациента по психометрическим шкалам:

- шкала оценки депрессии Монтомери — Асберг (Montgomery — Asberg Depression Rating Scale, MADRS) — 35 баллов;
- шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) — 26 баллов;
- шкала Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) — 28 баллов;
- Госпитальный опросник тревоги (Hospital Anxiety Scale, HADS-A) — 15 баллов;
- Госпитальный опросник депрессии (Hospital Depression Scale, HADS-D) — 14 баллов.

Диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): *F32.10 Депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами*. Электрокардиограмма и эхокардиограмма в пределах нормы. Лабораторные параметры в пределах референсных значений.

Динамика показателей психометрических шкал в отделении:

- на первой неделе терапии MADRS — 30 баллов, HDRS — 23 балла, HARS — 22 балла, HADS-A — 12 баллов, HADS-D — 11 баллов;
- на четвертой неделе MADRS — 13 баллов, HDRS — 7 баллов, HARS — 6 баллов, HADS-A — 7 баллов, HADS-D — 7 баллов;
- на восьмой неделе MADRS — 6 баллов, HDRS — 5 баллов, HARS — 6 баллов, HADS-A — 4 балла, HADS-D — 4 балла.

В первую неделю проводилась инфузионная терапия амитриптилином 40 мг/сут с постепенным титрованием дозы, сульпиридом 100 мг/сут, Транквезипамом 0,5 мг/сут. На фоне лечения улучшился ночной сон, больной быстро засыпал, просыпался к завтраку, однако у него сохранялось ощущение отсутствия сна. Уменьшились интенсивность тревоги, ощущение

спазмов мышц. Настроение сохранялось подавленное, большую часть дня проводил в постели, потому что физическая нагрузка быстро утомляла. К общению не стремился, т. к. «не было сил поддерживать разговор». Ни от чего не получал удовольствия. В беседе быстро утомлялся.

На второй неделе инфузионная терапия была заменена на энтеральный прием лекарств, дозу амитриптилина увеличили до 75 мг/сут, дозу сульпирида — до 250 мг/сут, Транквезипам пациент принимал в дозе 0,5 мг/сут, к терапии добавили пароксетин 20 мг/сут. В ходе лечения тревога сохранялась, но возникала эпизодически, в некоторые промежутки времени больной был спокоен, не испытывал внутреннего напряжения. Настроение оставалось сниженным, но увеличилась активность, он стал чаще выходить на улицу, смотреть фильмы, чаще общался с семьей по телефону.

На четвертой неделе терапии амитриптилином в дозе до 150 мг/сут, сульпиридом 250 мг/сут, пароксетином 20 мг/сут тревога значительно уменьшилась, в течение недели зафиксированы только 2 эпизода с тревогой, ушло напряжение в мышцах. Пациент получал удовольствие от еды, его радовала хорошая погода, настроение было сниженным только в течение 2 часов при пробуждении. Появились чувство отдыха после сна, желание вернуться к занятию спортом, скучал по семье.

Больного С. выписали через месяц стационарного лечения с рекомендациями по поддерживающей терапии: прием пароксетина 20 мг/сут, амитриптилина до 150 мг/сут, сульпирида до 250 мг/сут.

В течение 12 месяцев амбулаторного наблюдения отмечались значительное повышение качества жизни и социальной адаптации (помогает жене с детьми, вернулся к работе, к занятиям спортом, к прежней физической форме), отсутствие колебаний настроения, полная редукция тревоги и соматических проявлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Важной особенностью данного клинического случая является то, что симптомы тревожного и депрессивного расстройств появились у пациента впервые. Психопатологическая симптоматика развилась спустя 3 месяца после перенесенного COVID-19 и стойко сохранялась на протяжении 6 месяцев после возникновения первых признаков психических расстройств. Согласно критерию ВОЗ, этот случай можно рассматривать как «состояние после COVID-19»³.

В данном клиническом наблюдении психическое расстройство развилось у преморбидно здоровой личности. Пациент получил образование, успешно работал, был хорошо адаптирован, имеет друзей и семью, свои интересы и увлечения. После перенесенной коронавирусной инфекции он начал испытывать слабость, повышенную утомляемость. Спустя 3 месяца появилась симптоматика сначала тревожного расстройства, а впоследствии и депрессивного.

Первыми симптомами заболевания стали соматические и вегетативные проявления [29]: спазмы, онемение рук и ног, сухость во рту, ощущение кома в горле, нехватка воздуха. Подобные вегето-сосудистые симптомы неоднократно описывались у пациентов в постковидном периоде [30, 31].

В последующем вышеперечисленные симптомы стали сопровождаться приступами удушья, страхом задохнуться, из-за чего приходилось открывать окна на работе, независимо от температуры воздуха за окном. Данную симптоматику можно квалифицировать как паническое расстройство [32].

³ A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021...

По мере нарастания тяжести симптомов, присоединения практически постоянной тревоги, нарушений сна усиливалась и дезадаптация пациента. В мае 2021 года у него развился эпизод апатической депрессии [33] с выраженной гипотимией, утратой интересов, снижением физической активности и мотивации к деятельности, он стал тяготиться общением с детьми.

На момент поступления в стационар психический статус больного определялся тревожно-депрессивной симптоматикой с преобладанием аффекта тревоги. Обилие соматических жалоб на головокружение, сухость во рту, онемение конечностей, стягивания в груди и голове, болевые ощущения в теле свидетельствовало о наличии соматизированной депрессии [34, 35].

На основании данных анамнеза и психического статуса был поставлен диагноз, классифицируемый в МКБ-10 как «Депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами».

В семейном анамнезе пациента С. обращают на себя внимание аффективные расстройства и расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами, у близких родственников. Затяжные роды часто являются причиной гипоксии плода. Занятия боксом сопровождаются травмами головы. Все это может служить почвой для формирования органической патологии у больного.

Он перенес COVID-19 в легкой форме, что, по мнению некоторых авторов, коррелирует с более выраженными симптомами тревоги и депрессии [26]. Все вышеописанные

особенности могут быть предикторами развития тревожных и депрессивных расстройств у переболевших COVID-19, это требует дальнейшего изучения.

В подобных случаях стоит исключить психогенную причину депрессии, против нее говорит отсутствие значимой для пациента психотравмирующей ситуации и личностных особенностей, которые могли predispose развитию депрессивной реакции.

Столкнуться с подобным случаем может врач любой специальности, т. к. пациенты часто обращаются сначала к кардиологам, неврологам, терапевтам. Так и наш пациент до посещения психиатра прошел обследование у кардиолога и невролога. Отсроченное обращение за специализированной помощью стало причиной снижения трудоспособности и социальной дезадаптации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше клиническое наблюдение демонстрирует, что после перенесенного COVID-19 тревожные и депрессивные расстройства способны развиваться и спустя 3–4 месяца, они могут не зависеть от степени тяжести перенесенной инфекции, иметь стойкий характер и требовать лекарственной терапии. Наличие соматических симптомов и отсутствие при этом у них органической природы является основанием для обращения к психиатру. Своевременное оказание помощи позволит улучшить социальную адаптацию, ускорит возвращение трудоспособности.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Головкина Д.А. — проведение клинико-психопатологического обследования и оценки с помощью психометрических шкал, клиническое наблюдение; Васюта А.К. — написание текста, обзор публикаций по теме статьи; Тихонова Ю.Г. — написание текста и оформление статьи, проверка материала; Авдеева Т.И. — обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Кинкулькина М.А. — 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: Golovkina, D.A. — conducting clinical-psychopathological examination, assessment using psychometric scales, clinical observation; Vasyuta, A.K. — writing the text, reviewing publications on the topic of the article; Tikhonova, Yu.G. — writing the text and design of the article, verification of material; Avdeeva, T.I. — processing, analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the article; Kinkulkina, M.A. — checking 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.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 21-21 от 24.11.2021 г. Пациент подписал информированное согласие на публикацию данных.
The study was approved by the local ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, protocol 21-21 dated November 24, 2021. The patient signed informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Головкина Дарья Андреевна / Golovkina, D.A. — ассистент кафедры психиатрии и наркологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9. <http://orcid.org/0000-0002-9754-8720>. E-mail: golovkina_d_a@staff.sechenov.ru

Васюта Анастасия Константиновна / Vasyuta, A.K. — аспирант кафедры психиатрии и наркологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 9912-6073. <http://orcid.org/0000-0002-3457-5123>. E-mail: vasyuta_nastya@icloud.com

Тихонова Юлия Гулямовна / Tikhonova, Yu.G. — д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 7978-4247. <http://orcid.org/0000-0001-6071-2796>. E-mail: tikhonova_yu_g@staff.sechenov.ru

Авдеева Татьяна Ивановна / Avdeeva, T.I. — д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 2816-5573. <http://orcid.org/0000-0002-5109-1438>. E-mail: avdeeva_t_i@staff.sechenov.ru

Кинкулькина Марина Аркадьевна / Kinkulkina, M.A. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 9040-4108. <http://orcid.org/0000-0001-8386-758X>. E-mail: kinkulkina_m_a@staff.sechenov.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Datta S.D., Talwar A., Lee J.T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. 2020;324(22):2251–2. DOI: 10.1001/jama.2020.22717
2. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
3. Sandler C.X., Wyller V.B.B., Moss-Morris R., Buchwald D. et al. Long COVID and post-infective fatigue syndrome: a review. *Open Forum Infect. Dis.* 2021;8(10):ofab440. DOI: 10.1093/ofid/ofab440
4. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A.E. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EclinicalMedicine*. 2021;39:101044. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101044
5. Hellmuth J., Barnett T.A., Asken B.M., Kelly J.D. et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J. Neurovirol.* 2021;27(1):191–5. DOI: 10.1007/s13365-021-00954-4
6. Mazza M.G., Palladini M., Poletti S., Benedetti F. Post-COVID-19 depressive symptoms: epidemiology, pathophysiology, and pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2022;36(7):681–702. DOI: 10.1007/s40263-022-00931-3
7. Theoharides T.C., Cholevas C., Polyzoidis K., Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: luteolin to the rescue. *Biofactors*. 2021;47(2):232–41. DOI: 10.1002/biof.1726
8. Iadecola C., Anrather J., Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*. 2020;183(1):16–27.e1. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.028
9. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020;87:18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
10. Ali Awan H., Najmuddin Diwan M., Aamir A., Ali M. et al. SARS-CoV-2 and the brain: what do we know about the causality of 'cognitive COVID'? *J. Clin. Med.* 2021;10(15):3441. DOI: 10.3390/jcm10153441
11. Jha N.K., Ojha S., Jha S.K., Dureja H. et al. Evidence of coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: a review on neurological impairments and manifestations. *J. Mol. Neurosci.* 2021;71(11): 2192–209. DOI: 10.1007/s12031-020-01767-6
12. Muccioli L., Pensato U., Cani I., Guarino M. et al. COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation. *Ann. Neurol.* 2020;88(4):860–1. DOI: 10.1002/ana.25855
13. Altena E., Baglioni C., Espie C.A., Ellis J. et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J. Sleep Res.* 2020;29(4):e13052. DOI: 10.1111/jsr.13052
14. Gunaratne P., Lloyd A.R., Vollmer-Conna U. Mood disturbance after infection. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2013;47(12):1152–64. DOI: 10.1177/0004867413503718
15. Okusaga O., Yolken R.H., Langenberg P., Lapidus M. et al. Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. *J. Affect. Disord.* 2011;130(1–2):220–5. DOI: 10.1016/j.jad.2010.09.029
16. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM*. 2021;114(2):95–8. DOI: 10.1093/qjmed/hcab007
17. Vindegaard N., Benros M.E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav. Immun.* 2020;89:531–42. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048
18. Chew N.W.S., Lee G.K.H., Tan B.Y.Q., Jing M. et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav. Immun.* 2020;88:559–65. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.049
19. Grover S., Sahoo S., Mishra E., Gill K.S. et al. Fatigue, perceived stigma, self-reported cognitive deficits and psychological morbidity in patients recovered from COVID-19 infection. *Asian J. Psychiatr.* 2021;64:102815. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102815
20. Bonazza F., Borghi L., di San Marco E.C., Piscopo K. et al. Psychological outcomes after hospitalization for COVID-19: data from a multidisciplinary follow-up screening program for recovered patients. *Res. Psychother.* 2021;23(3):491. DOI: 10.4081/ripppo.2020.491
21. Castelli L., Di Tella M., Benfante A., Romeo A. The spread of COVID-19 in the Italian population: anxiety, depression, and post-traumatic stress symptoms. *Can. J. Psychiatry*. 2020;65(10):731–2. DOI: 10.1177/0706743720938598
22. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
23. Efstathiou V., Stefanou M.I., Demetriou M., Siafakas N. et al. Long COVID and neuropsychiatric manifestations (review). *Exp. Ther. Med.* 2022;23(5):363. DOI: 10.3892/etm.2022.11290
24. Taquet M., Dercon Q., Luciano S., Geddes J.R. et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021;18(9):e1003773. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003773
25. Rousseau A.-F., Minguet P., Colson C., Kellens I. et al. Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic. *Ann. Intensive Care*. 2021;11(1):118. DOI: 10.1186/s13613-021-00910-9
26. Wu K.K., Lee D., Sze A.M., Ng V.N. et al. Posttraumatic stress, anxiety, and depression in COVID-19 survivors. *East Asian Arch. Psychiatry*. 2022;32(1):5–10. DOI: 10.12809/eaap2176
27. Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J., McDonald D. et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(2):e210830. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
28. Vanderlind W.M., Rabinovitz B.B., Miao I.Y., Oberlin L.E. et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2021;34(4):420–33. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000713
29. Вертоградова О.П., Диков С.Ю. Соматовегетативные нарушения при разных типах депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(7):18–24. Vertogradova O.P., Dikov S.Yu. Somatic-autonomic disturbances in different types of depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(7):18–24. (in Russian)
30. Bisaccia G., Ricci F., Recce V., Serio A. et al. Post-acute sequelae of COVID-19 and cardiovascular autonomic dysfunction: what do we know? *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021;8(11):156. DOI: 10.3390/jcdd8110156
31. Shimohata T. Neuro-COVID-19. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* 2022;13(1):17–23. DOI: 10.1111/cen3.12676
32. Сиволап Ю.П. Паническое расстройство: клинические феномены и возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):112–16. Sivolap Yu.P. Panic disorder: clinical phenomena and treatment options. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):112–16. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20171174112-116
33. Сорокин С.А. Апатические расстройства в структуре эндогенной депрессии. *Психиатрия*. 2015;1:33–8. Sorokin S.A. Apathetic disorders in the structure of endogenous depression. *Psychiatry*. 2015;1:33–8. (in Russian)
34. Смелевич А.Б. Маскированные депрессии. *Психические расстройства в общей медицине*. 2012;3:4–7. Smulevich A.B. Masked depressions. *Mental Disorders in General Medicine*. 2012;3:4–7. (in Russian)
35. Смелевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Депрессии в общемедицинской сети. В кн.: Смелевич А.Б., ред. *Психические расстройства в клинической практике*. М.: МЕДпресс-информ; 2011: 334–60. Smulevich A.B., Dubnitskaya E.B. Depression in the general medical network. In: Smulevich A.B., ed. *Mental disorders in clinical practice*. М.: MEDpress-inform; 2011: 334–60. (in Russian) 

Поступила / Received: 11.09.2023

Принята к публикации / Accepted: 12.10.2023

Психоневрологические проявления, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2

И.В. Лапко ✉, А.В. Жеглова

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, г. Мытищи

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить психоневрологическое состояние пациентов, переболевших COVID-19, с использованием диагностических тестов психоэмоционального состояния, когнитивных функций, нарушений сна.

Дизайн: нерандомизированное простое слепое исследование.

Материалы и методы. Осуществлено психоневрологическое тестирование 68 пациентов (38 женщин и 30 мужчин), перенесших COVID-19 (средний возраст женщин — $44,6 \pm 6,4$ года, мужчин — $46,8 \pm 7,8$ года). Группу контроля составили 30 человек без коронавирусной инфекции в анамнезе. Нейропсихологическое тестирование проводилось с использованием шкалы астенического состояния Л.Д. Малковой, адаптированной Т.Г. Чертовой, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), шкалы оценки субъективных характеристик сна Шпигеля, шкалы дневной сонливости Эпворта, тестов по оценке когнитивных функций (запоминание 10 слов, теста Мюнстерберга, теста на механическую память).

Результаты. Основными психоневрологическими проявлениями у переболевших COVID-19 являются астеноневротические (23,5%) или тревожно-депрессивные симптомы (25%), инсомнические (39,7%) и когнитивно-мнестические расстройства (32,4%), сопровождающиеся соматовегетативными нарушениями (повышенной потливостью, сердцебиением, колебаниями артериального давления, диспепсическими расстройствами, приступами головокружения). У некоторых больных сохранялись нарушения обоняния и вкуса (26,5%), снижение остроты зрения (25%), ухудшение слуха (23,5%), онемение и парестезии в конечностях (20,6%).

Заключение. При ведении пациентов с коронавирусной инфекцией необходим комплексный диагностический подход с анализом их ментального здоровья. Психоневрологические особенности людей, переболевших COVID-19, свидетельствуют о необходимости повышения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий за счет восстановления психических, когнитивных, соматовегетативных функций. Симптомы поражения нервной системы, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2, — один из признаков неблагоприятного течения и исхода заболевания.

Ключевые слова: психоневрологические расстройства, коронавирусная инфекция, нейропсихологическое тестирование, психодиагностика, постковидный синдром.

Для цитирования: Лапко И.В., Жеглова А.В. Психоневрологические проявления, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2. Доктор.Ру. 2023;22(6):49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-49-53

SARS-CoV-2-Associated Psychoneurological Manifestations

I.V. Lapko ✉, A.V. Zheglova

F.F. Erismann Federal Scientific Centre for Hygiene of the Federal Service for Consumer Rights Protection and Human Welfare; Russia, Mytitschi

ABSTRACT

Objective: To evaluate the psychoneurological status of post-COVID-19 patients using diagnostic tests for psychoemotional state, cognitive functions, sleep disorders.

Design: a non-randomized single blind study.

Materials and methods. We conducted psychoneurological tests on 68 post-COVID-19 patients (38 women and 30 men) (mean age: women — 44.6 ± 6.4 years old, men — 46.8 ± 7.8 years old). The control group included 30 persons without a history of coronavirus infection. Neuropsychological tests were performed using the asthenia scale developed by L. D. Malkova and adapted by T. G. Chertova, Hospital Anxiety and Depression Scale, Spiegel Sleep Questionnaire, Epworth Sleepiness Scale, cognitive function testing (memorising 10 words, Munsterberg test, mechanical memory test).

Results. The main psychoneurological manifestations in post-COVID-19 patients are asthenoneurotic (23,5%) or anxiodepressive symptoms (25%), insomnia (39.7 %) and cognitive-mnestic disorders (32.4 %) associated with somatic-vegetative disorders (hyperhidrosis, palpitations, blood pressure fluctuations, dispeptic disorders, episodes of dizziness). A lot of patients had persistent smell and taste disorders (26.5 %), impaired visual acuity (25 %), impaired hearing (23.5 %), limb numbness and paresthesia (20.6 %).

Conclusion. Management of patients with coronavirus infection requires a comprehensive diagnostic approach involving assessment of their mental health. Psychoneurological features of post-COVID-19 patients demonstrate the need in improved efficiency of rehabilitation and therapeutic measures due to restoration of mental, cognitive, somatic-vegetative functions. SARS-CoV-2-associated symptoms of neural system involvement are a sign of unfavourable disease progression and outcome.

Keywords: psychoneurological disorders, coronavirus infection, neuropsychological testing, psychological assessment, post-COVID syndrome.

For citation: Lapko I.V., Zheglova A.V. SARS-CoV-2-associated psychoneurological manifestations. Doctor.Ru. 2023;22(6):49–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-49-53

✉ Лапко Инна Владимировна / Lapko, I.V. — E-mail: innakryl78@rambler.ru



ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия коронавирусной инфекции в России началась 4 года назад, однако ситуация с COVID-19 до сих пор остается тяжелой, так как заболевание по-прежнему охватывает более половины стран мира. Согласно данным оперативного штаба по коронавирусу, за это время в России диагностированы более 23 млн случаев, более 400 тыс. человек умерли. Несмотря на разрабатываемый комплекс мероприятий по профилактике COVID-19, особенности течения заболевания и осложнения, опосредованные изменчивостью вируса SARS-CoV-2, не всегда можно прогнозировать, поскольку пределы генетической изменчивости коронавируса до конца не известны¹.

Воздействие вируса SARS-CoV-2 сопровождается поражениями различных органов и систем, сообщения о которых появились в литературных источниках еще в начале 2020 г. Дальнейшее изучение повреждающих механизмов, ассоциированных с COVID-19, выявило ряд осложнений, вызванных поражением отделов как центральной, так и периферической нервной системы, особенно при наличии определенных предикторов риска [1].

В настоящее время существует много разрозненных данных по неврологическим осложнениям COVID-19. Однако методических и системных исследований механизмов поражения нервной системы при коронавирусной инфекции сейчас недостаточно. В полной мере не освещены патогенетические аспекты и не охарактеризованы клинические варианты течения заболевания, не предложены четкие алгоритмы лечения и реабилитации при неврологическом дефиците.

Исследования показали, что SARS-CoV-2 имеет тропность к нервной системе. Ранние публикации, представленные специалистами из Китая, свидетельствуют, что более трети пациентов, госпитализированных с COVID-19, имели нарушения сознания, головные боли и головокружение, цереброваскулярные расстройства, скелетно-мышечные повреждения, потерю обоняния и вкуса [2]. Поражение обонятельного и вкусового анализаторов считается наиболее частым неврологическим проявлением COVID-19. У некоторых пациентов описано изолированное поражение глазодвигательного и отводящего нервов. Краниальная нейропатия, как правило, сочетается с расстройствами обоняния и вкусовой чувствительности [3, 4].

Согласно последующим публикациям, вирус вызывает повреждения нервной системы трех категорий. Первая категория — неврологические заболевания, при которых неврологическая симптоматика у больных была и до инфицирования COVID-19, такие пациенты входят в группу риска заражения вирусом. Вторая категория — неспецифические неврологические реакции, проявляющиеся как системный ответ на вирусную инфекцию (головная боль, головокружение, утомляемость, слабость, мышечные боли и пр.). Третья категория — специфические неврологические симптомы, которые возникают при инфицировании нервной системы вирусом SARS-CoV-2. Это вирусные энцефалиты, менингиты, миелиты, инсульты, полинейропатии, невралгии и др. [5–7]. Появление специфических неврологических симптомов является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим об ухудшении состояния пациента.

У значительного числа больных в острой фазе COVID-19 развиваются симптомы вегетативной дисфункции, тревожность, депрессия, нарушения сна, которые могут проявляться и спустя месяц после перенесенного заболевания, приобретая

черты посттравматического стрессового расстройства. В постковидном периоде у больных сохраняются сильно выраженные психоэмоциональные расстройства, бессонница, деменция [8]. Перечисленные нарушения преимущественно встречаются у пациентов трудоспособного возраста, а женщины чаще страдают от тревоги и депрессии, нежели мужчины [9].

Опубликованы данные о развитии дисрегуляторного синдрома, включающего проблемы с общением, когнитивный и поведенческий дефицит (сложности с памятью и мышлением, регулированием эмоций, невнимательность и дезориентацию), изменения в режимах сна у трети пациентов с COVID-19 [10].

Самоизоляция, социальное дистанцирование, потеря близких, изменение условий занятости, финансовые затруднения — дополнительные стрессоры, способствующие формированию неврологических нарушений или усугублению уже существующих. Установлено, что каждый пятый пациент столкнулся с неврологическими расстройствами в течение 3 месяцев после диагностирования у него коронавирусной инфекции [11].

Кроме того, у переболевших COVID-19 длительно сохраняются проявления постковидного синдрома, в числе которых и различные неврологические симптомы: астенизация, головные боли, головокружения, психоэмоциональные и вегетативные расстройства, нарушения сна, снижение когнитивных функций [12].

Цель исследования: изучение психоневрологического состояния пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, с использованием психодиагностических тестов оценки психоэмоционального состояния, нарушений сна, когнитивных функций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2022 гг. на базе неврологического отделения Института общей и профессиональной патологии имени академика РАН А.И. Потапова ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора прошли обследование и реабилитационное лечение 68 пациентов (38 женщин и 30 мужчин), переболевших COVID-19 (средний возраст женщин — $44,6 \pm 6,4$ года, мужчин — $46,8 \pm 7,8$ года). Длительность периода после COVID-19 — 3–6 месяцев. Группу контроля составили 30 человек без коронавирусной инфекции в анамнезе.

Клиническое исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол № 8 от 23.04.2021 г.). Критерии включения: добровольное информированное согласие на участие в исследовании, трудоспособный возраст, перенесенная коронавирусная инфекция (лабораторно подтвержденная), постковидный синдром длительностью до 6 месяцев. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, нетрудоспособный возраст, отсутствие подтвержденной коронавирусной инфекции в анамнезе, постковидный синдром более 6 месяцев.

Неврологический статус оценивался по общепринятой методике. Нейропсихологическое тестирование проводилось с использованием шкалы астенического состояния Л.Д. Малковой, адаптированной Т.Г. Чертовой, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), шкалы оценки субъективных характеристик сна Шпигеля, шкалы дневной сонливости Эпворта, тестов по оценке когнитивных функций (запоминание 10 слов, теста Мюнстерберга, теста на механическую память).

¹ Коронавирус COVID-19 в России. Статистика COVID-19 в России на сегодня. URL: <https://ncov.blog/countries/ru> (дата обращения — 14.10.2023).

Статистическая обработка данных производилась с помощью компьютерной программы Microsoft Office (Excel) в среде Windows XP. Для оценки степени связи между изучаемыми количественными признаками определен коэффициент корреляции Пирсона (r).

Для оценки степени связи между бинарными признаками использовался метод определения отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ведущими жалобами 68 пациентов, перенесших COVID-19, были повышенная утомляемость (39 человек, 57,4%), чувство вялости (6 пациентов, 8,8%), повышенные чувствительность и ранимость (8 больных, 11,8%), суточные колебания настроения с улучшением к вечеру и присутствием тимического компонента (9 пациентов, 13,2%), замедленность и неловкость движений (12 обследованных, 17,6%). Участники группы контроля жалобы на повышенную утомляемость предъявляли значимо реже ($n = 8$, 26,7%; ОШ = 3,7; 95% ДИ: 1,4–9,5). Частота колебаний настроения в течение дня в группе контроля статистически значимо не отличалась от таковой в основной группе — 4 (13,3%; ОШ = 1,0; 95% ДИ: 0,3–3,5).

У 15 (22,1%) переболевших коронавирусной инфекцией отмечались эпизоды волнения, беспокойства без причины, у 16 (23,5%) — раздражительности, у 14 (20,6%) — гипо- и адинамии. У них также были соматовегетативные нарушения: у 18 (26,5%) человек — повышенная потливость, у 7 (10,3%) — чувство сердцебиения, у 28 (41,2%) — колебания артериального давления, у 12 (17,6%) — диспепсические расстройства, у 19 (27,9%) — приступы головокружения. У 18 (26,5%) больных сохранялись нарушения обоняния и вкуса, у 17 (25%) — снижение остроты зрения, у 16 (23,5%) — ухудшение слуха, у 14 (20,6%) — онемение и парестезии в конечностях.

В группе контроля жалобы на эпизоды волнения предъявляли 4 (13,3%) человека, на раздражительность — 7 (23,3%; ОШ = 1,8; 95% ДИ: 0,6–6,1), на различные вегетативные расстройства (потливость, лабильность пульса и колебания артериального давления, диспепсические явления) — 5 (16,7%; ОШ = 1,8; 95% ДИ: 0,6–5,4). Полученные данные указывают, что частота эпизодов волнения и соматовегетативных реакций в группах статистически значимо не различалась.

У 21 (30,9%) пациента, переболевшего коронавирусной инфекцией, выявлялось ухудшение концентрации внимания, у 9 (13,2%) — краткосрочной памяти, у 16 (23,5%) — замедленная скорость обработки информации. Изучение когнитивных функций по психодиагностическим тестам свидетельствовало об интеллектуально-мнестических расстройствах в виде замедленности и недостаточной пластичности мышления, плохой памяти, нарушения концентрации и переключения внимания, снижения подвижности нервных процессов у 22 (32,4%) больных, при этом значимого отличия от группы контроля не было ($n = 4$, 13,3%; ОШ = 3,1; 95% ДИ: 1,0–10,0).

Кривая запоминания 10 слов не достигала нормы и носила инертный характер у трети пациентов основной группы, что выражалось в замедлении заучивания слов, нарастании истощения без повышения показателя воспроизведения после интерференции.

Психозомоциональное состояние перенесших COVID-19, оцененное по психодиагностическим тестам, характеризовалось легкой или умеренной астенизацией у 16 (23,5%) пациентов, субклиническим проявлением тревоги или депрессии — у 12 (17,6%). Выраженные формы астенического синдрома, тревоги или депрессии отмечались у 5 (7,4%) переболевших.

В группе контроля диагностические тесты реже выявляли изменения психозомоционального состояния, однако статистически значимые различия по психоневрологическому статусу отсутствовали: астенизация наблюдалась у 5 (16,7%) участников (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 0,5–4,7), субклинические проявления тревоги или депрессии — у 2 (6,7%; ОШ = 3,0; 95% ДИ: 0,6–14,3). Выраженные формы астенического синдрома, тревоги и депрессии были у 1 (3,3%) человека (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 0,3–20,6).

Такое несоответствие жалоб и данных психоневрологических тестов свидетельствует, что тревожно-депрессивные состояния чаще протекают в скрытой, атипичной форме, маскируясь разнообразными психовегетативными и соматическими проявлениями, и, как правило, определяются только диагностическими методами.

Нарушения психозомоциональной сферы формируются при различных формах течения вирусной инфекции. Легкая форма заболевания приводит к развитию легких астенических состояний, субклиническим проявлениям тревоги или депрессии. Тяжелые формы коронавирусной инфекции формируют выраженный астенический или тревожно-депрессивный синдром.

Нарушения психозомоционального фона сопровождались клинически выраженными вегетативными реакциями (локальным гипергидрозом, вариабельностью артериального давления и пульса, диспепсическими расстройствами) у 34 (50%) пациентов с постковидным синдромом.

Частой жалобой у 27 (39,7%) больных после COVID-19 являлось нарушение сна в виде трудностей при засыпании, частых ночных пробуждений, сонливости днем. Оценка субъективных характеристик сна по шкале Шпигеля чаще выявляла пресомнические нарушения (увеличение времени засыпания) и интрасомнические нарушения (большое количество ночных пробуждений, частые сновидения и снижение качества ночного сна) — у 30 и 23 обследованных (44,1% и 33,8% соответственно). Постсомнические расстройства (снижение качества утреннего пробуждения) были у 15 (22,1%) больных, изолированные нарушения сна — у 48 (70,6%), признаки двух или даже трех нарушений (смешанные нарушения) — у 20 (29,4%).

Согласно шкале Шпигеля, субъективная оценка сна составила $18,6 \pm 1,67$ балла, что расценено как умеренные инсомнические нарушения. Это указывает на целесообразность комплексного обследования у сомнолога.

Жалобы на нарушения сна отмечались и в группе контроля. Изучение характеристик сна свидетельствовало о преобладании интрасомнических нарушений у 7 (23,3%) участников (ОШ = 1,7; 95% ДИ: 0,6–4,5). У 4 (13,3%) человек выявлялись пресомнические нарушения (ОШ = 5,1; 95% ДИ: 1,6–16,3). Пресомнические нарушения в основной группе выявлялись в 5 раз чаще, чем в группе контроля.

Найдена положительная корреляция ($r = 0,46–0,58$) различных компонентов сна (субъективного качества сна, времени от того, как человек лег в постель, до засыпания, большого количества ночных пробуждений) с клинически значимым уровнем тревоги и депрессии.

Исследования показали, что в основной группе у 18 (47,4%) женщин чаще выявлялись астеновегетативные реакции, у 10 (26,3%) — проявления тревоги, у 16 (42,1%) — интрасомнические нарушения сна. У 11 (36,7%) мужчин преобладала депрессивная симптоматика, у 17 (56,7%) — пресомнические нарушения сна, у 14 (46,7%) — когнитивная дисфункция.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на стабилизацию ситуации во многих регионах страны по коронавирусной инфекции, из-за периодических вспышек заболевания в связи с мутационной изменчивостью вируса SARS-CoV-2 сохраняет актуальность изучение особенностей COVID-19 и его влияния на органы и системы.

Согласно литературным данным, уже при первых симптомах у пациентов отмечаются отдельные неврологические признаки поражения центральной и периферической нервной системы вирусом SARS-CoV-2. Кроме того, выявлен рост распространенности психоэмоциональных расстройств, особенно у лиц старшего возраста и больных с сопутствующими заболеваниями [13].

Проведенное нами исследование показало, что в постковидном периоде (до 6 месяцев) у переболевших коронавирусной инфекцией сохраняются лишь отдельные психоневрологические нарушения, а именно астенизация после болезни и нарушения сна, преимущественно пресомнического характера.

Установленное отсутствие статистически значимых различий между пациентами, перенесшими COVID-19, и не болевшими по ряду психоневрологических проявлений (перепадам настроения в течение дня, соматовегетативным реакциям, нарушениям памяти, проявлениям тревоги и депрессии, другим диссомническим расстройствам) противоречит литературным данным, которые свидетельствуют о длительно сохраняющихся постковидных астенических и вегетативных реакциях, а также депрессивных и тревожных расстройствах.

Headline stress disorder — синдром, свойственный пандемии COVID-19 (ответная реакция на сильный стресс), согласно полученным нами результатам, проявляется повышенной утомляемостью и нарушениями сна [14].

Нами получены сведения о сохраняющихся у довольно многих реконвалесцентов нарушениях обоняния и вкуса, сомато- и астеновегетативных реакциях, свидетельствующих о стойкости неврологических нарушений, которые не регрессируют полностью даже к 6 месяцам после перенесенной коронавирусной инфекции. Считаем, что длительно сохраняющееся поражение нервной системы у пациентов после COVID-19 объясняется персистенцией SARS-CoV-2 в крови, следующей за стадией острого инфицирования и формированием аутоиммунного ответа на инфекцию. Кроме того, сохранению неврологических проявлений могут способствовать нарушения гемостаза вследствие полиорганной недостаточности (гипоксемии, нарушения кислотно-щелочного равновесия), а также аутоиммунные воспалительные и демиелинизирующие процессы [15, 16].

Длительная гипоксия и нейровоспаление могут способствовать нейропсихиатрической симптоматике и когнитивным нарушениям, а вторичные иммунопатологические изменения — переходу острых психоневрологических состояний в хроническую фазу [17, 18].

Расстройства сна часто сопровождают COVID-19 и наблюдаются в структуре постковидного синдрома. Изучение характера нарушений сна у пациентов после перенесенной

коронавирусной инфекции позволило нам установить преобладание пресомнических нарушений. Они, по-видимому, обусловлены патологическим воздействием на центральную нервную систему соматических вредностей (непосредственного поражения центральной нервной системы вирусом или полиорганной недостаточности) и неврологических осложнений COVID-19; а также, возможно, являются проявлением тревожно-депрессивной симптоматики, диагностируемой у больных, перенесших COVID-19. В подобных случаях инсомния является одним из симптомов психоэмоционального расстройства.

В структуре нарушений сна преобладает увеличение времени засыпания. Частота других инсомнических расстройств, характерных для постковидного синдрома, статистически значимо не различалась в группах [19].

Изучение влияния пандемии COVID-19 на ментальное здоровье показало, что преобладают тревожно-депрессивные состояния с разной степенью зависимости от пола и профессии, при этом женщины подвержены более выраженным депрессивным симптомам, таким как тревога и посттравматическое стрессовое расстройство, чем мужчины [20]. В ходе наших исследований установлено, что женщины, перенесшие COVID-19, чаще страдали от тревоги, сопровождающейся астеновегетативными реакциями и нарушением сна, преимущественно с трудностями засыпания. Мужчины, переболевшие коронавирусной инфекцией, более склонны к депрессивной симптоматике, нарушению сна с ранними пробуждениями и невозможностью вновь уснуть, когнитивной дисфункции.

Таким образом, полученные данные указывают на необходимость своевременной диагностики психоневрологических нарушений у переболевших COVID-19 с использованием специальных опросников и шкал, а также назначения терапии с применением психокорректирующих методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных и собственных данных показал, что у пациентов после COVID-19 наблюдаются неврологические нарушения, проявляющиеся соматовегетативной, психоневрологической, когнитивной симптоматикой. В связи с этим у больных с коронавирусной инфекцией наряду с общепринятым неврологическим осмотром необходимо проводить разностороннее психодиагностическое тестирование для своевременного выявления нейропсихологических нарушений.

Несмотря на то что неврологическая симптоматика может оказаться минимальной на фоне других проявлений коронавирусной инфекции, ее наличие замедляет восстановление функциональных резервов организма и снижает работоспособность. В лечебно-восстановительный комплекс при постковидном синдроме вместе с общей и физической реабилитацией следует включать нейрореабилитацию для восстановления психических, когнитивных, соматовегетативных функций. Появление симптомов поражения нервной системы — признак неблагоприятного течения и исхода коронавирусной инфекции.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Лапко И.В. — разработка концепции исследования, написание статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Жеглова А.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: Lapko, I.V. — concept, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Zhiglova, A.V. — concept, text of the article, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Клиническое исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол № 8 от 23.04.2021 г.). Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The clinical study was approved by the Ethics Committee at the F. F. Erisman Federal Scientific Centre for Hygiene of the Federal Service for Consumer Rights Protection and Human Welfare (protocol No. 8, 23.04.2021). All patients signed Informed Consent Form for the participation in the study.

Об авторах / About the authors

Лапко Инна Владимировна / Lapko, I.V. — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. 141014, Россия, Московская обл., г.о. Мытищи, г. Мытищи, ул. Семашко, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4640-9396. E-mail: innakryl78@rambler.ru
Жеглова Алла Владимировна / Zheglova, A.V. — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора. 141014, Россия, Московская обл., г.о. Мытищи, г. Мытищи, ул. Семашко, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3777-9397. E-mail: drzhl@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–20. DOI: 10.1016/S 0140-6736(20)30460-8
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2):60–80. Belopasov V.V., Yashou Y., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. The nervous system damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):60–80. (in Russian). DOI: 10.17816/clinpract34851
- Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):7–16. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Boyko A.N., Voznyuk I.A. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):7–16. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20201200617
- Patersen R.W., Brown R.L., Benjamin L., Nortley R. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104–20. DOI: 10.1093/brain/awaa240
- Wang L., Shen Y., Li M., Chuang H. et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol*. 2020;267(10):2777–89. DOI: 10.1007/s00415-020-09974-2
- Whittaker A., Anson M., Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurol. Scand*. 2020;142(1):14–22. DOI: 10.1111/ane.13266
- Holmes E.A., O'Connor R.C., Perry V.H., Tracey I. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(6):547–60. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30168-1
- Duan L., Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):300–2. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30073-0
- Dong L., Bouey J. Public mental health crisis during COVID-19 pandemic, China. *Emerg. Infect. Dis*. 2020;26(7): 1616–18. DOI: 10.3201/eid2607.200407
- Horesh D., Brown A.D. Traumatic stress in the age of COVID-19: a call to close critical gaps and adapt to new realities. *Psychol. Trauma*. 2020;12(4):331–5. DOI: 10.1037/tra0000592
- Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun*. 2020;87:18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
- Talevi D., Socci V., Carai M., Carnaghi G. et al. Mental health outcomes of the COVID-19 pandemic. *Riv. Psichiatr*. 2020;55(3):137–44. DOI: 10.1708/3382.33569
- Rahman J., Muralidharan A., Quizi S.J., Saleem H. et al. Neurological and psychological effects of Coronavirus (COVID-19): an overview of the current era pandemic. *Cureus*. 2020;12(6):e8460. DOI: 10.7759/cureus.8460
- Осколкова С.Н. Амбулаторные случаи психических нарушений в период коронавирусной пандемии COVID-19. Психиатрия. 2020;18(3):49–57. Oskolkova S.N. Out-patient cases of mental disorders in COVID-19. *Psychiatry*. 2020;18(3):49–57. (in Russian). DOI: 10.30629/2618-6667-2020-18-3-49-57
- Arbour N., Côté G., Lachance C., Tardieu M. et al. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *J. Virol*. 1999;73(4):3338–50. DOI: 10.1128/JVI.73.4.3338-3350.1999
- Futch H.S., Croft C.L., Truong V.Q., Krause E.G. et al. Targeting psychological stress signaling pathways in Alzheimer disease. *Mol. Neurodegener*. 2017;12:49. DOI: 10.1186/s13024-017-0190-z
- Soria V., González-Rodríguez A., Huerta-Ramos E., Usall J. et al. Targeting hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and sex steroids for improving cognition in major mood disorders and schizophrenia: a systematic review and narrative synthesis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;93:8–19. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.04.012
- Самушия М.А., Миронова Н.В., Полуэктов М.Г. Нарушения сна у пациентов с COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):825–8. Samushiya M.A., Mironova N.V., Poluektov M.G. Sleep disorders in patients with COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):825–8. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201256
- Некаева Е.С., Большакова А.Е., Малышева Е.С., Галова Е.А. и др. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста. Современные технологии в медицине. 2021;13(4):16–26. Neakaeva E.S., Bolshakova A.E., Malysheva E.S., Galova E.A. et al. Gender characteristics of the novel coronavirus infection (COVID-19) in middle-aged adults. *Modern Technologies in Medicine*. 2021;13(4):16–26. (in Russian). DOI: 10.17691/stm2021.13.4.02

Поступила / Received: 30.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 12.07.2023



Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции

К.А. Газенкамф ✉, Е.А. Доморацкая, Д.В. Дмитренко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить ассоциацию носительства rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1*, rs7997012 гена *HTR2A* с развитием невротических расстройств у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 133 клинически здоровых добровольца. Возраст участников варьировал от 16 до 24 лет. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Произведены психологическое тестирование с использованием опросника депрессивной симптоматики Бека, шкалы социально-ситуативной тревоги О. Кондаша в модификации А.М. Прихожан, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, а также исследование ассоциации носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) rs7997012 гена *HTR2A*, rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1* с невротическими нарушениями (тревожностью и субклинической депрессией).

Результаты. По данным многофакторного анализа, выявлена ассоциация носительства аллеля G гена *COMT* (отношение шансов (ОШ) = 2,784; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,291–6,001; $\chi^2 = 6,986$; $p = 0,009$) и генотипа AG (ОШ = 2,208; 95% ДИ: 1,032–4,724; $\chi^2 = 16,716$; $p < 0,001$) с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека. Носительство генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза (ОШ = 3,011; 95% ДИ: 1,138–7,967; $\chi^2 = 7,622$; $p = 0,023$).

Заключение. Носительство аллеля G и генотипа AG rs4680 гена *COMT* ассоциировано с субклинической депрессией, а носительства генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза. Таким образом, ОНВ данных генов можно рассматривать как предикторы невротических расстройств, значимые уже на субклиническом уровне.

Ключевые слова: ген *COMT*, ген *TPH1*, тревога, депрессия, невротические расстройства.

Для цитирования: Газенкамф К.А., Доморацкая Е.А., Дмитренко Д.В. Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции. Доктор.Ру. 2023;22(6):54–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59



Genetic Predictors of the Development of Autonomic Dysfunction

K.A. Gazenkampf ✉, E.A. Domoratskaya, D.V. Dmitrenko

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Aim: To study the association of the *HTR2C* gene rs6318, rs6313 of the *HTR2A* gene, rs4680 of the *COMT* gene, rs3785143 of the *SLC6A2* gene, rs1799913 of the *TPH1* gene, rs7997012 of the *HTR2A* gene with the development of neurotic disorders in young people living in the Krasnoyarsk Territory.

Design: A comparative study.

Materials and methods. The study included 133 clinically healthy volunteers. The age of the participants ranged from 16 to 24 years. Molecular genetic studies were carried out on the basis of the Laboratory of Medical Genetics of the V.F. Voino-Yasenetsky Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Psychological testing was performed using the questionnaire of depressive symptoms of Beck, the scale of socio-situational anxiety of O. Kondash in the modification of A.M. Parishioner, Hospital scale of anxiety and depression, as well as carrier study of the association of single nucleotide variants (ONV) rs7997012 of the *HTR2A* gene, rs6318 of the *HTR2C* gene, rs6313 of the *HTR2A* gene, rs4680 of the *COMT* gene, rs3785143 of the *SLC6A2* gene, rs1799913 of the *TPH1* gene with neurotic disorders (anxiety and subclinical depression).

Results. According to multivariate analysis, the association of the *COMT* G gene allele carrier (odds ratio (OR) = 2.784; 95% confidence interval (CI): 1.291–6.001; $\chi^2 = 6.986$; $p = 0.009$) and the AH genotype (OR = 2.208; 95% CI: 1.032–4.724; $\chi^2 = 16.716$; $p < 0.001$) with subclinical depression according to the total index of the Beck scale. Carrying the SS genotype of the rs1799913 *TRN1* gene increases the risk of learning anxiety by 3 times (OR = 3.011; 95% CI: 1.138–7.967; $\chi^2 = 7.622$; $p = 0.023$).

Conclusion. The carriage of the G allele and the rs4680 genotype and AG of the *COMT* gene is associated with subclinical depression, and the carriage of the SS genotype of the rs1799913 *TRN1* gene increases the risk of learning anxiety by 3 times. Thus, the ONV of these genes can be considered as predictors of neurotic disorders, significant already at the subclinical level.

Keywords: *COMT* gene, *TRN1* gene, anxiety, depression, neurotic disorders.

For citation: Gazenkampf K.A., Domoratskaya E.A., Dmitrenko D.V. Genetic predictors of the development of autonomic dysfunction. Doctor.Ru. 2023;22(6):54–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59

✉ Газенкамф Кирилл Александрович / Gazenkampf, K.A. — E-mail: hassenkampff@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) является распространенным заболеванием [1]. Симптомы вегетативных нарушений обширны, разнообразны и часто неспецифичны. Только у 10–25% пациентов вегетативная дисфункция диагностируется при первом посещении, у остальных она может быть выявлена лишь годы спустя [2].

В структуре ВНС выделяют два анатомически и функционально различных структурных отдела: сегментарный, представленный периферическими вегетативными нервами и сплетениями, боковыми рогами спинного мозга и вегетативными ядрами ствола мозга, и надсегментарный, представленный верхними отделами ствола мозга, гипоталамусом, лимбической системой и ассоциативной корой больших полушарий головного мозга. При этом если функции сегментарного отдела в большей степени ограничиваются поддержанием гомеостаза покоя, то надсегментарный отдел отвечает преимущественно за адаптационно-компенсаторные реакции организма [3].

Клинически вегетативные нарушения можно разделить на три синдрома [4].

1. Синдром периферической вегетативной недостаточности, возникающий при поражении боковых рогов спинного мозга, вегетативных ганглиев, периферических нервных волокон. Клинически он проявляется патологией со стороны внутренних органов, чаще всего ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

2. Ангиотрофоалгический синдром, возникающий из-за повреждения вегетативных волокон крупных периферических нервов и проявляющийся в основе своей в виде локальных вегетативных расстройств в конечностях (трофических расстройств, изменения окраски и тургора кожи, отеков).

3. Психовегетативный синдром являет собой полисистемные вегетативные расстройства, возникающие в результате нарушения функций надсегментарного отдела ВНС под воздействием психических стрессоров [4].

Тревога и расстройства, связанные со стрессом, относятся к числу наиболее распространенных невротических нарушений. Хотя исследования семей и близнецов показывают, что и генетические факторы, и факторы окружающей среды играют важную роль в их этиологии, генетические основы тревожных и связанных со стрессом расстройств изучены недостаточно [5].

Повышенная тревожность способствует изменению тонуса симпатической нервной системы, повышает прессорные реакции, выброс катехоламинов, что вызывает дисбаланс в ВНС. Дисбаланс в состоянии отделов ВНС наблюдается при различных заболеваниях, его сопровождают и другие изменения функционального и морфологического характера, что приводит к ухудшению самочувствия больных, а в итоге — к снижению качества жизни и развитию нарушений в психоэмоциональной сфере [6].

В настоящее время несомненный интерес представляет поиск и изучение генетических предикторов развития невротических нарушений, в частности тревожно-депрессивных расстройств.

Предполагается, что ключевую роль в появлении депрессии играет дисфункция моноаминов (серотонина, дофамина и норадренина) — нейромедиаторов нейротрансмиттерных систем мозга человека [7].

Серотонинергическая система имеет большое значение в регуляции социального поведения. Носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, ответственных за обмен

серотонина, в том числе генов *HTR2C* и *HTR2A*, может обуславливать развитие депрессии и повышенной тревожности [8].

Одним из кандидатов в предикторы развития депрессивных расстройств является ген, кодирующий 2С рецептор серотонина, также имеющий ассоциации с реакцией кортизола и поведенческими изменениями [9].

В ряде исследований показано, что носители аллеля С гена *HTR2C* имеют более сфокусированный аффект в ответ на стресс, неадаптивные реакции на стресс [10] и более высокий риск развития рецидивирующей депрессии и биполярного расстройства [11].

Однако исследования взаимосвязи носительства ОНВ генов, кодирующих нейротрансмиттеры и/или их рецепторы, с развитием невротических проявлений вегетативных нарушений у жителей Восточной Сибири ранее не проводились.

Цель исследования: изучить ассоциацию носительства rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1*, rs7997012 гена *HTR2A* с развитием невротических расстройств у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 64/2015).

В исследование включены 133 клинически здоровых добровольца-европеоида, проживающих на территории Красноярского края. Возраст участников варьировал от 16 до 24 лет.

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории медицинской генетики (д. м. н., доцент Д.В. Дмитренко) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Произведено психологическое тестирование с использованием опросника депрессивной симптоматики Бека, шкалы социально-ситуативной тревоги О. Кондаша в модификации А.М. Прихожан, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Изучены ассоциации носительства ОНВ rs7997012 гена *HTR2A*, rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1* с невротическими нарушениями (тревожностью и субклинической депрессией).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 7.0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота носительства ОНВ генов *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае, приведена в *таблице 1*.

Частота носительства исследуемых ОНВ генов *HTR2A*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае, соответствует закону равновесия Харди — Вайнберга.

Частота носительства изучаемых ОНВ генов в мире представлена в *таблице 2*.

У жителей Красноярского края выявлена более высокая частота носительства гомозиготного генотипа AA rs7997012 и генотипа GG rs6313 гена *HTR2A* в сравнении с таковой в общемировой популяции в целом (21,39 против 9,7%; 46,72 против 20,4% соответственно). Распределение носительства полиморфных вариантов генов rs6318 гена *HTR2C*,

Таблица 1 / Table 1

Частота носительства одонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* у лиц юношеского возраста — жителей Красноярского края

The rate of carrier status of single nucleotide variant of genes *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* in adolescent residents of the Krasnoyarsk Territory

ОНВ	Генотип	Количество, n (%)	Равновесие Харди — Вайнберга, χ^2 , p
rs4680 гена <i>COMT</i>	AA	41 (29,93)	0,0282 p = 0,866
	AG	67 (48,91)	
	GG	29 (21,16)	
rs3785143 гена <i>SLC6A2</i>	CC	101 (73,72)	0,0247 p = 0,875
	CT	33 (24,09)	
	TT	3 (2,19)	
rs1799913 гена <i>TPH1</i>	AA	25 (18,38)	3,695 p = 0,054
	AC	79 (58,09)	
	CC	32 (23,53)	
rs7997012 гена <i>HTR2A</i>	AA	89 (21,39)	0,3837 p = 0,535
	AG	200 (48,08)	
	GG	127 (30,53)	
rs6313 гена <i>HTR2A</i>	AA	14 (10,22)	0,0055 p = 0,940
	AG	59 (43,07)	
	GG	64 (46,72)	
rs6318 гена <i>HTR2C</i>	CC	14 (3,37)	10,7499 p = 0,001
	GC	77 (18,51)	
	GG	325 (78,13)	

rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2* у жителей Красноярского края сопоставимо с показателями мировых исследований [13].

По данным многофакторного анализа, найдена ассоциация носительства аллеля G гена *COMT* (отношение шансов (ОШ) =

Таблица 2 / Table 2

Частота носительства одонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* в мире [12]

The rate of carrier status of single nucleotide variant of genes *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* worldwide [12]

ОНВ	Генотип	Количество, %	Равновесие Харди — Вайнберга, χ^2 , p
rs4680 гена <i>COMT</i>	AA	24,8	0,611 p = 0,434
	AG	46,0	
	GG	29,2	
rs3785143 гена <i>SLC6A2</i>	CC	82,3	0,942 p = 0,331
	CT	17,7	
	TT	0	
rs7997012 гена <i>HTR2A</i>	AA	9,7	1,607 p = 0,204
	AG	51,6	
	GG	38,7	
rs6313 гена <i>HTR2A</i>	AA	27,4	0,241 p = 0,623
	AG	52,2	
	GG	20,4	
rs6318 гена <i>HTR2C</i>	CC	9,2	23,896 p = 0,000001
	GC	13,8	
	GG	76,9	

2,784; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,291–6,001; $\chi^2 = 6,986$; p = 0,009) и генотипа AG (ОШ = 2,208; 95% ДИ: 1,032–4,724; $\chi^2 = 16,716$; p < 0,001) с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека (табл. 3).

Носительство генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза (ОШ = 3,011; 95% ДИ: 1,138–7,967; $\chi^2 = 7,622$; p = 0,023) (табл. 4).

Статистически значимые ассоциации носительства ОНВ rs7997012 гена *HTR2A*, rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs3785143 гена *SLC6A2* с тревожностью и субклинически значимой депрессией, по данным многофакторного анализа, отсутствуют (p > 0,05).

Таблица 3 / Table 3

Ассоциация носительства генотипов и аллелей гена *COMT* с уровнем депрессивной симптоматики

The correlation between the carrier status of *COMT* genotypes and alleles and the level of depression symptoms

Аллель, генотип	Контрольная группа (n = 40)	Основная группа (n = 93)	χ^2	P	Отношение шансов	95% доверительный интервал
A 15/57	0,36	0,61	6,986	0,009	0,359	0,166–0,774
G 26/36	0,64	0,39			2,784	1,291–6,001
AA 2/37	0,05	0,40	16,716	< 0,001	0,079	0,018–0,350
AG 25/40	0,62	0,43			2,208	1,032–4,724
GG 13/16	0,33	0,17			2,317	0,987–5,438
PXB	4,963 (p = 0,025)	0,814 (p = 0,366)	–			

Примечание. Здесь и в таблице 4 больные разделены на группы с наличием или отсутствием депрессивной симптоматики.

Note. Here and Table 4: patients are divided into groups presenting with or not presenting with depression symptoms.

Ассоциация носительства генотипов и аллелей гена *TPH1*
с уровнем учебной тревожности

The correlation between the carrier status of *TPH1* genotypes and alleles and the level of academic anxiety

Аллель, генотип	Контрольная группа (n = 85)	Основная группа (n = 47)	χ^2	P	Отношение шансов	95% доверительный интервал
A 35/27	0,41	0,57	3,217	0,073	0,518	0,251–1,067
C 50/20	0,59	0,43			1,928	0,937–3,969
AA 11/13	0,13	0,28	7,622	0,023	0,388	0,158–0,956
AC 48/28	0,56	0,60			0,880	0,427–1,814
CC 26/6	0,31	0,13			3,011	1,138–7,967
PXB	2,334 (p = 0,126)	2,244 (p = 0,134)	–			

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами обнаружена ассоциация носительства аллеля G и генотипа AG гена *COMT* с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека, что подтверждает значимость носительства полиморфных вариантов данного гена в формировании депрессии, и это согласуется с результатами других авторов. [14–22].

В открытой популяции населения 25–44 лет при случайной выборке из 224 мужчин и 217 женщин среди носителей генотипа G/G гена *COMT* высокий уровень депрессии встречался чаще, чем у носителей генотипа A/A. У последних высокий уровень депрессии наблюдался реже, чем у носителей генотипа G/A и носителей всех генотипов в целом. У носителей аллеля G более часто был высокий уровень депрессии, чем у носителей аллеля A [14].

Большое внимание уделяется связи rs6480 гена *COMT* и стресса как наиболее значимой. В исследовании T.O. Watanabe и соавт. (2017) показано, что носители генотипа AA более подтверждены и чувствительны к стрессовым факторам в детском и юношеском возрасте, что впоследствии приводит к стрессовым реакциям в более зрелом возрасте [16].

L. Ahmadi (2018) представил данные об ассоциации rs4680 гена *COMT* с шизофренией и биполярным расстройством I типа [23]. Однако большинство исследователей отмечают связь данного ОНВ с тревожно-депрессивными расстройствами. Так, носительство аллеля A значительно увеличивает риск депрессии [14, 17].

Однако поскольку в нашей выборке, в отличие от других исследований, находились люди с субклиническими проявлениями тревоги, значимая ассоциация гена *COMT* с тревожными расстройствами не обнаружена.

Гетерозиготное носительство rs4680 гена *COMT* может выступать в роли фактора риска склонности к агрессивному поведению, что показано в исследовании носительства различных генов у 205 добровольцев в возрасте 12–19 лет. Это может иметь особенное значение у лиц юношеского возраста, т. к. агрессивное поведение в юношеском возрасте может усугубиться в будущем, приводя к проявлению более серьезного насилия [18, 19].

Социальная изоляция значительно повышает риск агрессивного поведения [20]. Носители аллеля A гена *COMT* более остро реагируют на социальную изоляцию и проявляют более сильную агрессию [21]. Напротив, социальная интеграция снижает риск агрессивных проявлений [22].

При исследовании генетических предикторов развития депрессий обращает на себя внимание rs1799913 гена *TPH1*. Показана роль триптофангидроксилазы в созревании серотониновых нейронов в головном мозге [24].

В качестве важнейшего регулятора нервной системы выступает дофамин, от которого зависят поведение, вознаграждение [25], принятие решений [26], мотивация, эмоции [18], а также регуляция психомоторных функций [23].

Носительство генотипов CC и CA гена *TPH1* связано с более высоким риском депрессивных эпизодов и различными видами зависимостей [27]. В исследуемой нами когорте показано статистически значимое усиление учебной тревожности у носителей генотипа CC.

Ген *HTR2C* является чрезвычайно важной мишенью для лекарств, используемых при лечении ряда психических расстройств, включая депрессию [10]. Кроме того, носительство rs6318 гена *HTR2C* связано с нарушением ответа на стресс и развитием депрессии, тяжестью депрессии и ответом на лечение фармакологическими антидепрессантами, стресс-индуцированным высвобождением дофамина. Существует ассоциация полиморфизма гена, кодирующего рецептор серотонина 2C, с депрессией и показателями качества жизни у пациентов перед операцией коронарного шунтирования [28].

В исследовании В.Н. Brummett и соавт. (2012) показано, что носители аллелей C и G гена *HTR2C* имеют равные стартовые уровни кортизола. У носителей аллеля G гена *HTR2C* ниже уровень кортизола в крови, выделяющегося в ответ на стресс, грусть или гнев, и они испытывают менее сильный гнев и более слабые симптомы депрессии. Предположена также связь между увеличением экспрессии гена *HTR2C* и более высокой реактивностью амигдалы [29]. Таким образом, носительство аллеля C может способствовать риску возникновения депрессии как самостоятельно, так и при сочетании с жизненным стрессом, и представлять клиническую значимость для ранней диагностики депрессии [10].

Показан и более высокий уровень тревожности у носителей аллеля C rs6318 гена *HTR2C* как в группе пациентов с шизофренией, так и у психически здоровых лиц [30].

Серотониновые рецепторы 2A типа (*5-HT2AR*) являются важным звеном в патогенезе различных невротических расстройств. Однако вклад носительства разных ОНВ гена *HTR2A* в развитие депрессии носит противоречивый характер [13, 31].

Носительство ОНВ rs7997012, расположенного в интроне гена *HTR2A*, значимо ассоциировано с эффективностью лечения циталопрамом и риском суицида при наличии эпизодов сексуального или физического насилия в детстве [32].

Однако при сравнении здоровых людей и пациентов с депрессией, в том числе с тяжелым депрессивным расстройством, в корейской, японской и финской популяциях какие-либо значимые связи развития депрессий с носительством ОНВ гена *HTR2A* не выявлены [33].

Носительство ОНВ rs6313, rs6314, rs7997012 гена *HTR2A* среди 197 здоровых испытуемых европейского происхожде-

ния статистически значимо не влияло на плотность 5-HT_{2A} рецепторов в коре головного мозга, по данным позитронно-эмиссионной томографии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носительство аллеля G и генотипа AG rs4680 гена *COMT* ассоциировано с субклинической депрессией, а носительство генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза. Таким образом, ОНВ данных генов можно рассматривать как предикторы невротических расстройств, значимые уже на субклиническом уровне.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Газенкамф К.А. — обзор литературы, сбор и обработка данных, интерпретация полученных результатов, написание статьи; Доморацкая Е.А. — проведение и интерпретация полимеразной цепной реакции; Дмитренко Д.В. — научное руководство работой, помощь в интерпретации данных, корректировка и утверждение статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gazenkampf, K.A. — literature review, data collection and processing, interpretation of the results obtained, writing the article; Domoratskaya, E.A. — conducting and interpreting the polymerase chain reaction; Dmitrenko, D.V. — scientific guidance, assistance in data interpretation, correction and approval 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 в рамках комплексной темы «Менеджмент орфанных заболеваний» № AAAA-A19-119031990004-3.

The study was conducted within the framework of the complex topic "Management of orphan diseases" No. AAAA19-119031990004-3.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 64/2015. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee of Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, protocol No. 64/2015. All patients signed Informed Consent Form for the participation in the study.

Об авторах / About the authors

Газенкамф Кирилл Александрович / Gazenkampf, K.A. — ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5845-7212. E-mail: hassenkampf@mail.ru

Доморацкая Екатерина Алексеевна / Domoratskaya, E.A. — младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7953-2336. <https://orcid.org/0000-0001-9946-2878>. E-mail: e.domorats@yandex.ru

Дмитренко Диана Викторовна / Dmitrenko, D.V. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>. E-mail: mart2802@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guidolin D., Anderlini D., Maura G., Marcoli M. et al. A new integrative theory of brain-body-ecosystem medicine: from the Hippocratic holistic view of medicine to our modern society. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2019;16(17):3136. DOI: 10.3390/ijerph16173136
- Воробьева О.В. Психогенно обусловленная вегетативная дисфункция: диагностика и лечение «трудных» симптомов. *Нервные болезни*. 2017;3:12–18. Vorobeva O.V. Psychogenic vegetative dysfunction: diagnosis and treatment of "difficult" symptoms. *Journal of Nervous Diseases*. 2017;3:12–18. (in Russian)
- Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Корнишина Т.Л. Вегето-сосудистая дистония у детей и подростков. Клинико-психофизиологические проявления и терапия. *Практика педиатра*. 2019;3:17–21. Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A., Kornishina T.L. Vegetative-vascular dystonia in children and adolescents. *Clinical and psychophysiological manifestations and therapy. Pediatrician's Practice*. 2019;3:17–21. (in Russian)
- Балашова М.Е., Шеметова Г.Н., Губанова Г.В. Оценка поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у студентов медицинского вуза. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;15(2):342–7. Balashova M.E., Shemetova G.N., Gubanova G.V. Assessment of behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases among medical students. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;15(2):342–7. (in Russian)
- Колюбаева С.Н., Иванов А.М., Протасов О.В., Криворучко А.Б. и др. Генетические предикторы регуляции активности стресс-системы. Доклады Российской военно-медицинской академии. 2020;39(2):35–45. Kolyubaeva S.N., Ivanov A.M., Protasov O.V., Krivoruchko A.B. et al. Genetic predictors of regulation of the activity of a stress-system. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(2):35–45. (in Russian). DOI: 10.17816/rmmar60321
- Burcusa S.L., Iacono W.G. Risk for recurrence in depression. *Clin. Psychol. Rev*. 2007;27(8):959–85. DOI: 10.1016/j.cpr.2007.02.005
- Левчук Л.А., Шмиголь М.В., Иванова С.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2012;2(71):75–9. Levchuk L.A., Shmigol M.V.,

- Ivanova S.A. Serotonergic system in pathogenesis and therapy of depressive disorders (review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2012;2(71):75–9. (in Russian)
8. Brummett B.H., Kuhn C.M., Boyle S.H., Babyak M.A. et al. Cortisol responses to emotional stress in men: association with a functional polymorphism in the 5HTR2C gene. *Biol. Psychol.* 2012;89(1):94–8. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2011.09.013
 9. Левчук Л.А., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Шмиголь М.В. и др. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2C (HTR2C) с депрессивными расстройствами. *Фундаментальные исследования*. 2013;1–2:299–303. Levchuk L.A., Losenkov I.S., Vyalova N.M., Shmigol M.V. et al. Polymorphism of serotonin 2C receptor gene (HTR2C) in patients with depressive disorders. *Fundamental Research*. 2013;1–2:299–303. (in Russian)
 10. Avery B.M., Vrshek-Schallhorn S. Nonsynonymous HTR2C polymorphism predicts cortisol response to psychosocial stress I: effects in males and females. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;70:134–41. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.023
 11. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Абрамова Л.И. и др. Ассоциация полиморфизма Cys23Ser гена рецептора серотонина 2C с социальным поведением у больных шизофренией и здоровых. *Генетика*. 2015;51(2):242–7. Alfimova M.V., Golimbet V.E., Korovaitseva G.I., Abramova L.I. et al. Association between serotonin receptor 2C gene Cys23Ser polymorphism and social behavior in schizophrenia patients and healthy individuals. *Russian Journal of Genetics*. 2015;51(2):242–7. (in Russian). DOI: 10.7868/S0016675815010026
 12. International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449(7164):851–61.
 13. Atan Y., Akbaba M., Kul S., Tataroğlu Z. et al. Does the serotonin receptor gene (rs6313 and rs6314) polymorphism have a role in suicidal attempts? *J. Forensic Leg. Med.* 2018;56:32–6. DOI: 10.1016/j.jflm.2018.03.006
 14. Lin C.-H., Chaudhuri K.-R., Fan J.-Y., Ko C.-I. et al. Depression and catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with pain in Parkinson's disease. *Sci. Rep.* 2017;7(1):6306. DOI: 10.1038/s41598-017-06782-z
 15. Bernegger A., Kienesberger K., Carlberg L., Swoboda P. et al. The impact of COMT and childhood maltreatment on suicidal behaviour in affective disorders. *Sci. Rep.* 2018;8(1):692. DOI: 10.1038/s41598-017-19040-z
 16. Watanabe T., Ishiguro S., Aoki A., Ueda M. et al. Genetic polymorphism of 1019C/G (rs6295) promoter of serotonin 1A receptor and catechol-o-methyltransferase in panic disorder. *Psychiatry Investig.* 2017;14(1):86–92. DOI: 10.4306/pi.2017.14.1.86
 17. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н. и др. Ассоциация полиморфного маркера Val158Met rs4680 гена COMT с депрессией в открытой популяции 25–44 лет (международная программа ВОЗ MONICA, эпидемиологическое исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):19–25. Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maximov V.N. et al. Association of polymorphic marker Val158Met of COMT gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program MONICA, epidemiological study). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):19–25. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-19-25
 18. Evans S.C., Fite P.J., Hendrickson M.L., Rubens S.L. et al. The role of reactive aggression in the link between hyperactive-impulsive behaviors and peer rejection in adolescents. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 2015;46(6):903–12. DOI: 10.1007/s10578-014-0530-y
 19. Теннер Е.А., Таранушенко Т.Е., Логинова И.О., Каскаева Д.С. и др. Формирование психической зрелости учащихся, начавших обучение в разном возрасте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;4:48–54. Tenner E.A., Taranushenko T.E., Loginova I.O., Kaskaeva D.S. et al. Features of formation and levels of mental maturity of schoolchildren who started learning at different ages. *Siberian Medical Review*. 2013;4:48–54. (in Russian)
 20. Zhang W.X., Cao C., Wang M.P., Ji L.Q. et al. Monoamine oxidase A (MAOA) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms interact with maternal parenting in association with adolescent reactive aggression but not proactive aggression: evidence of differential susceptibility. *J. Youth Adolesc.* 2016;45(4):812–29. DOI: 10.1007/s10964-016-0442-1
 21. Wang M., Chen P., Li H., Kemp A.H. et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val158Met polymorphism moderates the effect of social exclusion and inclusion on aggression in men: findings from a mixed experimental design. *Front. Psychol.* 2021;11:622914. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.622914
 22. Tobaldini E., Costantino G., Solbiati M., Cogliati C. et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;74(ptB):321–9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.004
 23. Ahmadi L., Kazemi Nezhad S.R., Behbahani P., Khajeddin N. et al. Genetic variations of DAOA (rs947267 and rs3918342) and COMT genes (rs165599 and rs4680) in schizophrenia and bipolar I disorder. *Basic Clin. Neurosci.* 2018;9(6):429–38. DOI: 10.32598/bcn.9.6.429
 24. Wigner P., Czarny P., Synowiec E., Bijak M. et al. Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders. *J. Cell Mol. Med.* 2018;22(3):1778–91. DOI: 10.1111/jcmm.13459
 25. Simon N.W., Montgomery K.S., Beas B.S., Mitchell M.R. et al. Dopaminergic modulation of risky decision-making. *J. Neurosci.* 2011;31(48):17460–70. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3772-11.2011
 26. Marinho V., Oliveira T., Rocha K., Ribeiro J. et al. The dopaminergic system dynamic in the time perception: a review of the evidence. *Int. J. Neurosci.* 2018;128(3):262–82. DOI: 10.1080/00207454.2017.1385614
 27. Abraham A.D., Neve K.A., Lattal K.M. Dopamine and extinction: a convergence of theory with fear and reward circuitry. *Neurobiol. Learn Mem.* 2014;108:65–77. DOI: 10.1016/j.nlm.2013.11.007
 28. Levchenko A., Vyalova N.M., Nurgaliev T., Pozhidaev I.V. et al. NRG1, PIP4K2A, and HTR2C as potential candidate biomarker genes for several clinical subphenotypes of depression and bipolar disorder. *Front. Genet.* 2020;11:936. DOI: 10.3389/fgene.2020.00936
 29. Brummett B.H., Babyak M.A., Williams R.B., Harris K.M. et al. A putatively functional polymorphism in the HTR2C gene is associated with depressive symptoms in white females reporting significant life stress. *PloS One*. 2014;9(12):e114451. DOI: 10.1371/journal.pone.0114451
 30. Pan Y.-F., Zhang J.-Y., Qiu H.-M., Yu P.-P. et al. Association of polymorphisms in HTR2A, TPH1, and TPH2 genes with attempted suicide in rural China. *Psychiatr. Genet.* 2019;29(3):79–85. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000221
 31. Sinopoli V.M., Burton C.L., Kronenberg S., Arnold P.D. A review of the role of serotonin system genes in obsessive-compulsive disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;80:372–81. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.029
 32. Calabrò M., Mandelli L., Crisafulli C., Lee S.-J. et al. Neuroplasticity, neurotransmission and brain-related genes in major depression and bipolar disorder: focus on treatment outcomes in an Asiatic sample. *Adv. Ther.* 2018;35(10):1656–70. DOI: 10.1007/s12325-018-0781-2
 33. Spies M., Nasser A., Ozenne B., Jensen P.S. et al. Common HTR2A variants and 5-HTTLPR are not associated with human in vivo serotonin 2A receptor levels. *Hum. Brain Mapp.* 2020;41(16):4518–28. DOI: 10.1002/hbm.25138
 34. Sengupta S.M., Grizenko N., Thakur G.A., Bellingham J. et al. Differential association between the norepinephrine transporter gene and ADHD: role of sex and subtype. *J. Psychiatry Neurosci.* 2012;37(2):129–37. DOI: 10.1503/jpn.110073

Поступила / Received: 14.07.2022

Принята к публикации / Accepted: 29.09.2022



Неинвазивная нейромодуляция как метод обезболивания в комплексной терапии хронической боли в нижней части спины

Е.А. Мельникова¹, Е.Ю. Старкова¹ ✉, М.Р. Макарова², Д.А. Сомов²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

² ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: освещение российского и зарубежного опыта применения неинвазивной нейромодуляции с целью обезболивания у пациентов с хронической болью в нижней части спины (БНС); представление различных методов нейромодуляции, а также других реабилитационных технологий, которые могут применяться в сочетании с ней у лиц с БНС; описание параметров и программ нейромодуляции для оптимального проявления анальгезирующего эффекта.

Основные положения. БНС — широко распространенное (встречается у 7,5% мирового населения) и социально значимое заболевание (одна из ведущих причин утраты трудоспособности в мире). Эффективность медикаментозного купирования хронической БНС составляет около 40%, в связи с этим необходим поиск немедикаментозных методов лечения.

Нейропатический компонент хронической БНС связан с перестройкой корковых структур головного мозга. Поэтому нейростимуляция представляется наиболее перспективным подходом к лечению хронической БНС, а транскраниальная электростимуляция постоянным током (ТЭпТ) и ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) лидируют среди методов нейростимуляции по эффективности и безопасности.

Метод рТМС — эффективный и безопасный способ борьбы как с ноцицептивной болью, так и с нейропатической болью, являющейся частым компонентом хронических заболеваний, в частности БНС. Основную зону воздействия представляют участки моторной коры (M1). В сравнении с ТЭпТ рТМС лучше переносится пациентами и демонстрирует лучшие результаты в отношении купирования боли.

Заключение. Болевой синдром серьезно ограничивает возможность проведения реабилитационных мероприятий пациентам с БНС, при этом медикаментозные средства купирования боли обладают относительно низкой эффективностью. Мы предлагаем включить обезболивающую нейромодуляцию в комплексную терапию у таких больных. Наиболее популярными и эффективными методами нейростимуляции являются ТЭпТ и рТМС.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, реабилитация, транскраниальная магнитная стимуляция, нейропатическая боль.

Для цитирования: Мельникова Е.А., Старкова Е.Ю., Макарова М.Р., Сомов Д.А. Неинвазивная нейромодуляция как метод обезболивания в комплексной терапии хронической боли в нижней части спины. Доктор.Ру. 2023;22(6):60–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-60-66



Non-invasive Neuromodulation as a Pain Management Method in a Combined Therapy of Chronic Lower Back Pain

E.A. Melnikova¹, E.Yu. Starkova¹ ✉, M.R. Makarova², D.A. Somov²

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute; 61/2 Shchepkin St., Moscow, Russian Federation 129110

² Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53 Zemlyanoy Val St., Moscow, Russian Federation 105120

ABSTRACT

Aim: To describe the Russian and foreign experience in the use of non-invasive neuromodulation for pain management in patients with chronic lower back pain (LBP); to present various neuromodulation techniques and other rehabilitation methods which can be used in combination with neuromodulation in patients with LBP; to describe neuromodulation parameters and programs for an optimal analgesic effect.

Key points. LBP is a common (affecting 7.5 % of the world population) and socially significant condition (one of the leading causes of disability worldwide). The efficiency of drug pain management in chronic LBP is approximately 40 %, therefore, non-drug treatment options are required.

The neuropathic component of chronic LBP is associated with reorganization in cortex brain structures. Hence, neural stimulation is a most promising approach to chronic LBP management, while transcranial direct current electrotherapy stimulation (TEdC) and rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) are the most efficient and safest neural stimulation methods.

rTMS is an efficient and safe approach to the management both of nociceptive and neuropathic pain, which is a common component of chronic conditions, in particular of LBP. The main area of exposure is motor cortex areas (M1). As compared to TEdC, rTMS is better tolerated by patients and demonstrates better pain management results.

Conclusion. Pain syndrome is a significant limitation to rehabilitation in patients with LBP, and drug pain management is inefficient. We suggest that anaesthetic neuromodulation be included into a complex therapy of such patients. The most widely used and efficient neuromodulation techniques are TEdC and rTMS.

Keywords: lower back pain, rehabilitation, transcranial magnetic stimulation, neuropathic pain.

✉ Старкова Елена Юрьевна / Starkova, E.Yu. — E-mail: elena.starkova@inbox.ru

For citation: Melnikova E.A., Starkova E.Yu., Makarova M.R., Somov D.A. Non-invasive neuromodulation as a pain management method in a combined therapy of chronic lower back pain. Doctor.Ru. 2023;22(6):60–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-60-66

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНС), по данным Международной ассоциации по изучению боли (англ. International Association for the Study of Pain), является распространенной глобальной проблемой. В 2017 году ее распространенность среди мирового населения оценивалась примерно в 7,5%, что составляет около 577 миллионов человек. С 1990 года БНС является ведущей причиной лет, прожитых с нетрудоспособностью (англ. Years Lived with Disability), в мире¹.

Существенное значение имеет также негативный экономический эффект БНС: по результатам европейского исследования 2021 года, в котором приняли участие 16 стран, прямые и косвенные затраты на ее лечение составляют 3–10% валового внутреннего продукта европейских государств (6–19 тысяч евро в год на пациента) [1]. БНС вызывает снижение трудоспособности и общего качества жизни, повышает риск психологических и других сопутствующих заболеваний.

Данная категория пациентов чаще всего встречается на амбулаторном приеме у невролога и терапевта. По итогам опроса, проведенного в поликлиниках Москвы, 24,9% пациентов обратились за медицинской помощью в связи с БНС, а 52,9% испытывали БНС в течение последнего года².

Подход к реабилитации пациентов с БНС определяется сроком заболевания, причинами и основными патогенетическими механизмами боли [2]³. При сроке заболевания менее 6 недель (острая БНС) и своевременном назначении курса реабилитации, включающего лечебную физкультуру, медикаментозные и физические методы, прогноз для пациента благоприятный⁴. Однако при хронической БНС эффективность и переносимость фармакологических препаратов ограничены [1]⁵. Поэтому в реабилитации таких пациентов особое место приобретает неинвазивная стимуляция мозга с целью изменения нейрональной активности и создания анальгетического эффекта. В комплексной реабилитации лиц с хронической БНС используются также регулярные занятия лечебной физкультурой, физиотерапия, бальнеологические процедуры, рефлексотерапия [2]⁶. В отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с болью в спине методы неинвазивной нейростимуляции не включены [2]. Между тем авторы десятков зарубежных исследований рекомендуют их как эффективные способы снижения болевого синдрома [3–6].

«Золотым стандартом» нейростимуляции на протяжении многих лет является транскраниальная электростимуляция постоянным током (ТЭпТ). Однако в последние годы для коррекции болевого синдрома активно применяется ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС), зарекомендовавшая себя эффективным и безопасным методом при соблюдении определенных требований к интенсивности, частоте, длительности и числу процедур. Метод рТМС используется самостоятельно и в комплексном лечении (реа-

билитации) пациентов с хронической БНС. Максимальный анальгезирующий эффект наблюдался при применении высокочастотной рТМС в области моторной коры (М1) [7–10].

Целью обзора является освещение российского и зарубежного опыта применения неинвазивной нейромодуляции с целью обезболивания у пациентов с хронической болью в нижней части спины, описание различных методов нейромодуляции, а также других реабилитационных технологий, которые могут применяться в сочетании с ней у данных пациентов. Коротко представлены параметры и программы для оптимального проявления анальгезирующего эффекта нейромодуляции.

Оценивая эффективность лечения БНС, большинство зарубежных исследователей исходили из динамики интенсивности боли (визуальная аналоговая шкала, ВАШ), функциональных нарушений (опросники Роланда — Морриса и Освестри) и качества жизни (шкала SP-12). Такими же критериями при оценке эффективности лечения БНС руководствуются российские клиницисты⁷.

В данной работе обобщен опыт российских, европейских, американских, азиатских и австралийских ученых за последние 10 лет. В исследование вошли системные обзоры, мета-анализы, отдельные исследования, представленные в базах данных PubMed, Cochrane и eLIBRARY.

БОЛЬ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

В российских клинических рекомендациях «Боль в спине» (2021) БНС определяется как боль, мышечное напряжение и/или скованность, локализованные в области спины между XII парой ребер и нижними ягодичными складками с иррадиацией или без иррадиации в нижние конечности [2].

Это определение также соответствует международному термину, принятому ВОЗ. Синдром БНС (доброкачественная скелетно-мышечная боль в спине) не является нозологической единицей. Структура болевых синдромов в спине: 80–85% — неспецифические боли в спине; 10–15% — радикулопатии; 1–5% — специфические боли в спине, обусловленные серьезной патологией [2]. Вследствие высокой распространенности и невозможности у большей части пациентов установить конкретную анатомическую причину боли синдрому БНС в МКБ-10 придан статус «Боль внизу спины» (M54.5).

По длительности выделяют: острую БНС, которая продолжается до 6 недель (в последней версии отечественных клинических рекомендаций длительность острой боли ограничена 4 неделями); подострую БНС, продолжающуюся от 6 до 12 недель (согласно российским клиническим рекомендациям, 5–12 недель), и хроническую БНС сроком более 12 недель, то есть сверх нормального периода заживления поврежденных тканей [2, 11]. Наиболее благоприятный

¹ International Association for the Study of Pain. Lower back pain has been the leading cause of years lived with disability since 1990 and remains a significant global public health concern. 2021 July 21. URL: <https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/the-global-burden-of-low-back-pain/> (дата обращения — 20.06.2023).

² Российское межрегиональное общество по изучению боли (РОИБ). Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины: Клинические рекомендации. 2021. URL: <https://painrussia.ru/study-of-pain/> (дата обращения — 20.06.2023).

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

прогноз с частотой выздоровления от 39% до 90% в течение 6 недель имеет острая БНС [11].

Основные цели терапии БНС: 1) максимально быстрое и полное купирование болевого синдрома; 2) предотвращение хронизации и рецидивирования боли; 3) восстановление работоспособности пациента.

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Нейропатическая боль — это боль, вызванная поражением центральной или периферической нервной системы [12]. Она встречается с частотой от 3% до 18% и оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациента. В 60% случаев такая боль остается толерантной к медикаментозному лечению [13].

Клинические симптомы нейропатической боли по P. Shinn и соавт. представлены на рисунке 1 [14].

Предполагается, что в развитии нейропатической боли играют роль:

- 1) периферическая сенсibilизация — повышение чувствительности ноцицепторов к нервному импульсу;
- 2) центральная сенсibilизация — пролонгированное высвобождение нейромедиаторов и связывание их с рецептором N-метил-D-аспартата (NMDA), что вызывает повышение уровня внутриклеточного кальция;

Рис. 1. Положительные и отрицательные симптомы нейропатической боли [14]

Fig. 1. Positive and negative neuropathic pain symptoms [14]



3) деафферентация — способность нервной системы генерировать aberrantные ноцицептивные импульсы, которые мозг интерпретирует как боль [15, 16].

Реабилитационные стратегии, направленные на реорганизацию соматосенсорной коры после повреждения, могут быть ценными альтернативными терапевтическими подходами к лечению нейропатической боли [15, 16].

При хронизации БНС к первоначальной ноцицептивной скелетно-мышечной боли присоединяется нейропатический компонент, существенно усложняющий процесс реабилитации и требующий применения других методов лечения, в частности методов центральной и периферической нейростимуляции.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Стандартные методы лечения нейропатической боли в основном фармакологические, применяются, в частности, антидепрессанты, противосудорожные препараты, местные анестетики и опиоиды. Эффективность фармакологических методов составляет 40% [13, 14, 16]. Немедикаментозное лечение включает психологические подходы, физиотерапию, интервенционную терапию и хирургические процедуры. В последние годы вырос интерес клиницистов и исследователей к неинвазивным методам нейростимуляции. Воздействие на мозг природным электричеством с обезболивающей целью известно с древних времен (рис. 2) [16].

Неинвазивная нейростимуляция представляется специалистам наиболее перспективной ввиду ее эффективности и относительной безопасности. Среди методов центральной нейростимуляции в лечении хронической нейропатической боли используются в основном рТМС, ТЭпТ, транскраниальная электростимуляция переменным током, краниальная электротерапия, транскраниальная стимуляция случайным шумом и неинвазивная корковая электростимуляция с пониженным импедансом [14, 17, 18]. При этом ведущими методами являются рТМС и ТЭпТ.

Болеутоляющий механизм рТМС и ТЭпТ заключается в изменении возбудимости коры и синаптической пластичности, регулировании выработки нейротрансмиттеров и влиянии на структурные и функциональные связи областей мозга, связанных с обработкой и регуляцией боли (рис. 3) [13].

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ

ТЭпТ — наиболее старый метод, впервые упомянутый исследователями более 200 лет назад. Более 25 лет назад он получил второе рождение. ТЭпТ является «золотым стандартом» нейростимуляции — безопасным неинвазивным методом воздействия на кору мозга через наложенные на волосистую

Рис. 2. История развития нейростимуляции для лечения боли [16]

Fig. 2. History of neural stimulation development for pain management [16]

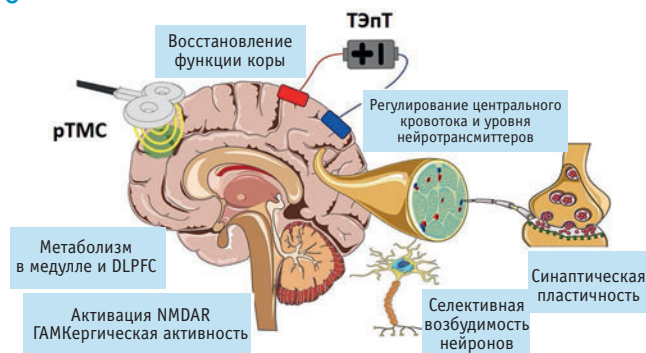


Рис. 3. Общие механизмы нейростимуляции при хронической нейропатической боли [13].

Примечание. Здесь и на рис. 4, 5: ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; DLPFC — дорсолатеральная префронтальная кора; NMDAR — рецепторы N-метил-D-аспартата

Fig. 3. General neural stimulation mechanisms in chronic neuropathic pain [13].

Note. Here and in Figures 4, 5: GABA = gamma-aminobutyric acid; DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex; NMDAR = N-methyl-D-aspartate receptors



часть головы электроды, соединенные с источником постоянного тока. Источник питания поддерживает напряжение в 9 В. Для уменьшения сопротивления электроды покрывают губками, пропитанными физиологическим раствором или гелем. Размеры используемых электродов для поддержания постоянной плотности тока и фокуса воздействия составляют 25–35 см², плотность тока — от 0,029 до 0,08 мА/см². Анодный электрод несет положительный, а катод — отрицательный заряд [19].

Параметры обезболивающей ТЭпТ. Дизайн протокола ТЭпТ требует установления трех параметров: силы тока, продолжительности процедуры и количества процедур.

ТЭпТ включает анодную и катодную стимуляцию. Когда положительно заряженный электрод (анод) помещается на поверхность головы, часть тока проникает в мозг и поляризует нейроны вблизи электрода, тем самым создавая возбуждение нейронов. Наоборот, отрицательно заряженный

электрод (катод) снижает возбудимость коры и вызывает гиперполяризацию нейронов. В ряде современных исследований ТЭпТ достигала обезболивающего эффекта при силе тока 1–2 мА [4–7]. Большинство авторов рекомендуют процедуры продолжительностью от 20 до 30 минут. По наблюдениям большинства исследователей, обезболивающий эффект достигается при выполнении 5–10 процедур [4, 7].

Есть предположение, что в основе обезболивающего действия ТЭпТ лежит модификация возбудимости нейронов в нейронных цепях, связанных с передачей сигналов боли, путем торможения либо прерывания этих таламических сигналов боли и других гиперактивных сетей локализации боли (рис. 4) [13].

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

В основе рТМС лежит принцип электромагнитной индукции, впервые открытый Майклом Фарадеем: изменяющееся магнитное поле порождает сопутствующее электрическое поле, которое индуцирует электрические токи в близлежащих проводящих структурах. В 1985 году А. Barker и соавт. предложили использовать магнитное поле для транскраниальной стимуляции. Метод оказался эффективным и заменил транскраниальную электростимуляцию, которая была болезненной и некомфортной для пациента. В большинстве случаев глубина воздействия при магнитной стимуляции ограничивается поверхностным слоем серого вещества головного мозга, однако есть свидетельства более глубокого (7–8 см) проникновения при рТМС, а следовательно, возможно ее влияние и на подкорковые структуры, такие как базальные ганглии и таламус [20].

Выбор места стимуляции на сегодняшний день осуществляется одним из трех нижеперечисленных способов. Большинство специалистов используют *метод на основе вызванного моторного ответа*. В систематическом обзоре K.-L. Zhang и соавт. в 19 из 30 исследований был использован именно он [16]. Оптимальное место стимуляции определяется по мышечному сокращению, обнаруженному визуально или с использованием ЭМГ. Порогом моторного ответа является минимальная интенсивность стимула, необходимая для того, чтобы вызвать хотя бы одно видимое мышечное сокращение [16, 21].

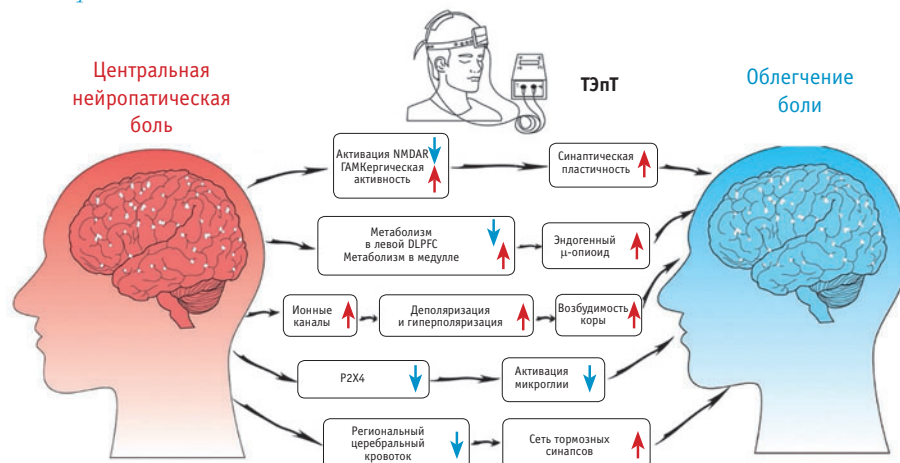
Метод на основе системы ЭЭГ 10/20. Согласно стандартной системе размещения электродов для проведения ЭЭГ

Рис. 4. Нейрофизиологические механизмы транскраниальной электростимуляции постоянным током [13].

Примечание. P2X4 — пуринорецептор 4

Fig. 4. Neurophysiological mechanisms of transcranial direct current electrotherapy stimulation [13].

Note. P2X4 = purine receptor 4



10/20, расстояние между электродами составляет 10% или 20% от индивидуально измеренных размеров головы [16].

Метод нейронавигации. Наиболее точное определение гиперактивных (или гиперметаболических) участков коры предполагает проведение трехмерной T1-взвешенной МРТ, позитронно-эмиссионной томографии или функциональной МРТ [16]. Метод нейронавигации обеспечивает максимальную точность места стимуляции и потенциально повышает эффективность терапии.

Параметры обезболивающей рТМС. Эффективность рТМС в основном определяется четырьмя параметрами: частотой, интенсивностью, количеством импульсов за одну процедуру и общим количеством процедур. Кроме того, катушка в форме восьмерки обеспечивает сфокусированную, более глубокую стимуляцию — большинство авторов рекомендуют для обезболивающей рТМС именно ее [22, 23].

Авторы отмечают эффективность анальгетического эффекта в диапазоне частот 5–20 Гц (K. Gatzinsky и соавт.) либо 10–20 Гц (A.F. Baptista и соавт.) [4, 9]. Интенсивность стимуляции определяется в интервале 80–120% от исходного значения порога моторного ответа [4–6]. Чаще всего используют 1500–3000 импульсов за процедуру, констатируется хороший обезболивающий эффект в данном диапазоне [4–6]. Для достижения более стойкого эффекта большинство авторов рекомендуют проведение 5–10 процедур рТМС [5, 6].

Имеются убедительные доказательства (уровень доказательности — А) высокого контроля над болью при использовании высокочастотной рТМС в области моторной коры (M1), контралатеральной локализации боли [24, 25]. Механизм обезболивающего действия рТМС во многом схож с механизмом транскраниальной электростимуляции (рис. 5) [13].

В 2018 году N.E. O'Connell и соавт. обновили версию оригинального системного обзора 2014 года, посвященного эффективности методов неинвазивной нейростимуляции в лечении хронической боли, добавив 36 новых исследований. Авторами представленных в обзоре работ были обследованы различные группы пациентов с хронической болью, в том числе пациенты, имеющие патологии с дегенеративными изменениями тка-

ней (например при артритах, повреждениях периферических нервов и ЦНС), а также ряд хронических болевых синдромов, таких как фибромиалгия и комплексный регионарный болевой синдром. По данным этого обзора, нейромодуляция является эффективным методом купирования болевого синдрома при большинстве нозологий, вызывающих хронический болевой синдром, включая БНС; среди методов нейростимуляции рТМС характеризуется наиболее выраженным анальгезирующим действием [6]. Для достижения обезболивающего эффекта при нейропатической боли преимущество следует отдавать высокочастотной рТМС, оптимальной областью воздействия является моторная кора (M1) на стороне, контралатеральной локализации боли (уровень доказательности — А) [6].

МЕТОДИКИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НОЦИЦЕПТИВНОЙ БОЛИ. СОЧЕТАННЫЕ МЕТОДИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ

Для уменьшения хронической боли в пояснице, помимо нейростимуляции, можно использовать такие немедикаментозные подходы, как физические упражнения, физиотерапия, мануальная терапия, массаж, когнитивно-поведенческая терапия, рефлексотерапия. Сочетание нейростимуляции с другими видами неинвазивного лечения может усиливать обезболивающий эффект.

Лечебная физкультура является немедикаментозным методом, наиболее часто используемым при БНС, в соответствии с рекомендациями по клинической практике [2, 26]. В широком спектре возможностей лечебной физкультуры выделены упражнения на двигательный контроль (УДК, англ. Motor Control Exercises) вследствие их влияния на снижение болевого симптома [23].

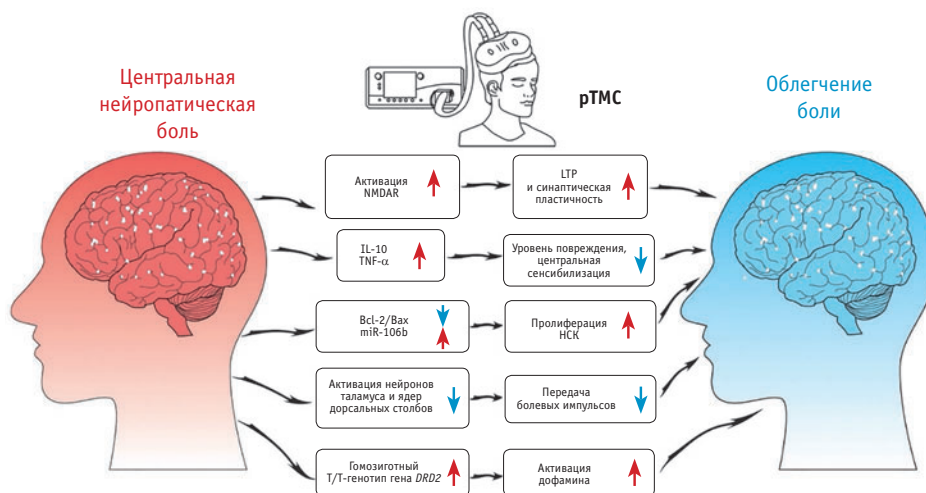
По результатам рандомизированного контролируемого исследования, опубликованного P. Patricio и соавт. в 2021 году, была доказана эффективность сочетания рТМС с УДК и изолированного применения рТМС для снижения болевого синдрома, повышения трудоспособности, снижения боязни движения, улучшения качества жизни и общей субъективной

Рис. 5. Нейрофизиологические механизмы ритмической транскраниальной магнитной стимуляции [13].

Примечание. НСК — нейральные стволовые клетки; Bax — Bcl-2-ассоциированный протеин X; Bcl-2 — B-клеточная лимфома 2; DRD2 — дофаминовый рецептор D2; IL — интерлейкин; LTP (англ. long-term potentiation) — длительная потенция; TNF — фактор некроза опухоли

Fig. 5. Neurophysiological mechanisms of rhythmic transcranial magnetic stimulation [13].

Note. NSC = neural stem cells; Bax = Bcl-2-associated protein X; Bcl-2 = B-cell lymphoma 2; DRD2 = dopamine receptor D2; IL = interleukin; LTP = long-term potentiation; TNF = tumour necrosis factor



оценки изменений в сравнении с контрольными группами пациентов (с применением имитации рТМС и комбинации имитации рТМС с УДК) [23].

Виртуальная реальность (ВР) представляет собой обогащенную среду с множественной сенсорной обратной связью (слуховой, визуальной, тактильной). Реабилитация в ВР задействует несколько корковых и подкорковых нейронных цепей, которые потенцируют обучение и восстановление пациента [27]. Метод может иметь некоторые преимущества перед традиционными занятиями: он позволяет моделировать реалистичную среду и ситуации из реальной жизни; комплекс упражнений может быть адаптирован для достижения конкретных реабилитационных целей; пациенты дольше сохраняют мотивацию к занятиям в виртуальной среде.

F. Alemanno и соавт. использовали ВР-технологии для реабилитации пациентов с БНС. Результаты клинического исследования показали значительное снижение интенсивности болевых ощущений по шкале оценки боли ($p < 0,05$), а также улучшение когнитивных функций ($p < 0,05$), параметров функциональных шкал ($p < 0,05$) и настроения ($p = 0,04$); отмечено повышение эффективности реабилитационного курса по сравнению с результатами в контрольной группе (где применялся стандартный комплекс лечебной физкультуры). Данные вошли в системный обзор R. Cassani и соавт. [27].

Ритмическая периферическая магнитная стимуляция (рПМС) — метод, при котором магнитная катушка располагается в зоне максимальных болевых ощущений в поясничной области.

В пилотном исследовании обезболивающего эффекта рПМС у пациентов с острой БНС, проведенном Y.-H. Lim и соавт. в Корее в 2018 году, уровень боли в группе рПМС снизился в среднем на $12,42 \pm 8,71$ пункта, в то время как в контрольной группе (с применением стандартного комплекса лечебной физкультуры) — на $1,00 \pm 4,67$ пункта. Важным эффектом рПМС, выявленным в этом исследовании, стало также раннее функциональное восстановление. Авторы выдвинули предположение, что снижение болевого синдрома влияет на скорость функционального восстановления. Анализ коэффициента корреляции показал достоверную положительную корреляцию ВАШ с ODI (корейская версия индекса инвалидности Освестри) и RMDQ (корейская версия опросника Роланда — Морриса) [11].

Парная сочетанная стимуляция (ПСС) — сочетание транскраниальной магнитной стимуляции со стимуляцией периферических нервов (СПН) — представляет перспективным инструментом для уменьшения болевого синдрома и двигательных нарушений. ПСС с СПН частотой 50 Гц повышает двигательную активность у пациентов с хроническим повреждением спинного мозга и вызывает устойчивую генерацию вызванного моторного потенциала у здоровых субъектов. ПСС с СПН частотой 100 Гц является эффективным методом, применимым в клинической практике [28].

Магнитотерапия широко используется для лечения острой и хронической боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Магнитные поля, применяемые в терапии боли, имеют частоту ниже 100 Гц и плотность магнитного потока в диапазоне от 0,1 до 30 мТл [29]. В последнее десятилетие выросло число случаев применения в терапии боли магнитных полей крайне низкой частоты и низкой интенсивности. Они синхронизируются по частоте с биологическими системами. Этот механизм взаимодействия между магнитными полями сверхнизких частот, магнитным полем Земли и живыми организмами был назван Р.Л. Либоффом (R.L. Liboff) циклотронным резонансом [30].

Клинические наблюдения, проведенные М. Woldańska-Okońska и соавт., обнаружили влияние магнитных полей низкой частоты и магнитной стимуляции на повышение уровня серотонина в сыворотке крови, что также может усиливать обезболивающий эффект при БНС [31]. Большинство авторов не ограничиваются одним методом и используют комплексный подход в реабилитации пациентов с хронической БНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первоочередной задачей в лечении хронической боли в нижней части спины (БНС) является купирование болевого синдрома. В связи с относительно низкой (40%) эффективностью и ограниченной переносимостью медикаментозной терапии у пациентов с БНС возрастает роль немедикаментозных методов анальгезии, к которым относится неинвазивная нейростимуляция. Последняя представлена рядом методов, наиболее популярными и эффективными из которых являются транскраниальная электростимуляция постоянным током (ТЭпТ) и ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС).

ТЭпТ — более ранний и хорошо изученный метод, но он связан с дискомфортом у пациента во время воздействия.

Метод рТМС зарекомендовал себя как эффективный и безопасный способ борьбы с ноцицептивной болью, а также с нейропатической болью, которая часто бывает компонентом хронических заболеваний, таких как БНС. Основной зоной воздействия при рТМС являются участки моторной коры (М1). Метод лучше переносится пациентами и обладает более высокой эффективностью в отношении купирования боли.

Болевой синдром является серьезным ограничением для проведения комплексных реабилитационных мероприятий, куда входят кинезиотерапия, массаж и т. д. Результаты восстановления функции во многом зависят от сроков начала лечения БНС: в острой стадии (в первые 4–6 недель) прогноз выздоровления пациента достигает 90%. Это должно определять для специалиста сроки начала реабилитации, в связи с чем мы предлагаем включать обезболивающую нейромодуляцию в комплексную терапию БНС начиная с острой стадии заболевания.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Мельникова Е.А. — разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование и утверждение рукописи для публикации; Старкова Е.Ю., Макарова М.Р. — поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; Сомов Д.А. — поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста, научное редактирование.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Melnikova, E.A. — study concept and design, scientific editing and approval of the manuscript for publication; Starkova, E.Yu., Makarova, M.R. — search and analysis of references, source material processing, text of the article; Somov, D.A. — search and analysis of references, source material processing, text of the article, scientific editing.

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

Мельникова Екатерина Александровна / Melnikova, E.A. — д. м. н., профессор, руководитель отделения физиотерапии и реабилитации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 8558-0908. <https://orcid.org/0000-0002-7498-1871>. E-mail: melkaterina3@yandex.ru
Старкова Елена Юрьевна / Starkova, E.Yu. — научный сотрудник отделения физиотерапии и реабилитации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 5334-7258. <https://orcid.org/0000-0001-9371-5934>. E-mail: elena.starkova@inbox.ru
Макарова Марина Ростиславовна / Makarova, M.R. — к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 7640-4570. <https://orcid.org/0000-0002-1787-7015>. E-mail: makarovamr@mail.ru
Сомов Дмитрий Алексеевич / Somov, D.A. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 9380-4174. <https://orcid.org/0000-0002-3245-167X>. E-mail: docsomov@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fullen B., Morlion B., Linton S.J., Roomes D. et al. Management of chronic low back pain and the impact on patients' personal and professional lives: results from an international patient survey. *Pain Pract.* 2022;22(4):463–77. DOI: 10.1111/papr.13103
- Исайкин А.И., Аксрачкова Е.С., Исайкина О.Ю., Кондрашов А.А. и др. Боль в спине: Клинические рекомендации. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс; 2021. 80 с. Isaykin A.I., Aksrakhkova E.S., Isaykina O.Yu., Kondrashov A.A. et al. Back pain: Clinical guidelines. St. Petersburg: Skifia-print; M.: Profmedpress; 2021. 80 p. (in Russian)
- Abd-Elsayed A., Tang T., Karri J., Hughes M. et al. Neuromodulation for pain management in the inpatient setting: a narrative review. *Cureus.* 2021;13(3):e13892. DOI: 10.7759/cureus.13892
- Baptista A.F., Fernandes A.M.B.L., Sá K.N., Okano A.H. et al. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC2-NIN-CP). *Pain Rep.* 2019;4(1):e692. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000692
- Xiong H.-Y., Zheng J.-J., Wang X.-Q. Non-invasive brain stimulation for chronic pain: state of the art and future directions. *Front. Mol. Neurosci.* 2022;15:888716. DOI: 10.3389/fnmol.2022.888716
- O'Connell N.E., Marston L., Spencer S., DeSouza L.H. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;4(4):CD008208. DOI: 10.1002/14651858
- Cecchi F. Are non-invasive brain stimulation techniques effective in the treatment of chronic pain? A Cochrane Review Summary with commentary. *J. Rehabil. Med.* 2020;52(4):jrm00039. DOI: 10.2340/16501977-2663
- Cheng C.-M., Wang S.-J., Su T.-P., Chen M.-H. et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on modified 2010 criteria-diagnosed fibromyalgia: Pilot study. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019;73(4):187–93. DOI: 10.1111/pcn.12812
- Gatzinsky K., Bergh C., Liljgren A., Silander H. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in management of chronic neuropathic pain: a systematic review. *Scand. J. Pain.* 2020;21(1):8–21. DOI: 10.1515/sjpain-2020-0054
- Hamid P., Malik B.H., Hussain M.L. Noninvasive transcranial magnetic stimulation (TMS) in chronic refractory pain: a systematic review. *Cureus.* 2019;11(10):e6019. DOI: 10.7759/cureus.6019
- Lim Y.-H., Song J.M., Choi E.-H., Lee J.W. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on patients with acute low back pain: A pilot study. *Ann. Rehabil. Med.* 2018;42(2):229–38. DOI: 10.5535/arm.2018.42.2.229
- Li C., Sun M., Tian S. Research hotspots and effectiveness of transcranial magnetic stimulation in pain: a bibliometric analysis. *Front. Hum. Neurosci.* 2022;16:887246. DOI: 10.3389/fnhum.2022.887246
- Yang Q.-H., Zhang Y.-H., Du S.-H., Wang Y.-C. et al. Non-invasive brain stimulation for central neuropathic pain. *Front. Mol. Neurosci.* 2022;15:879909. DOI: 10.3389/fnmol.2022.879909
- Shinu P., Morsy M.A., Nair A.B., Mouslem A.K.A. et al. Novel therapies for the treatment of neuropathic pain: potential and pitfalls. *J. Clin. Med.* 2022;11(11):3002. DOI: 10.3390/jcm11113002
- Ngemyam N., Jensen M.P., Auvichayapat N., Punjaruk W. et al. Transcranial direct current stimulation in neuropathic pain. *J. Pain Relief.* 2013(suppl.3):001. DOI: 10.4172/2167-0846.S3-001
- Zhang K.-L., Yuan H., Wu F.-F., Pu X.-Y. et al. Analgesic effect of noninvasive brain stimulation for neuropathic pain patients: a systematic review. *Pain Ther.* 2021;10(1):315–32. DOI: 10.1007/s40122-021-00252-1
- Prasad A., Teh D.B.L., Blasiak A., Chai C. et al. Static magnetic field stimulation enhances oligodendrocyte differentiation and secretion of neurotrophic factors. *Sci. Rep.* 2017;7(1):6743. DOI: 10.1038/s41598-017-06331-8
- Papuč E., Rejdak K. The role of neurostimulation in the treatment of neuropathic pain. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013;Spec.no.1:14–7.
- Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015;126(6):1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001
- Deng Z.-D., Lisanby S.H., Peterchev A.V. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul.* 2013;6(1):1–13. DOI: 10.1016/j.brs.2012.02.005
- Klein M.M., Treister R., Raji T., Pascual-Leone A. et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: Guidelines for pain treatment research. *Pain.* 2015;156(9):1601–14. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000210
- Treister R., Lang M., Klein M.M., Oaklander A.L. Non-invasive transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex for neuropathic pain — at the tipping point? *Rambam Maimonides Med. J.* 2013;4(4):e0023. DOI: 10.5041/RMMJ.10130
- Patricio P., Roy J.-S., Macedo L., Roy M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation alone and in combination with motor control exercise for the treatment of individuals with chronic non-specific low back pain (ExTraStim trial): Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021;11(3):e045504. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045504
- Jin Y., Xing G., Li G., Wang A. et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for chronic neuropathic pain: a meta-analysis. *Pain Physician.* 2015;18(6):E1029–46.
- Lefaucheur J.-P., Aleman A., Baeken C., Benninger D.H. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin. Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
- Paolucci T., Pezzi L., Centra A.M., Giannandrea N. et al. Electromagnetic field therapy: a rehabilitative perspective in the management of musculoskeletal pain — a systematic review. *J. Pain Res.* 2020;13:1385–400. DOI: 10.2147/JPR.S231778
- Cassani R., Novak G.S., Falk T.H., Oliveira A.A. Virtual reality and non-invasive brain stimulation for rehabilitation applications: a systematic review. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2020;17(1):147. DOI: 10.1186/s12984-020-00780-5
- Tolmacheva A., Mäkelä J.P., Shulga A. Increasing the frequency of peripheral component in paired associative stimulation strengthens its efficacy. *Sci. Rep.* 2019;9(1):3849. DOI: 10.1038/s41598-019-40474-0
- Andrade R., Duarte H., Pereira R., Lopes I. et al. Pulsed electro-magnetic field therapy effectiveness in low back pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Porto Biomed. J.* 2016;1(5):156–63. DOI: 10.1016/j.pbj.2016.09.001
- Maestú C., Blanco M., Nevado A., Romero J. et al. Reduction of pain thresholds in fibromyalgia after very low-intensity magnetic stimulation: A double-blinded, randomized placebo-controlled clinical trial. *Pain Res. Manag.* 2013;18(6):e101-6. DOI: 10.1155/2013/270183
- Woldańska-Okońska M., Koszala K. Chronic-exposure low-frequency magnetic fields (magnetotherapy and magnetic stimulation) influence serum serotonin concentrations in patients with low back pain — clinical observation study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(15):9743. DOI: 10.3390/ijerph19159743

Поступила / Received: 02.11.2022

Принята к публикации / Accepted: 05.05.2023

Состояние когнитивных функций в остром периоде ишемического инсульта

С.С. Кабыш^{1, 2} ✉, С.В. Прокопенко^{1, 3}, А.В. Голикова-Черешкевич², Л.В. Николаева¹, И.М. Платунова²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

² КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзона»; Россия, г. Красноярск

³ ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить динамику когнитивных нарушений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) на этапе от поступления в стационар до момента выписки для дальнейшей реабилитации.

Дизайн: открытое рандомизированное проспективное исследование.

Материалы и методы. В группу наблюдения входили 26 пациентов в остром периоде ИИ.

Оценку когнитивной и эмоционально-волевой сферы проводили на 2–3-и сутки после поступления в стационар и к выписке (на 8–10-е сутки) с применением краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской когнитивной шкалы (MoCA), методики «Батарея тестов для оценки лобной дисфункции» (FAB), теста «Рисование часов», госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Динамику данных считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты. К выписке прирост суммарных показателей по MMSE и MoCA составил по 2 балла ($p = 0,004$ и $p < 0,001$), по FAB — 1 балл ($p = 0,001$). В тесте MMSE улучшились речевые функции ($p = 0,04$) и воспроизведение слов ($p = 0,005$), в тесте FAB — функция концептуализации ($p = 0,04$) и простая реакция выбора ($p = 0,008$). Положительная динамика по MoCA произошла за счет субшкал речи ($p = 0,04$), памяти ($p = 0,01$), абстракции ($p = 0,005$). Тревоги и депрессии у больных не выявлено.

Заключение. В остром периоде ИИ на фоне лечения степень когнитивных нарушений статистически значимо снижается на 8–10-й день.

Ключевые слова: инсульт, когнитивные нарушения, деменция, постинсультные когнитивные нарушения, умеренные когнитивные расстройства.

Для цитирования: Кабыш С.С., Прокопенко С.В., Голикова-Черешкевич А.В., Николаева Л.В., Платунова И.М. Состояние когнитивных функций в остром периоде ишемического инсульта. Доктор.Ру. 2023;22(6):67–71. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-67-71

Cognitive Functions in Acute Ischemic Stroke Period

S.S. Kabysh^{1, 2} ✉, S.V. Prokopenko^{1, 3}, A.V. Golikova-Chereshkevich², L.V. Nikolaeva¹, I.M. Platonova²

¹ Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; Russian Federation, Krasnoyarsk

² I.S. Berzon Krasnoyarsk Clinical Hospital №20; Russian Federation, Krasnoyarsk

³ Federal Scientific and Clinical Centre of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; Russian Federation, Krasnoyarsk

ABSTRACT

Aim: to assess the dynamics of the state of cognitive functions in the acute period of ischemic stroke.

Design: prospective study.

Material and methods. The study included a group of observation of patients in the acute period of ischemic stroke in the amount of 26 people. The cognitive sphere was assessed twice: on admission to the hospital on days 2-3, and on discharge on days 8-10. Scales used to assess the cognitive sphere: Mini Mental State Examination (MMSE) Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), The Clock-drawing Test (CDT). The emotional-volitional sphere was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Data were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. In a dynamic assessment, cognitive disorders in the observed group were most pronounced upon admission to the hospital. By discharge on days 8-10, according to the MMSE test, there was a positive trend, the increase was by 2b, MoCA by 2b, FAB by 1b, respectively, the results were significant ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$). In the analysis of subscales according to the MMSE test, improvements to the extract were according to word reproduction ($p = 0.005$), speech functions ($p = 0.04$). According to MoCA, the improvement in total scores was due to subscales: memory ($p = 0.01$), attention ($p = 0.05$), speech ($p = 0.04$), abstraction ($p = 0.005$). Changes in the FAB test were driven by the conceptualization function ($p = 0.04$) and the simple choice response ($p = 0.008$). Anxiety and depression were not detected in the studied patients.

Conclusion. During the acute period of ischemic stroke, the degree of cognitive impairment significantly decreases by 8-10 days against the background of ongoing treatment.

Keywords: stroke, cognitive impairment, dementia, post-stroke cognitive impairment, mild cognitive impairment.

✉ Кабыш Сергей Сергеевич / Kabysh, S.S. — E-mail: sergioowl@yandex.ru



ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является второй по распространенности причиной смерти в мире. Ежегодно в РФ регистрируется 450 тысяч случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) с летальностью 35%, инвалидизацией 80% [1–4]. У 53,4% выживших пациентов после перенесенного ОНМК возникают постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) как один из факторов развития заболеваний и смерти после инсульта [2, 4–7].

Различают несколько причин формирования ПИКН. Одной из них является поражение «стратегически важных» зон головного мозга, играющих значимую роль в поддержании нормального состояния когнитивных функций. К таким зонам относят медиальные отделы височных долей, префронтальную кору, зрительный бугор, образования лимбической системы, базальные ядра [8]. Вторая возможная причина развития когнитивной дисфункции — поражение белого вещества головного мозга, развитие лейкоэнцефалопатии смешанного (сосудистого, дисметаболического, токсического) генеза; третья причина — декомпенсация уже существующих нейродегенеративных процессов у пациента; четвертая — множественные очаги поражения белого и серого вещества головного мозга [4, 9, 10]. Помимо этого, к прогрессированию нарушений могут приводить сосудистые факторы риска, такие как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, выраженный атеросклероз сонных артерий на стороне очага поражения. Влияют также социально-демографические факторы: пожилой возраст, отсутствие трудовой деятельности [11–13].

Изучение ПИКН в настоящее время по-прежнему актуально [13–15]. В частности, необходим скрининг когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом при помощи нейропсихологических шкал [2].

Цель исследования: оценить динамику когнитивных нарушений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на этапе от поступления в стационар до момента выписки для последующей реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона в форме открытого рандомизированного проспективного исследования. Все испытуемые подписывали добровольное информированное согласие на участие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 93/2019).

Критерии включения в исследование: диагноз полушарного ишемического инсульта, подтвержденный данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга; острый период заболевания; ясное сознание; возраст от 30 до 75 лет.

Критерии исключения: повторный инсульт; геморрагический инсульт; соматические заболевания в стадии декомпенсации; эпилептические припадки в период нахождения в стационаре или наличие эпилепсии в анамнезе; афазия средней или тяжелой степени; нарушение слуха и (или) зрения.

В группу наблюдения вошли 26 пациентов с ишемическим инсультом в бассейнах правой либо левой средней

мозговой артерии (СМА). Диагноз ишемического инсульта был установлен на основании клинических данных, неврологического статуса и результатов нейровизуализации при помощи МСКТ головного мозга. Больных с латерализацией очага поражения в правой СМА было 53,8% ($n = 14$), в левой — 46,2% ($n = 12$). Пациенты с атеротромботическим вариантом инсульта составляли 50,0% ($n = 13$), неуточненным — 30,8% ($n = 8$), кардиоэмболическим — 11,5% ($n = 3$) и лакунарным — 7,7% ($n = 2$). Медиана возраста в группе — 65 лет.

Тестирование пациентов проводили дважды: на 2–3-и сутки после поступления в стационар и к выписке (на 8–10-е сутки). Для оценки когнитивной сферы в исследуемой группе применяли краткую шкалу оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальскую когнитивную шкалу (англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA), методику «Батарея тестов для оценки лобной дисфункции» (англ. Frontal Assessment Battery, FAB), тест «Рисование часов» (англ. Clock-Drawing Test, CDT). Эмоционально-волевую сферу оценивали по госпитальной шкале тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics 19.0. Проверка количественных признаков на нормальность распределения выполнена с использованием критерия Шапиро — Уилка. В связи с непараметрическим характером данных количественные показатели представлены в виде медианы и квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Ввиду того что выборка являлась связанной, для ее анализа применяли критерий Вилкоксона. Динамику данных считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены данные наблюдения за пациентами в остром периоде ишемического инсульта (на этапах поступления и выписки из стационара).

Как видно по этим данным, к выписке когнитивные функции у исследуемых пациентов улучшились. По тесту MMSE прирост составил 2 балла, по MoCA — 2 балла, по FAB — 1 балл, результаты оказались статистически значимыми ($p = 0,004$, $p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Анализ субшкал показал, что в тесте MMSE улучшения к выписке были достигнуты по показателям «Речевые функции» ($p = 0,04$) и «Воспроизведение слов» ($p = 0,005$). Рост суммарных баллов по MoCA произошел за счет субшкал «Речь» ($p = 0,04$), «Память» ($p = 0,01$) и «Абстракция» ($p = 0,005$). Положительную динамику по FAB обусловило улучшение функции концептуализации ($p = 0,04$) и простой реакции выбора ($p = 0,008$).

Статистически значимые результаты по шкале CDT отсутствовали, но к выписке у пациентов была тенденция к улучшению показателей, в целом прирост составил 1 балл.

При оценке эмоционально-волевой сферы по шкале HADS состояний тревоги и депрессии, которые могли бы вторично изменить результаты нейропсихологического тестирования, у исследуемых пациентов обнаружено не было (медиана при поступлении и выписке из стационара составила менее 8 баллов) (табл. 2).

Динамика когнитивных функций у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на стационарном этапе, Ме [Q₁; Q₃], баллы

Changes in cognitive functions of inpatient patients in acute ischemic stroke period, Me [Q₁; Q₃], points

Шкалы	Пациенты с ишемическим инсультом		P*
	поступление в стационар	выписка из стационара	
MMSE	26 [24; 27]	28 [25; 29]	0,004
• Ориентировка	10 [9; 10]	10 [10; 10]	0,07
• Память	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,1
• Внимание и счет	4 [3; 5]	5 [3; 5]	0,4
• Воспроизведение слов	1,5 [1; 2]	2,5 [2; 3]	0,005
• Речевые функции	7,5 [7; 9]	8 [8; 9]	0,04
MoCA	22 [19; 24]	24 [21; 27]	< 0,001
• Зрительно-пространственные навыки	3 [3; 4]	4 [3; 5]	0,2
• Называние	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,1
• Память	2,5 [2; 3]	3 [2; 5]	0,01
• Внимание	4 [4; 6]	6 [5; 6]	0,05
• Речь	1 [1; 2]	2 [1; 2]	0,04
• Абстракция	1 [1; 2]	2 [2; 2]	0,005
• Ориентировка	6 [6; 6]	6 [6; 6]	0,07
FAB	13 [9; 15]	14 [10; 16]	0,001
• Концептуализация	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,04
• Беглость речи	2 [1; 3]	2,5 [1; 3]	0,2
• Динамический праксис	2 [1; 2]	2 [2; 2]	0,09
• Простая реакция выбора	2 [1; 2]	2 [2; 3]	0,008
• Усложненная реакция выбора	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,2
• Исследование хватательных рефлексов	2 [2; 3]	2,5 [2; 3]	0,5
CDT	9 [7; 10]	10 [8; 10]	0,1

* Критерий Вилкоксона.

Примечание. CDT — тест «Рисование часов»; FAB — методика «Батарея тестов для оценки лобной дисфункции»; MMSE — краткая шкала оценки психического статуса; MoCA — Монреальская когнитивная шкала.

* Wilcoxon test.

Note. CDT = clock drawing test; FAB = Frontal Assessment Battery; MMSE = Mini Mental State Examination; MoCA = Montreal Cognitive Assessment.

Динамика эмоционально-волевой сферы у пациентов

в остром периоде ишемического инсульта на стационарном этапе, Ме [Q₁; Q₃], баллы

Changes in emotional-volitional functions of inpatient patients in acute ischemic stroke period, Me [Q₁; Q₃], points

Подшкалы HADS	Пациенты с ишемическим инсультом		P*
	поступление в стационар	выписка из стационара	
Тревога	4 [2; 6]	2,5 [2; 5]	0,002
Депрессия	3,5 [3; 7]	3 [2; 5]	0,1

* Критерий Вилкоксона.

Примечание. HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии.

* Wilcoxon test.

Note. HADS = Hospital Anxiety and Depression Score.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании у пациентов с перенесенным полужарным ишемическим инсультом была выявлена когнитивная дисфункция. Изменения соответствовали легким либо умеренным расстройствам.

Анализ динамики в состоянии больных в остром периоде инсульта при нахождении их в стационаре показал, что к 8–10-му койко-дню когнитивный статус таких пациентов меняется: отмечена статистически значимая динамика

суммарных баллов по нейропсихологическим тестам MMSE, MoCA, FAB, а также тенденция к увеличению суммарного балла по CDT без активного реабилитационного вмешательства. Изменения в когнитивной сфере к 8–10-му дню пребывания в стационаре, вероятно, обусловлены компенсаторными механизмами, нейропластичностью, уменьшением общемозговой симптоматики, действием нейрометаболических препаратов. Полученные нами данные подтверждают работы коллег.

В исследовании А.А. Козелкина и соавт. (2014) в 1–3-и сутки заболевания когнитивный дефицит был наиболее выражен [16]. В исследовании С.В. Прокопенко и соавт. (2012) раннее (на 2–5-е сутки ишемического инсульта) использование компьютерных стимулирующих программ для восстановления когнитивных функций в основной группе не имело явных преимуществ перед стандартным лекарственным лечением в группе контроля: восстановление функций произошло в обеих группах [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В остром периоде инсульта к 8–10-му дню регистрируется уменьшение выраженности когнитивных нарушений, что, вероятно, связано с компенсаторными механизмами, нейропластичностью, уменьшением отека паренхимы головного мозга, действием нейрометаболических препаратов.

Планируется продолжение исследования с целью оценки когнитивного статуса пациентов на втором этапе реабилитации.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Кабыш С.С. — сбор материала, статистический анализ, написание и оформление статьи; Прокопенко С.В. — разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации; Голикова-Черешкевич А.В. — сбор материала; Николаева Л.В. — статистический анализ; Платунова И.М. — написание и оформление статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kabysh, S.S. — material collection, statistical analysis, writing and approved article; Prokopenko, S.V. — study concept, approval of the manuscript for publication; Golikova-Chereshkevich, A.V. — material collection; Nikolaeva, L.V. — statistical analysis; Platonova, I.M. — writing and approved 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 при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 93/2019).

The study was conducted with the informed consent of the patients.

The clinical study was approved by the Local ethics committee of the Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health (protocol No. 93/2019).

Об авторах / About the authors

Кабыш Сергей Сергеевич / Kabysh, S.S. — аспирант кафедры нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, врач-невролог отделения неврологии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5926-3024. <https://orcid.org/0000-0002-9029-4553>. E-mail: sergioowl@yandex.ru

Прокопенко Семен 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, руководитель Центра нейрореабилитации ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1279-7072. <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>. E-mail: s.v.proc.58@mail.ru

Голикова-Черешкевич Александра Валериевна / Golikova-Chereshkevich, A.V. — клинический психолог КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12. <https://orcid.org/0000-0002-4748-7907>. E-mail: 89658908573@mail.ru

Николаева Людмила Викторовна / Nikolaeva, L.V. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8620-8695. <https://orcid.org/0000-0002-2560-253x>. E-mail: nikola4310@mail.ru

Платунова Ирина Михайловна / Platonova, I.M. — врач-невролог КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN: 9023-9884. <https://orcid.org/0000-0002-8012-6564>. E-mail: platonova_irina@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Фаткина Д.А. Когнитивные и эмоциональные нарушения после инсульта: возможности медикаментозной коррекции. *Нервные болезни*. 2020;4:58–62. Antipenko E.A., Erokhina M.N., Fatkina D.A. Post-stroke cognitive and emotional impairment: therapeutic management options. *Nervous Diseases*. 2020;4:58–62. (in Russian). DOI: 10.24412/2226-0757-2020-12246
2. Zhao Q., Wang X., Wang T., Dmytriw A.A. et al. Cognitive rehabilitation interventions after stroke: protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst. Rev.* 2021;10(1):66. DOI: 10.1186/s13643-021-01607-7
3. Ключихина О.А., Шнрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. Распространенность повторных инсультов в разных возрастных группах. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;6(126): 51–6. Klochihina O.A., Shprakh V.V., Stakhovskaya L.V., Polunina E.A.

Prevalence of recurrent stroke in different age groups. *Siberian Medical Review*. 2020;6(126):51–6. (in Russian). DOI: 10.20333/2500136-2020-6-51-56

4. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Салимханова Ю.Р. Когнитивные нарушения после инсульта: особенности и закономерности развития. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020;прил.3(71):32–4. Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Salimkhanova Yu.R. Cognitive impairment after stroke: features and sequences of development. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;suppl.3(71):32–4. (in Russian). DOI: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-32-34
5. Rost N.S., Brodtmann A., Pase M.P., van Veluw S.J. et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia. *Circ. Res.* 2022;130(8):1252–71. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319951
6. Gaynor E., Rohde D., Large M., Mellon L. et al. Cognitive impairment, vulnerability, and mortality post ischemic stroke: A five-year

follow-up of the Action on Secondary Prevention Interventions and Rehabilitation in Stroke (ASPIRE-S) Cohort. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018;27(9):2466–73. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.002

7. Сереброва Е.В. Влияние синдрома апноэ сна на когнитивные функции у пациентов с инфарктом мозга. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;3:34–9. Serebrova E.V. The influence of sleep apnoea syndrome on cognitive functions in patients with cerebral infarction. *Siberian Medical Review*. 2022;3:34–9. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2022-3-34-39
8. Емелин А.Ю., Колмакова К.А., Кашин А.В., Костина Е.В. Сосудистая деменция как вариант быстро прогрессирующей деменции. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021;40(54):32–6. Emelin A.Yu., Kolmakova K.A., Kashin A.V., Kostina E.V. Vascular dementia as variant of rapidly progressive dementia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(54):32–6. (in Russian).
9. Парфенов В.А. Когнитивные нарушения после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):22–7. Parfenov V.A. Poststroke cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):22–7. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-22-27
10. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(2):122–33. Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu., Yanishevskiy S.N. Arterial hypertension and Alzheimer's disease. Prologue to neurodegeneration. *Arterial Hypertension*. 2019;25(2):122–33. (in Russian). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133
11. Остапчук Е.С., Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Формирование и динамика когнитивных нарушений острого периода инсульта у представителей разного возраста. *Успехи геронтологии*. 2017;30(6):893–900. Ostapchuk Ye.S., Myakotnykh V.S., Borovkova T.A. The formation and dynamics of cognitive disorders in acute period of stroke in representatives different ages. *Advances in Gerontology*. 2017;30(6):893–900. (in Russian).
12. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E., Pondal M. et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31(7):1494–501. DOI: 10.1161/01.str.31.7.1494
13. Verdelho A., Wardlaw J., Pavlovic A., Pantoni L. et al. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease: A white paper from the links between stroke ESO Dementia Committee. *Eur. Stroke J.* 2021;6(1):5–17. DOI: 10.1177/23969873211000258
14. Drozdowska B.A., McGill K., McKay M., Bartlam R. et al. Prognostic rules for predicting cognitive syndromes following stroke: A systematic review. *Eur. Stroke J.* 2021;6(1):18–27. DOI: 10.1177/23969873211997045
15. Kuźma E., Lourida I., Moore S.F., Levine D.A. et al. Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2018;14(11):1416–26. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.06.3061
16. Козелкин А.А., Кузнецов А.А., Новикова Л.В. Особенности и динамика когнитивных нарушений у больных первичным и повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;4(85):56–9. Kozelkin A.A., Kuznetsov A.A., Novikova L.V. Characteristics and dynamics of cognitive impairment in patients with primary and recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke. *Zaporozhye Medical Journal*. 2014;4(85):56–9 (in Russian).
17. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Левин О.С., Корягина Т.Д. и др. Когнитивные нарушения и их коррекция в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(8–2):35–9. Prokopenko S.V., Mozheyko Ye.YU., Levin O.S., Koryagina T.D. et al. Cognitive disorders and its correction in the acute period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(8–2):35–9. (in Russian). 

Поступила / Received: 09.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 25.01.2023

Читайте статьи
схожей тематики
на **journaldoctor.ru**

когнитивные расстройства

ишемический инсульт



Тихомиров Г.В., Григорьева В.Н. Зрительная агнозия в клинике острого ишемического инсульта: частота встречаемости и связь с другими когнитивными нарушениями. *Доктор.Ру*. 2022; 21(8): 12–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-8-12-17



Григорьева В.Н., Сорокина Т.А. Анозогнозия двигательного и когнитивного дефицита в клинике ишемического инсульта: обзор литературы. *Доктор.Ру*. 2020; 19(9): 33–38. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-33-38

Реклама





Мультимодальная стимуляция в коррекции нарушений ходьбы и равновесия у пациентов, перенесших ишемический инсульт

А.Г. Кашежев ✉, Г.М. Лутохин, М.А. Рассулова, И.В. Погонченкова, Е.А. Турова, Ю.В. Утегенова, Р.И. Самохвалов

ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка влияния мультимодальной стимуляции в виртуальной реальности на восстановление ходьбы и равновесия у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Дизайн: сравнительное рандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 67 пациентов с первичным ишемическим инсультом давностью не более 6 месяцев, осложнившимся гемипарезом или монопарезом нижней конечности. Среди участников было 47 мужчин и 20 женщин, возраст больных составлял от 44 до 75 лет. Пациентов разделили на две группы: в основной группе (n = 36) базисную реабилитационную программу дополняли занятиями на тренажере в виде мультимодальной стимуляции в условиях виртуальной реальности, в контрольной группе (n = 31) назначали лишь базисную терапию.

Эффективность реабилитации оценивали с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS), шкалы оценки мышечной силы Британского совета по медицинским исследованиям (MRCS), шкалы Тинетти, индекса мобильности Ривермид.

Результаты. В основной группе после курса реабилитации отмечено более выраженное улучшение двигательных функций и показателя функциональной независимости. Выраженность симптомов по NIHSS снизилась с 5,5 [4,0; 7,0] до 4,0 [3,0; 5,0] балла в основной группе и с 6,0 [5,0; 7,0] до 5,0 [4,5; 6,0] балла в группе контроля (p = 0,019). Индекс Ривермид в основной группе увеличился с 7,0 [6,0; 10,0] до 10,0 [8,0; 12,0] балла, в контрольной — с 7,0 [5,0; 7,5] до 8,0 [6,5; 10,5] балла (p = 0,049).

При дополнительном применении мультимодальной стимуляции выявлено также более значительное возрастание силы мышц нижней конечности по MRCS: прирост составил 0,7 [0,3; 0,9] балла в основной группе и 0,4 [0,2; 0,7] балла в группе контроля (p = 0,046).

Заключение. Мультимодальная стимуляция является эффективным адъювантным методом реабилитации пациентов в ранние сроки после перенесенного ишемического инсульта.

Ключевые слова: виртуальная реальность, медицинская реабилитация, нейрореабилитация, ишемический инсульт, пневмостимуляция.

Для цитирования: Кашежев А.Г., Лутохин Г.М., Рассулова М.А., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Утегенова Ю.В., Самохвалов Р.И. Мультимодальная стимуляция в коррекции нарушений ходьбы и равновесия у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Доктор.Ру. 2023; 22(6):72–77. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-72-77



Multimodal Stimulation in Impaired Gait and Balance Correction in Post-Stroke Patients

A.G. Kashezhev ✉, G.M. Lutokhin, M.A. Rassulova, I.V. Pogonchenkova, E.A. Turova, Yu.V. Utegenova, R.I. Samokhvalov

Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53 Zemlyanoy Val St., Moscow, Russian Federation 105120

ABSTRACT

Aim: To assess the effect of multimodal virtual reality stimulation on gait and balance restoration in patients in acute and early recovery ischemic stroke.

Design: Comparative randomised clinical study.

Materials and methods. This study enrolled 67 patients with primary ischemic stroke which occurred during past 6 months, complicated with hemiparesis or lower limb monoparesis. Patients included 47 men and 20 women aged 44 to 75 years old. Patients were divided into two groups: in the study group (n = 36), the primary rehabilitation was supplemented with multimodal stimulation exercises on a training virtual reality set; controls (n = 31) had only primary therapy.

Rehabilitation efficiency was assessed using the Montreal Cognitive Assessment, Hospital Anxiety and Depression Scale, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Medical Research Council Scale (MRCS), Tinetti Test, Rivermead Mobility Index.

Results. In the study group, a course of rehabilitation resulted in marked improvement in motor functions and functional independence. NIHSS symptoms intensity decreased from 5.5 [4.0; 7.0] to 4.0 [3.0; 5.0] points in the study group and from 6.0 [5.0; 7.0] to 5.0 [4.5; 6.0] points in the control group (p = 0.019). Rivermead Mobility Index increased from 7.0 [6.0; 10.0] to 10.0 [8.0; 12.0] points in the study group and from 7.0 [5.0; 7.5] to 8.0 [6.5; 10.5] points in the control group (p = 0.049).

When multimodal stimulation was added, also a more prominent increase in the MRCS muscle strength of the lower limb was observed: an increase was 0.7 [0.3; 0.9] points in the study group and 0.4 [0.2; 0.7] points in controls (p = 0.046).

Conclusion. Multimodal stimulation is an efficient adjuvant approach to rehabilitation of patients shortly after an ischemic stroke.

Keywords: virtual reality, medical rehabilitation, neurorehabilitation, ischemic stroke, pneumatic stimulation.

✉ Кашежев Алим Гумарович / Kashezhev, A.G. — E-mail: kashezhevalim@gmail.com

For citation: Kashezhev A.G., Lutokhin G.M., Rassulova M.A., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Utegenova Yu.V., Samokhvalov R.I. Multimodal stimulation in impaired gait and balance correction in post-stroke patients. Doctor.Ru. 2023;22(6):72–77. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-72-77

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт остается ведущей причиной инвалидизации трудоспособного населения во всем мире. В последнем опубликованном международном исследовании эпидемиологии острых нарушений мозгового кровообращения, охватившем период с 1990 по 2019 год, отмечено ежегодное увеличение общего числа инсультов и показано, что ишемические инсульты преобладают в числе новых случаев инсульта (в 2019 году их доля составляла 62,4%). При этом значительная часть бремени болезни приходится на страны с низким и средним уровнем валового национального дохода, в том числе на Российскую Федерацию [1, 2].

В подавляющем большинстве случаев при инсульте развивается двигательный дефицит, структура которого неоднородна и представляет собой синдромокомплекс, включающий снижение силы мышц, изменение их тонуса, а также координаторные нарушения. Степень выраженности составляющих может различаться, но в конечном счете они приводят к значительной дезадаптации пациента. Существенный вклад в этот процесс вносят нарушения ходьбы и равновесия, которые развиваются у многих пациентов и связаны как со слабостью нижней конечности, так и с нефизиологичным восстановлением движения в ней [3].

В последние годы достигнут значительный прогресс в лечении постинсультных двигательных нарушений: активно применяются не только традиционные методы, такие как кинезио- и эрготерапия, но и высокотехнологичные инновационные технологии, например мультимодальная стимуляция. Благодаря одновременной афферентации по нескольким сенсорным каналам у пациентов возникает целостная картина необходимого движения и эффективнее восстанавливается требуемый навык.

Одним из способов включения дополнительных модальностей является виртуальная реальность (VR). Иммерсивная VR, то есть VR с полным погружением, достаточно успешно применяется в качестве самостоятельного реабилитационного метода для коррекции движений паретичной руки, а также зрительно-пространственных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом [4, 5]¹. Как самостоятельный метод используют также неиммерсивную VR, в том числе для коррекции постинсультных нарушений ходьбы [6, 7]. Но несколько чаще VR применяется в комплексе с другими методами реабилитации, например с роботизированными тренажерами [8] или неинвазивной нейромодуляцией [9].

Перспективной методикой, в которую имплементируют VR, является, в частности, подошвенная стимуляция, достаточно давно назначаемая пациентам с ишемическим инсультом [10]. Проведено исследование применения мультимодальной стимуляции (подошвенная стимуляция в виртуальной среде) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Оно показало, что такая стимуляция оказывает определенное позитивное влияние в отношении двигательных нарушений, но остались недостаточно изученными лечебные эффекты в более поздние сроки, не были определены факторы, влияющие на общую результативность данной методики [11].

Цель исследования: оценка влияния мультимодальной стимуляции в виртуальной реальности на восстановление ходьбы и равновесия у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на клинической базе филиала № 3 «Многопрофильная клиника медицинской реабилитации» Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы (ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ). Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ (протокол № 1 от 17.03.2022) и проводилось при добровольном информированном согласии участников.

В него включались пациенты с первичным ишемическим инсультом любой локализации давностью не более 6 месяцев, осложнившимся гемипарезом или монопарезом нижней конечности (1–4 балла по шкале оценки мышечной силы Британского совета по медицинским исследованиям — англ. Medical Research Council Scale, MRCS), с сохранными когнитивными функциями (26 баллов и выше по Монреальской шкале оценки когнитивных функций — англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

Не включались лица с выраженными речевыми нарушениями, онкологическими заболеваниями, перенесшие инфаркт миокарда менее 6 месяцев назад, имевшие пароксизмальную или персистирующую форму фибрилляции предсердий, а также пациенты с эпилепсией или иными пароксизмальными нарушениями сознания. Кроме того, в число исследуемых не входили больные с контрактурами нижних конечностей (в связи с невозможностью проведения подошвенной стимуляции) и с тромбозами вен нижних конечностей (в связи с противопоказанием к применению подошвенной стимуляции).

В результате отбора в исследование вошли 67 пациентов (47 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 44 до 75 лет. У 21 пациента (31,3%) ранее диагностировали сахарный диабет (СД), у 13 пациентов (19,4%) — хроническую сердечную недостаточность (ХСН), в 19 случаях (28,3%) — ишемическую болезнь сердца.

Методом случайного распределения больные были разделены на две группы: основную и контрольную. Основную группу составили 36 пациентов (22 мужчины и 14 женщин), возраст — 62,50 [56,75; 65,00] года, время от начала инсульта — 16,50 [12,75; 67,75] дня. В контрольной группе был 31 пациент (25 мужчин и 6 женщин), возраст — 61,00 [59,00; 66,00] года, время от начала инсульта — 17,00 [13,00; 44,50] дня. Группы были сопоставимы по возрасту, факторам риска, степени выраженности неврологических нарушений и давности развития инсульта.

Все пациенты получали базисную реабилитационную программу, включавшую занятия лечебной физкультурой, физиотерапевтические процедуры и лекарственную терапию. Лицам основной группы дополнительно проводили

¹ Всероссийское общество неврологов; Национальная ассоциация по борьбе с инсультом; Ассоциация нейрохирургов России; Межрегиональная общественная организация «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов»; Общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России». Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/171_2 (дата обращения — 26.07.2023).

10 занятий на мультисенсорном тренажере BP ReviVR («Ревайвер») (Россия), состоящем из программно-аппаратного комплекса, шлема BP и специальных сандалий с пневматическими камерами. В процессе занятия пациент совершает «виртуальную прогулку» в шлеме, одновременно пневматические камеры создают давление на подошву, имитируя прикосновение к опоре. Движения в BP синхронизированы с пневмостимуляцией, пациент перемещается в виртуальной среде, получая визуальные, слуховые и тактильные сигналы. Суммарная длительность пребывания в виртуальной среде за одно занятие составляла 15 минут.

Пациентов обследовали до начала реабилитации и после ее окончания. Для оценки выраженности когнитивных и аффективных нарушений использовали шкалу MoCA [12] и госпитальную шкалу тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [13], для оценки тяжести инсульта применяли шкалу тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (англ. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [14]. Степень пареза нижней конечности определяли с использованием MRCS. Функциональную независимость оценивали с помощью индекса мобильности Ривермид, а нарушения ходьбы и равновесия — с помощью шкалы Тинетти. В ходе исследования осуществлялся мониторинг нежелательных явлений.

Для статистического анализа полученных данных использовали программу StatTech v. 3.1.5 (ООО «Статтех», Россия). Для ненормально распределенных параметров рассчитывали медиану и квартили (Me [Q₁; Q₃]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

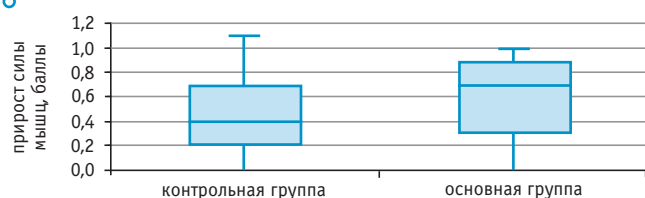
РЕЗУЛЬТАТЫ

После завершения курса медицинской реабилитации у пациентов обеих групп были зафиксированы положительные изменения, выражавшиеся в увеличении силы мышц нижней конечности, уменьшении выраженности нарушений ходьбы и равновесия, однако в основной группе динамика этих показателей оказалась существенно выше.

В основной группе увеличение силы мышц нижней конечности по MRCS составило 0,7 [0,3; 0,9] балла, в то время как в контрольной — лишь 0,4 [0,2; 0,7] балла ($p = 0,046$; U-критерий Манна — Уитни). При этом в основной группе выше был процент пациентов, у которых сила мышц увеличилась более чем на 0,5 балла: 66,7% против 38,7% в контрольной группе (рис. 1, 2).

При анализе динамики по NIHSS после курса реабилитации отмечено уменьшение выраженности симптомов у больных основной и контрольной групп: суммарный балл снизился с 5,5 [4,0; 7,0] до 4,0 [3,0; 5,0] и с 6,0 [5,0; 7,0] до 5,0 [4,0; 6,0] соответственно (рис. 3). У пациентов основной группы положительная динамика была более выраженной ($p = 0,019$; U-критерий Манна — Уитни).

Рис. 1. Прирост силы мышц нижней конечности в исследуемых группах по MRCS, баллы
Fig. 1. Increase in the MRCS muscle strength of the lower limb, points



Аналогичные различия были выявлены при сравнении динамики функциональной независимости, оцениваемой с помощью индекса Ривермид. В основной группе отмечено увеличение индекса с 7,0 [6,0; 10,2] до 10,0 [8,0; 12,0] балла, в группе контроля прирост был ниже — с 7,0 [5,0; 7,5] до 8,0 [6,5; 10,5] балла ($p = 0,049$; U-критерий Манна — Уитни) (рис. 4).

Рис. 2. Соотношение пациентов с наличием и отсутствием положительной динамики по MRCS в исследуемых группах, %

Примечание. Положительную динамику регистрировали при увеличении силы мышц в нижней конечности более чем на 0,5 балла по MRCS

Fig. 2. The ratio of patients with and without MRCS improvement in study groups, %

Note. Improvement was observed with an increase in the MRCS muscle strength of the lower limb of over 0.5 point

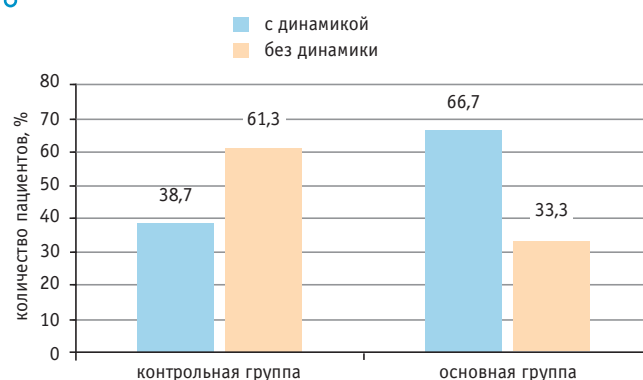


Рис. 3. Динамика по NIHSS в исследуемых группах, баллы

Fig. 3. Changes (NIHSS) in study groups, points

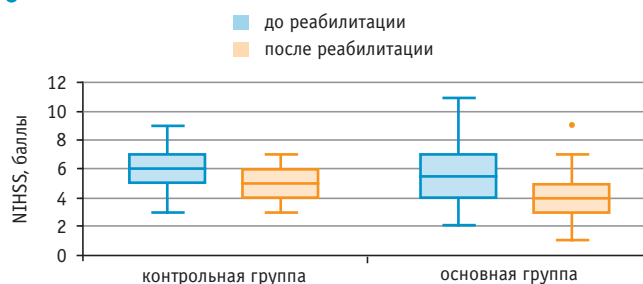
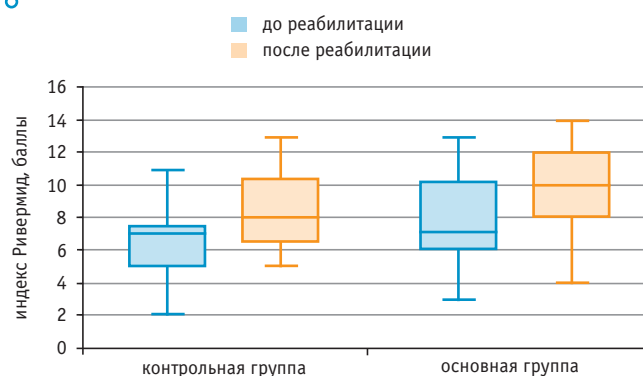


Рис. 4. Динамика индекса мобильности Ривермид в исследуемых группах, баллы

Fig. 4. Changes in the Rivermead Mobility Index in study groups, points



В ходе анализа полученных данных были выявлены факторы, влияющие на степень восстановления двигательных функций. Так, у пациентов с сопутствующим СД статистически значимо хуже восстанавливалась сила мышц паретичной конечности: прирост составил 0,3 [0,2; 0,6] балла против 0,7 [0,3; 0,9] балла у пациентов без СД ($p = 0,02$; U-критерий Манна — Уитни). Аналогичная корреляция наблюдалась у пациентов с сопутствующей ХСН: сила мышц у таких больных увеличилась на 0,3 [0,1; 0,6] балла против 0,6 [0,3; 0,9] балла у пациентов без ХСН ($p = 0,034$; U-критерий Манна — Уитни).

Функциональная независимость по индексу Ривермид после курса реабилитации также была ниже при сопутствующем СД: индекс Ривермид у пациентов без СД составил 10,0 [8,0; 12,0] балла, в то время как у лиц с СД — 8,0 [6,0; 11,0] балла ($p = 0,045$; U-критерий Манна — Уитни).

При оценке других факторов, таких как выраженность когнитивных и аффективных нарушений, статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мультимодальная стимуляция активно применяется в медицинской реабилитации пациентов с различными неврологическими нарушениями, в том числе постинсультными. Наиболее часто используются визуальные, слуховые и тактильные модальности. Для обеспечения первых двух модальностей оптимальной представляется иммерсивная ВР. Притом что ВР находит применение в медицинской реабилитации как самостоятельный метод [6, 15], ее включение в существующие технические средства в качестве дополнительного инструмента обладает существенным терапевтическим потенциалом [16]. Одна из основных стратегий восстановления двигательных функций при ишемическом инсульте — активация системы зеркальных нейронов. Чем больше афферентных путей возможно задействовать, тем точнее внутренняя картина движения у конкретного пациента и эффективнее реабилитация в целом.

Обнаруженное нами после курса реабилитации уменьшение выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS сопоставимо с результатами Т.-Н. Но и соавт., которые показали улучшение по NIHSS у пациентов после семи занятий в виртуальной среде [17]. В то же время другие исследователи статистически значимой разницы в оценках по NIHSS у больных, занимавшихся в ВР и проходивших традиционное лечение, не обнаружили ($p = 0,072$) [18]. Различия в полученных результатах можно объяснить тем, что в первом случае ВР входила в комплекс мультимодальной стимуляции, а во втором применялась изолированная неиммерсивная ВР.

В группе мультимодальной стимуляции нами выявлено более заметное улучшение функциональной независимости согласно индексу Ривермид, что разнится с данными литературы. В проведенных ранее исследованиях статистически значимого влияния на степень самообслуживания у больных с ишемическим инсультом как изолированной ВР [19], так и ВР, сочетающейся с робот-ассистивной технологией [20], выявлено не было. Полученные нами результаты, вероятно, связаны с характеристикой выборки:

в нашей работе испытуемые находились в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта, тогда как в указанных исследованиях пациенты начинали курс реабилитации в позднем восстановительном периоде, когда реабилитационный потенциал значительно снижается. Это свидетельствует о необходимости как можно более ранней инициации реабилитации у пациентов с инсультом.

Как в начале, так и по завершении нашего исследования группы пациентов были сопоставимы по выраженности пареза нижней конечности (медианный балл по MRCS). Тем не менее абсолютный прирост силы в основной группе в среднем был статистически значимо выше, что согласуется с данными литературы [21].

Анализ полученных результатов позволил выявить два негативных предиктора восстановления двигательных функций — СД и ХСН. Негативное влияние на динамику восстановления двигательных функций сопутствующего СД согласуется с результатами последнего систематического обзора [22]. СД является сердечно-сосудистым фактором риска и одновременно вызывает целый ряд неврологических осложнений. Как с СД, так и с ХСН связаны нарушения макро- и микроциркуляции, что в свою очередь замедляет процессы репарации и нейрогенеза.

При анализе остальных показателей статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было. В обеих группах отмечено уменьшение выраженности нарушений ходьбы и равновесия, оцениваемой по шкале Тинетти, однако в основной группе все же прослеживалась тенденция к более выраженному улучшению. Когнитивные и аффективные показатели за период наблюдения не изменились, что связано в первую очередь с критериями включения в исследование.

За время наблюдения нежелательных явлений у участников исследования отмечено не было. Не зарегистрировано случаев специфического для ВР кинетоза, проявляющегося головокружением и некоторыми вегетативными симптомами. Данный кинетоз возникает, как правило, при активных движениях аватара и быстрой смене сцены в виртуальной среде, из-за чего происходит десинхронизация зрительной, вестибулярной и проприоцептивной систем. В случае мультимодальной стимуляции аудиовизуальные сигналы синхронизированы с проприоцептивными, а движения в ВР достаточно плавны и не сопровождаются резким изменением самой виртуальной среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты показывают, что мультимодальная стимуляция является действенным адъювантным методом реабилитации пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Имплементация дополнительных модальностей с помощью виртуальной среды позволяет повысить результативность ранее внедренных методик, в частности подошвенной стимуляции. Стимуляция, включающая зрительную, слуховую и тактильную модальность, дает дополнительный терапевтический эффект в части коррекции двигательных нарушений, в том числе нарушений ходьбы и равновесия, а также улучшает функциональную независимость пациентов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Кашежев А.Г., Лутохин Г.М. — статистическая обработка данных, написание текста; Рассулова М.А. — проверка критически

важного содержания; Погонченкова И.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Турова Е.А. — разработка дизайна исследования; Утегенова Ю.В. — отбор пациентов, сбор клинического материала; Самохвалов Р.И. — обзор публикаций по теме исследования, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kashezhev, A.G., Lutokhin, G.M. — statistical data processing, text of the article; Rassulova, M.A. — review of critically important material; Pogonchenkova, I.V. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Turova, E.A. — study design; Utegenova, Yu.V. — patient selection, clinical material collection; Samokhvalov, R.I. — thematic publications reviewing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Финансирование в соответствии с соглашением № 1712-5/22 от 18.03.2022 «О предоставлении гранта на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины» между АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» и ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы».

Funding was provided in accordance with Agreement No. 1712-5/22 dated 18 March 2022, On Grants for Scientific and Practical Projects in Healthcare, signed by and between the Moscow Centre for Innovative Technologies in Healthcare and the State Autonomous Healthcare Institution Moscow Scientific and Research Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sport Medicine at Moscow Department of Health.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол № 1 от 17.03.2022).

The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

This clinical study was approved by the Local Ethics Committee at the State Autonomous Healthcare Institution Moscow Scientific and Research Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sport Medicine at Moscow Department of Health (Minutes No. 1 dated 17 March 2022).

Об авторах / About the authors

Кашежев Алим Гумарович / Kashezhev, A.G. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРБСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 2032-2566. <https://orcid.org/0000-0001-7483-1796>. E-mail: kashezhevalim@gmail.com

Лутухин Глеб Михайлович / Lutokhin, G.M. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРБСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 8589-8530. <https://orcid.org/0000-0001-1312-9797>. E-mail: gleb.lutokhin@gmail.com

Рассулова Марина Анатольевна / Rassulova, M.A. — д. м. н., профессор, первый заместитель директора ГАУЗ МНПЦ МРБСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 9763-9952. <https://orcid.org/0000-0002-9566-9799>. E-mail: drassulovama@yandex.ru

Погонченкова Ирэна Владимировна / Pogonchenkova, I.V. — д. м. н., доцент, директор ГАУЗ МНПЦ МРБСМ ДЗМ, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 8861-7367. <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>. E-mail: sekretariat.iv@mail.ru

Турова Елена Арнольдовна / Turova, E.A. — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе ГАУЗ МНПЦ МРБСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 9516-5283. <https://orcid.org/0000-0002-4397-3270>. E-mail: aturova55@gmail.com

Утегенова Юлия Владимировна / Utegenova, Yu.V. — врач-невролог отделения медицинской реабилитации № 1 филиала № 3 «Многопрофильная клиника медицинской реабилитации» ГАУЗ МНПЦ МРБСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. <https://orcid.org/0000-0002-3277-6255>. E-mail: utegenovayuliya@gmail.com

Самохвалов Роман Иванович / Samokhvalov, R.I. — к. м. н., заместитель заведующего филиалом № 3 «Многопрофильная клиника медицинской реабилитации» ГАУЗ МНПЦ МРБСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 3508-3865. <https://orcid.org/0000-0001-9038-296X>. E-mail: samokhwalov.gb10@ya.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O., Roth G.A. et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/s1474-4422(21)00252-0
- Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. Анализ среднесрочной заболеваемости и смертности от инсульта в регионах Российской Федерации, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020;120(12–2):37–41. Klochikhina O.A., Shprakh V.V., Stakhovskaya L.V., Polunina E.A. An analysis of the long-term stroke morbidity and mortality in the regions of the Russian Federation included in the Federal patient assistance reorganization program. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(12–2):37–41. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202012012237
- Хатькова С.Е., Костенко Е.В., Акулов М.А., Дягилева В.П. и др. Современные аспекты патофизиологии нарушений ходьбы у пациентов после инсульта и особенности их реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(12–2):43–50. Khatkova S.E.,

Kostenko E.V., Akulov M.A., Diagileva V.P. et al. Modern aspects of the pathophysiology of walking disorders and their rehabilitation in post-stroke patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(12–2):43–50. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201911912243

- Захаров А.В., Пятин В.Ф., Колсанов А.В., Повереннова И.Е. и др. Использование виртуальной реальности в качестве средства ускорения двигательной реабилитации пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. *Наука и инновации в медицине.* 2016;1(3):62–6. Zakharov A.V., Pyatin V.F., Kolsanov A.V., Poverennova I.E. et al. Using virtual reality as a method of accelerated rehabilitation among the patients after stroke. *Science and Innovations in Medicine.* 2016;1(3):62–6. (in Russian). DOI: 10.35693/2500-1388-2016-0-3-62-66

- Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Колсанов А.В., Повереннова И.Е. и др. Результаты открытого исследования эффективности двигательной реабилитации пациентов в остром периоде ишемического инсульта с использованием иммерсивной виртуальной реальности. *Наука и инновации в медицине.* 2019;4(2):38–42. Zakharov A.V., Khivintseva E.V., Kolsanov A.V., Poverennova I.E. et al. Nonblinded study of immersive virtual reality efficacy for motor rehabilitation in patients with acute ischemic stroke: results

- presented. *Science and Innovations in Medicine*. 2019;4(2):38–42. (in Russian). DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-38-42
6. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Погонченкова И.В., Копашева В.Д. Виртуальная реальность как технология мультимодальной коррекции постинсультных двигательных и когнитивных нарушений в условиях многозадачности функционирования (обзор литературы). *Российский медицинский журнал*. 2022;28(5):381–94. Kostenko E.V., Petrova L.V., Pogonchenkova I.V., Kopasheva V.D. Virtual reality as a technology of multimodal correction of post-stroke motor and cognitive disturbances in conditions of multitasking functioning (literature review). *Medical Journal of the Russian Federation*. 2022;28(5):381–94. (in Russian). DOI: 10.17816/medjrf112059
 7. de Rooij I.J.M., van de Port I.G.L., Meijer J.-W. G. Effect of virtual reality training on balance and gait ability in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. *Phys. Ther*. 2016;96(12):1905–18. DOI: 10.2522/ptj.20160054
 8. Mubin O., Alnajjar F., Jishtu N., Alsinglawi B. et al. Exoskeletons with virtual reality, augmented reality, and gamification for stroke patients' rehabilitation: systematic review. *JMIR Rehabil. Assist. Technol*. 2019;6(2):e12010. DOI: 10.2196/12010
 9. Cassani R., Novak G.S., Falk T.H., Oliveira A.A. Virtual reality and non-invasive brain stimulation for rehabilitation applications: a systematic review. *J. Neuroeng. Rehabil*. 2020;17(1):147. DOI: 10.1186/s12984-020-00780-5
 10. Шварков С.Б., Титова Е.Ю., Мизиева З.М., Матвеева О.С. и др. Применение методов комплексной проприоцептивной коррекции в восстановлении двигательных функций у больных инсультом. *Клиническая практика*. 2011;2(3):3–8. Shvarkov S.B., Titova E.U., Mizieva Z.M., Matveeva O.S. et al. Application of integrated proprioceptive correction in motor recovery in patients with stroke. *Journal of Clinical Practice*. 2011;2(3):3–8. (in Russian). DOI: 10.17816/clinpract233-8
 11. Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Чаплыгин С.С., Стариковский М.Ю. и др. Двигательная реабилитация пациентов в остром периоде инсульта с использованием технологии виртуальной реальности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(8–2):71–5. Zakharov A.V., Khivintseva E.V., Chaplygin S.S., Starikovskiy M.Yu. et al. Motor rehabilitation of patients in the acute period of stroke using virtual reality technology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8–2):71–5. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202112108271
 12. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2005;53(4):695–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 13. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand*. 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 14. Kwah L.Kh., Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J. Physiother*. 2014;60(1):61. DOI: 10.1016/j.jphys.2013.12.012
 15. Rutkowski S., Kiper P., Caccianto L., Cieślak B. et al. Use of virtual reality-based training in different fields of rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med*. 2020;52(11):jrm00121. DOI: 10.2340/16501977-2755
 16. Cerritelli F., Chiera M., Abbio M., Megale V. et al. The challenges and perspectives of the integration between virtual and augmented reality and manual therapies. *Front. Neurol*. 2021;12:700211. DOI: 10.3389/fneur.2021.700211
 17. Ho T.-H., Yang F.-C., Lin R.-C., Chien W.-C. et al. Impact of virtual reality-based rehabilitation on functional outcomes in patients with acute stroke: a retrospective case-matched study. *J. Neurol*. 2019;266(3):589–97. DOI: 10.1007/s00415-018-09171-2
 18. Chen L., Chen Y., Fu W.B., Huang D.F. et al. The effect of virtual reality on motor anticipation and hand function in patients with subacute stroke: a randomized trial on movement-related potential. *Neural. Plast*. 2022;2022:7399995. DOI: 10.1155/2022/7399995
 19. Yaman F., Leblebici M.A., Okur İ., Kızılkaya M.İ. et al. Is virtual reality training superior to conventional treatment in improving lower extremity motor function in chronic hemiplegic patients? *Turk. J. Phys. Med. Rehabil*. 2022;68(3):391–8. DOI: 10.5606/tftrd.2022.9081
 20. Kayabinar B., Alemdaroğlu-Gürbüz İ., Yılmaz Ö. The effects of virtual reality augmented robot-assisted gait training on dual-task performance and functional measures in chronic stroke: a randomized controlled single-blind trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med*. 2021;57(2):227–37. DOI: 10.23736/S1973-9087.21.06441-8
 21. Долганов М.В., Карпова М.И. Виртуальная реальность при нарушении функции руки: особенности применения в остром периоде инсульта. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019;96(5):19–28. Dolganov M.V., Karpova M.I. Virtual reality in upper extremity dysfunction: specific features of usage in acute stroke. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2019;96(5):19–28. (in Russian). DOI: 10.17116/kurort20199605119
 22. Yang S., Boudier-Revéret M., Kwon S.Y., Lee M.Y. et al. Effect of diabetes on post-stroke recovery: a systematic narrative review. *Front. Neurol*. 2021;12:747878. DOI: 10.3389/fneur.2021.747878

Поступила / Received: 22.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 26.06.2023



Коррекция гипомимии посредством активизации функции ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона

А.А. Хомченкова ✉, С.В. Прокопенко, С.Б. Исмаилова, Ю.Н. Ашихмина, Е.С. Денисова

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние активизации функции ходьбы на проявления гипомимии у пациентов с болезнью Паркинсона.

Дизайн: сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 18 пациентов с болезнью Паркинсона стадии 2–3 по шкале Хен — Яра в возрасте 70 [65; 76] лет. Мимику больных БП изучали с использованием авторского метода компьютерного видеоанализа движений мимической мускулатуры. Для активизации функции ходьбы также применялся авторский метод — аппарат для функциональной терапии ступни, механическим путем активизирующий задний толчок стопы в момент отрыва ступни от поверхности опоры.

Результаты. Активизация функции ходьбы статистически значимо улучшала мимические функции, в частности частоту морганий ($p = 0,022$), амплитуду движений бровей по оси Y в тесте «хмурить брови» ($p = 0,048$), амплитуду движений рта по оси X при чтении текста ($p = 0,012$).

Заключение. Подтверждение уменьшения проявлений гипомимии посредством влияния на состояние общей гипокинезии создает предпосылки для появления методов реабилитации, позволяющих проводить одновременную коррекцию этих симптомов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, гипомимия, гипокинезия, активизация функции ходьбы.

Для цитирования: Хомченкова А.А., Прокопенко С.В., Исмаилова С.Б., Ашихмина Ю.Н., Денисова Е.С. Коррекция гипомимии посредством активизации функции ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона. Доктор.Ру. 2023;22(6):78–82. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-78-82



Correction of Hypomimia Through Activation of Gait Function in Patients with Parkinson`s Disease

A.A. Khomchenkova ✉, S.V. Prokopenko, S.B. Ismailova, Yu.N. Ashikhmina, E.S. Denisova

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Aim: To assess the influence of gait function activation on manifestations of hypomimia in patients with Parkinson's disease (PD).

Design: A comparative clinical study.

Materials and methods. The study enrolled 18 patients with stage of 2–3 PD according to Hoehn — Yahr Rating Scale aged 70 [65; 76] years. Analysis of facial expression in PD patients was analysed by using a proprietary method of computer video-analysis of facial muscle movement. Activation of the gait function used another proprietary method: the apparatus for functional foot therapy that mechanically activates the rear push of the foot at the moment of the lift of the foot from the supporting surface.

Results. Activation of the gait function has statistically significantly improved the mimic function of the face, in particular the blink frequency ($p = 0.022$), eyebrow movement amplitude along the Y axis in the «brow furrow» test ($p = 0.048$) and the amplitude of mouth movement while reading a text along the axis X ($p = 0.012$).

Conclusion. The confirmation of the decrease of hypomimia manifestations through affecting the condition of general hypokinesia creates the prerequisites for appearance of rehabilitation methods making it possible to perform simultaneously correction of these two symptoms.

Keywords: Parkinson's disease, hypomimia, hypokinesia, gait function activation.

For citation: Khomchenkova A.A., Prokopenko S.V., Ismailova S.B., Ashikhmina Yu.N., Denisova E.S. Correction of hypomimia through activation of gait function in patients with Parkinson`s disease. Doctor.Ru. 2023;22(6): 78–82. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-78-82

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что одним из главных симптомов болезни Паркинсона (БП) является гипокинезия — снижение амплитуды и скорости движений. Клинически гипокинезия выражается тихой монотонной речью, согбенной позой, замедленной шаркающей походкой, затруднением инициации ходьбы, топтанием на месте, изменением почерка, снижением выразительности мимики [1].

Гипомимия у пациентов с БП характеризуется уменьшением частоты морганий, амплитуды и скорости движений бровями, ртом, меньшей спонтанной улыбочивостью [2, 3].

Результаты исследований показывают, что есть связь между снижением выразительности мимики и проявлениями общей гипокинезии [4, 5]. В частности, Т. Maucas-Cerpeda (2021) с группой исследователей выявили корреляцию между гипомимией и аксиальной гипокинезией, гипокинезией в конечностях, застываниями при ходьбе [6].

Существуют медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции гипокинезии при БП. Среди медикаментозных средств терапии ключевую роль играют дофаминергические [7]. Препараты L-ДОФА уменьшают тяжесть проявлений как общей гипокинезии, так и гипомимии [8, 9].

✉ Хомченкова Александра Андреевна / Khomchenkova, A.A. — E-mail: sasha021@mail.ru

Ряд немедикаментозных методов также снижают выраженность проявлений гипокинезии, в частности определенные приемы лечебной физкультуры, аэробные тренировки на беговой дорожке или велотренажере, ритмическая стимуляция ходьбы, скандинавская ходьба, биороботизированная система, основанная на принципе биологической обратной связи, массаж, физиотерапевтическое лечение, эрготерапия [10–12].

В настоящее время недостаточно данных о возможностях коррекции гипомимии, хотя это проявление заболевания оказывает влияние на качество жизни пациентов, затрудняет коммуникацию, социальное взаимодействие [13]. Возможными методами активизации мимики у пациентов с БП являются тренинг лицевых мышц посредством упражнений с использованием DVD-руководства или проприоцептивная коррекция.

В своем исследовании L. Ricciardi (2016) и соавт. сравнивали эффективность этих двух методов [14]. В первой группе пациентов для улучшения выразительности мимики использовалось DVD-руководство с видеозаписями упражнений силовой тренировки лицевых мышц; занятия проводились в домашних условиях 2 раза в неделю на протяжении 2 месяцев. В другой группе пациентов на протяжении 2 месяцев 2 раза в неделю в течение часа проводилась проприоцептивная коррекция лицевых мышц по специальной методике.

При сравнении результатов реабилитации с использованием двух методов показано явное преимущество проприоцептивной коррекции — в группе статистически значимо уменьшилось количество баллов по подпункту 19 Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, отражающему состояние гипомимии, а также улучшилась способность изображать эмоции печали, страха, удивления.

Еще одним возможным методом, усиливающим выразительность мимики при БП, является голосовая терапия Ли Сильвермана (Lee Silverman voice treatment). Она включала шестнадцать 60-минутных сеансов, четыре индивидуальных занятия в неделю. Ежедневные задания на вокальную нагрузку заключались в многократном повторении гласных, голосовых упражнениях с изменением высоты звучания и в использовании функциональных фраз. Голосовая терапия показала положительные результаты в отношении выразительности мимики [15].

В то же время ни в одном из исследований, направленных на уменьшение проявлений общей гипокинезии, не отражено влияние на состояние выразительности мимики пациентов с БП. Аналогично при коррекции гипомимии не оценивалось влияние на проявления гипокинезии в целом.

Таким образом, определение возможности коррекции гипомимии посредством активизации функции ходьбы дает перспективу для разработок новых реабилитационных методик, которые позволят одновременно улучшать выразительность мимики и влиять на проявления глобальной гипокинезии.

Цель исследования: оценить влияние активизации функции ходьбы на проявления гипомимии у пациентов с БП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2022 г. В него включены 18 пациентов с БП стадии 2–3 по шкале Хен — Яру в возрасте 70 [65; 76] лет. Средний стаж заболевания составил 5,5 [3,7; 7,5] года, средний стаж приема препа-

ратов L-ДОФА — 3 [2; 4,3] года, а ее средняя суточная доза — 600 [400; 700] мг. Выраженность моторных нарушений, по Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, — 44 [38; 48] балла.

Коррекционные мероприятия и анализ влияния активизации функции ходьбы на проявления гипомимии проводились на кафедре нервных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми участниками. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 17.02.2020 № 93/2019).

Критерии включения: установленный диагноз БП, стадия 2–3 по Хен — Яру. Критерии исключения: стадия по Хен — Яру более 3, наличие моторных флуктуаций и дискинезий, сильное ухудшение зрения, выраженные когнитивные нарушения, клинически выраженные тревога и депрессия.

Мимику пациентов с БП исследовали с использованием авторского метода компьютерного видеонализа движений мимической мускулатуры. Для активизации функции ходьбы применялся авторский метод коррекции локомоторных функций, основанный на активизации фазы заднего толчка¹. Метод объективной оценки мимики по 68 ключевым точкам фиксировал движение бровей, век, рта при выполнении 6 диагностических тестов: «улыбка», рисование буквы «О», моргание, подъем бровей, «хмурить брови», чтение текста. Результаты анализа мимики выражались амплитудными и скоростными характеристиками.

Амплитудные показатели (в мм): амплитуда движений рта по осям X и Y в тесте «улыбка» и чтении текста, площадь рисования буквы «О», амплитуда движений бровей по осям X и Y в тестах подъема бровей и «хмурить брови», при чтении текста. Скоростные показатели (количество за 10 секунд): частота улыбок, морганий, подъема бровей и хмурения.

В предыдущем исследовании доказана взаимосвязь между гипомимией и проявлениями глобальной гипокинезии: аксиальной гипокинезией, гипокинезией в конечностях, ригидностью в конечностях, длиной шага, временем шага, скоростью ходьбы [16].

С целью активизации функции ходьбы использовался специально созданный аппарат для функциональной терапии ступни — «активирующие платформы». Данный метод реабилитации позволял механическим путем активизировать задний толчок стопы в момент, когда пациент отрывал ступню от поверхности опоры. В конструкцию платформ входили пружины, которые помогали пациенту выбрасывать стопу в начале фазы переноса. Ранее была доказана эффективность этого метода в коррекции общей гипокинезии, в частности улучшались объективные параметры ходьбы: длина шага, скорость ходьбы. По результатам исследований, положительная динамика после одного проведенного занятия сохранялась в течение суток [17, 18].

У наших пациентов с установленным диагнозом БП в момент включения в исследование осуществлялся объективный анализ мимики, после чего проводилось однократное занятие

¹ Патент РФ на изобретение № 170762 от 05.05.2017 г. Прокопенко С.В., Аброськина М.В., Ондар В.С., Кайгородцева С.А. и др. Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни.

с применением «активизирующих платформ». Продолжительность занятия в среднем составляла 15–20 минут. Затем мимику пациентов исследовали повторно.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения определяли по критерию Шапиро — Уилкса. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [P25; P75]), так как не подчинялись закону нормального распределения. Различия между количественными данными двух зависимых групп оценивали с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После однократной тренировки функции ходьбы на основе активизации заднего толчка стопы у пациентов с БП на некоторое время (от нескольких часов до суток) улучшались как параметры ходьбы (увеличивались скорость, длина шага), так и состояние мимики (табл.) [17, 18].

Как следует из представленных данных, активизация функции ходьбы статистически значимо улучшила такие параметры мимики как, частота морганий, амплитуда движений по оси Y в тесте «хмурить брови», амплитуда движений по оси X в тесте чтения текста.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании посредством использования немедикаментозного метода коррекции подтверждена возможность

одновременного положительного влияния и на объективные параметры ходьбы, и на выразительность мимики — увеличилась частота морганий, амплитуда движений бровями по оси Y, амплитуда движений ртом по оси X. Логично предположить, что достигнутый эффект — результат воздействия на единую нейромедиаторную систему, создающую комплекс патофизиологических процессов гипокинезии и гипомимии. Это согласуется с результатами исследования Е. Mäkinen и соавт. (2019), в котором с применением дофаминавого транспортера изучалась корреляция между выраженностью моторных проявлений БП и количеством дофамина в стриатуме. Установлено, что дефицит дофаминавого транспортера в большей степени коррелировал с двигательными нарушениями в конечностях и снижением выразительности мимики [19, 20].

В широком смысле в единый гипокинетический комплекс, вероятно, можно включить не только двигательные нарушения вместе с гипомимией, но и нарушения речи (экстрапирамидную дизартрию) и мышления (брадифрению).

При применении препаратов L-ДОФА статистически значимо уменьшалась выраженность проявлений гипокинезии, брадифрении и, в некоторой степени, когнитивных расстройств [21].

Существует немало исследований, указывающих на взаимосвязь между различными моторными проявлениями БП [22–24]. С нейрофизиологической точки зрения, так или иначе, гипомимия, проявления общей гипокинезии и нарушение ходьбы должны быть компонентами единого патофизиологического процесса и, соответственно,

Таблица / Table

Состояние мимики пациентов с болезнью Паркинсона на фоне активизации функции ходьбы
Facial Expression of Patients with Parkinson Disease Associated with Walking Function Activation

Диагностический тест	Учетный признак	До занятия	После занятия	P (критерий Вилкоксона)
«Улыбка»	амплитуда движений рта по оси X, мм	16,71 [10,27; 30,10]	18,86 [18,86; 31,15]	0,845
	амплитуда движений рта по оси Y, мм	15,26 [6,84; 20,88]	13,61 [7,98; 22,15]	0,679
	частота, количество за 10 с	5 [5; 7]	6 [5; 7]	0,319
Площадь рисования буквы «О», мм ²		137,50 [70,75; 177,50]	141,0 [85,5; 221,5]	0,102
Моргание, количество за 10 с		37 [29; 44]	43 [31; 47]	0,022
Подъем бровей	амплитуда движений бровей по оси X, мм	9,23 [6,08; 12,2]	6,67 [5,90; 13,97]	0,306
	амплитуда движений бровей по оси Y, мм	12,94 [7,23; 17,19]	17,40 [8,02; 22,72]	0,094
	частота, количество за 10 с	6 [5; 7]	7 [4; 8]	0,222
«Хмурить брови»	амплитуда движений бровей по оси X, мм	7,67 [5,86; 10,85]	8,37 [6,15; 13,01]	0,157
	амплитуда движений бровей по оси Y, мм	6,80 [3,67; 13,72]	7,94 [6,38; 19,06]	0,048
	частота, количество за 10 с	6 [4; 7]	7 [5; 8]	0,160
Чтение текста	амплитуда движений рта по оси X, мм	7,8 [5,78; 9,92]	9,32 [6,28; 11,85]	0,012
	амплитуда движений рта по оси Y, мм	14,42 [9,37; 18,67]	14,96 [9,70; 19,58]	0,948
	амплитуда движений бровей по оси X, мм	2,30 [1,99; 3,59]	2,27 [1,98; 2,78]	0,327
	амплитуда движений бровей по оси Y, мм	1,21 [1,17; 1,56]	1,24 [1,18; 1,48]	0,446

влиять друг на друга [25, 26]. Это касается не только моторных симптомов — доказано, что двигательная активность при БП уменьшает некоторые проявления и когнитивной дисфункции [27–30].

Коррекция нарушений ходьбы приводит к временному регрессу других симптомов гипокинезии. В связи с этим мы считаем, что один из первых опытов по активизации мимики посредством применения нелекарственного метода коррекции ходьбы дает некую перспективу для развития подобных направлений терапии.

Можно предположить, что выраженность всех симптомов БП, на которые воздействуют препараты L-ДОФА, может меняться одновременно, хотя и в разной степени, при проведении нелекарственных коррекционных мероприятий. Значит, пер-

спективным являются исследования возможностей уменьшения тяжести симптомов общей гипокинезии посредством активизации когнитивных, речевых функций и состояния мимики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании оценено влияние на выразительность мимики у пациентов с БП коррекционных мероприятий, направленных на уменьшение общей гипокинезии, в частности улучшение функции ходьбы. Подтверждение того факта, что при относительной нормализации глобальной двигательной функции пациентов с БП улучшается опосредованно и их мимика, создает предпосылки для появления методов реабилитации, с помощью которых можно было бы проводить одновременную коррекцию этих симптомов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Хомченкова А.А. — сбор клинического материала, статистическая обработка данных, написание и оформление статьи; Прокопенко С.В. — разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации; Исмаилова С.Б., Ашихмина Ю.Н., Денисова Е.С. — сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Khomchenkova, A.A. — collection of clinical material, statistical data processing, article writing and design; Prokopenko, S.V. — development of the study concept, approval of manuscript for publication; Ismailova, S.B., Ashikhmina, Yu.N., Denisova E.S. — collection of clinical material, review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми участниками. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 17.02.2020 № 93/2019).

Voluntary informed consent for participation in the study was signed by all study participants. The study was approved by the Ethics Committee of Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University (protocol dated 17.02.2020 No. 93/2019).

Об авторах / About the authors

Хомченкова Александра Андреевна / Khomchenkova, A.A. — ассистент кафедры нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. <http://orcid.org/0000-0001-9458-1608>. E-mail: sasha021@mail.ru

Прокопенко Семён Владимирович / Prokopenko, S.V. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1279-7072. <http://orcid.org/0000-0002-4778-2586>. E-mail: s.v.proc.58@mail.ru

Исмаилова Сайкал Баатырбековна / Ismailova, S.B. — ассистент кафедры нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. <http://orcid.org/0000-0002-9890-9874>. E-mail: sbismailova@gmail.com

Ашихмина Юлия Николаевна / Ashikhmina, Yu.N. — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: funny.man385@list.ru

Денисова Елизавета Сергеевна / Denisova E.S. — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: tavolga15@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кучерова О.Г. К вопросу об этиологии, диагностики, современного лечения болезни Паркинсона. *Вселенная мозга*. 2020;2(2):24–6. Kucherova O.G. On the etiology, diagnosis, and current treatment of Parkinson's disease. *Brain Universe*. 2020;2(2):24–26. (in Russian)
2. Bologna M., Paparella G., Fasano A., Hallett M. et al. Evolving concepts on bradykinesia. *Brain*. 2020;143(3):727–50. DOI: 10.1093/brain/awz344
3. Prenger M.T.M., Madray R., Van Hedger K., Anello M. et al. Social symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:8846544. DOI: 10.1155/2020/8846544
4. García-Ruiz P.J., Feliz-Feliz C.E., Maycas-Cepeda T., Del Val-Fernández J. Amimia en la enfermedad de Parkinson. Significado y correlación con la clínica. *Revista de Neurología*. 2018;66:45–8. DOI: 10.33588/m.6602.2017387
5. Sağmacı H., Erkoç M.F., Aktürk T. Measurement of the facial nerve thickness and its correlation with freezing phenomenon and hypomimia in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2021;210:106960. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106960
6. Maycas-Cepeda T., López-Ruiz P., Feliz-Feliz C., Gómez-Vicente L. et al. Hypomimia in Parkinson's disease: what is it telling us? *Front. Neurol*. 2021;11:603582. DOI: 10.3389/fneur.2020.603582
7. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Хабарова Ю.И. и др. Фармакокинетика леводопы и персонализированная терапия болезни Паркинсона. *Практическая медицина*. 2020;18(5):36–41. Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Khabarova Yu.I. et al. Pharmacokinetics of levodopa and personalized therapy in Parkinson's disease. *Practical Medicine*. 2020;18(5):36–41. (in Russian)
8. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Яковлева О.В. Мифология болезни Паркинсона: от леводопофобии к агонистофобии. *Медицинский совет*. 2020;19:31–40. Levin O.S., Chimagomedova A.S., Yakovleva O.V. Mythology of Parkinson's disease: from levodopa phobia to dopamine agonist phobia. *Medical Council*. 2020;19:31–40. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-19-31-40

9. Ricciardi L., De Angelis A., Marsili L., Faiman I. et al. Hypomimia in Parkinson's disease: an axial sign responsive to levodopa. *Eur. J. Neurology*. 2020;27(12):2422–9. DOI: 10.1111/ene.14452
10. Наталевич С.П., Калинин В.А., Повереннова И.Е., Шпилева С.А. и др. Применение виртуальной реальности в лечении нарушений ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона. Саратовский научно-медицинский журнал. 2021;17(1):132–6. Natalevich S.P., Kalinin V.A., Poverennova I.E., Shpileva S.A. et al. The use of virtual reality in treatment of gait disorders in patients with Parkinson's disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17(1):132–6. (in Russian)
11. Смоленцева И.Г., Амосова Н.А., Кузьмина А.В. Реабилитация при болезни Паркинсона: современное состояние и перспективы. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022;2:188–93. I.G. Smolentseva, N.A. Amosova, A. V. Kuzmina. Rehabilitation of Parkinson disease patients: current status and outlooks. *Byulleten' Nacional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstrojstv dvizhenij*. 2022;2:188–93. (in Russian). DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12464
12. Львова Т.В. Музыкальная терапия в реабилитационном процессе у пациентов с болезнью Паркинсона. Человек. Социум. Общество. 2022;S13:28–31. T.V. Lvova. Music therapy in Parkinson disease patients. *Chelovek. Socium. Obshchestvo*. 2022;S13:28–31. (in Russian)
13. Ma H.I., Gunner 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
14. Ricciardi L., Baggio P., Ricciardi D., Morabito B. et al. Rehabilitation of hypomimia in Parkinson's disease: a feasibility study of two different approaches. *Neurol.Sci*. 2016;37(3):431–6. DOI: 10.1007/s10072-015-2421-9
15. Dumer A.I., Oster H., McCabe D., Rabin L.A. et al. Effects of the Lee Silverman Voice Treatment (LSVT® LOUD) on hypomimia in Parkinson's disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 2014;20(3):302–12. DOI: 10.1017/S1355617714000046
16. Хомченкова А.А., Прокопенко С.В., Исмаилова С.Б. Клинические аспекты гипомимии при болезни Паркинсона. Неврологический вестник. 2022;54(1):45–53. Khomchenkova A.A., Prokopenko S.V., Ismailova S.B. Clinical aspects of hypomimia in Parkinson's disease. *Neurology Bulletin*. 2022;54(1):45–53. (in Russian). DOI: 10.17816/nb89531
17. Исмаилова С.Б., Ондар В.С., Чуракова К.В., Прокопенко С.В. Коррекция патологического стереотипа ходьбы при болезни Паркинсона. Вестник Ивановской медицинской академии. 2018;23(4):18–21. Ismailova S.B., Ondar V.S., Churakova K.V., Prokopenko S.V. Walking pathological stereotype correction in Parkinson disease. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2018;23(4):18–21. (in Russian). DOI: 10.24412/fdvzrbppv5g
18. Исмаилова С.Б., Ондар В.С., Ермилов Е.А., Чуракова К.В. и др. Новый подход к лечению нарушений ходьбы при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(10):46–50. Ismailova S.B., Ondar V.S., Yermilov E.A., Churakova K.V. et al. The new approach in the treatment of walking disorders in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10):46–50. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201911910146
19. Palermo G., Giannoni S., Bellini G., Siciliano G. et al. Dopamine transporter imaging, current status of a potential biomarker: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(20):11234. DOI: 10.3390/ijms222011234
20. Mäkinen E., Joutsa J., Jaakkola E., Noponen T. et al. Individual parkinsonian motor signs and striatal dopamine transporter deficiency: a study with [I-123]FP-CIT SPECT. *J. Neurol*. 2019;266(4):826–34. DOI: 10.1007/s00415-019-09202-6
21. Lange K.W., Robbins T.W., Marsden C.D., James M. et al. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*. 1992;107(2–3):394–404. DOI: 10.1007/bf02245167
22. Васенина Е.Е., Левин О.С. Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии. Медицинский совет. 2020;2:49–60. Vasenina E.E., Levin O.S. Heterogeneity of speech disorders in Parkinson's disease: potential for classification, diagnostics and therapy. *Medical Council*. 2020;2:49–60. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-2-55-66
23. Kumar S., Goyal L., Singh S. Tremor and rigidity in patients with Parkinson's disease: Emphasis on epidemiology, pathophysiology and contributing factors. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2022;21(7):596–609. DOI: 10.2174/1871527320666211006142100
24. Novotný M., Dušek P., Daly I., Růžicka E. et al. Glottal source analysis of voice deficits in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease: correlation between acoustic speech characteristics and non-speech motor performance. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2020;57:101818. DOI: 10.1016/j.bspc.2019.101818
25. Novotný M., Tykalova T., Ruzickova H., Růžicka E. et al. Automated video-based assessment of facial bradykinesia in de-novo Parkinson's disease. *NPJ Digit. Med*. 2022;5(1):98. DOI: 10.1038/s41746-022-00642-5
26. Pasquini J., Pavese N. Striatal dopaminergic denervation and hypomimia in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol*. 2021;28(1):e2–3. DOI: 10.1111/ene.14483
27. Исмаилова С.Б., Прокопенко С.В., Похабов Д.В., Мосалева Е.И. и др. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне L-ДОФА терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(7):36–41. Ismailova S.B., Prokopenko S.V., Pokhabov D.V., Mosaleva E.I. et al. Dynamics of cognitive impairments during L-dopa therapy in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(7):36–41. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202112107136
28. Mortimer J.A., Pirozzolo F.J., Hansch E.C., Webster D.D. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology*. 1982;32(2):133–7. DOI: 10.1212/WNL.32.2.133
29. Wang Q., Meng L., Pang J., Zhu X. et al. Characterization of EEG data revealing relationships with cognitive and motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review. *Front. Aging Neurosci*. 2020;12:587396. DOI: 10.3389/fnagi.2020.587396
30. 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

Поступила / Received: 12.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 18.08.2023

Влияние кистевого теппинга на частоту эпилептических приступов и качество жизни у 30-летнего мужчины со структурной фокальной эпилепсией

Е.А. Народова¹ ✉, Н.А. Шнайдер^{1,2}, В.В. Народова¹

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: представить клинический случай применения метода кистевого теппинга у 30-летнего пациента со структурной фокальной эпилепсией (СФЭ).

Основные положения. Нами в ходе 4 визитов обследован пациент Н., 30 лет, страдающий СФЭ, развившейся на фоне огнестрельного ранения черепа, с частыми фокальными приступами (ФП) и билатеральными тонико-клоническими приступами (БТКП). Через 6 месяцев от начала сеансов кистевого теппинга (визит 4) на фоне использования приложения пациент отметил повышение качества жизни на 55% в связи с возможностью остановить ФП и предотвратить развитие БТКП. В 87,5% случаев ему удалось купировать начинающийся моторный гемифациальный ФП и предотвратить его трансформацию в БТКП. На фоне регулярного использования методики у больного частота ФП уменьшилась на 65,4% к визиту 4 по сравнению с таковой при визите 2. Пациент высоко оценил эффективность и безопасность приложения (97,6%), основанного на методе кистевого теппинга.

Заключение. Применение приложения позволило молодому мужчине с терапевтически резистентной посттравматической СФЭ без изменения схемы приема и дозы противосудорожного препарата снизить частоту ФП на 65,4% от исходной и значительно уменьшить количество БТКП, существенно повысить качество жизни.

Ключевые слова: структурная фокальная эпилепсия, кистевой теппинг.

Для цитирования: Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народова В.В. Влияние кистевого теппинга на частоту эпилептических приступов и качество жизни у 30-летнего мужчины со структурной фокальной эпилепсией. Доктор.Ру. 2023;22(6):83–88. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-83-88

The Effect of Wrist Tapping on the Frequency of Epileptic Seizures and Quality of Life in a 30-Year-Old Man with Structural Focal Epilepsy

Е.А. Narodova¹ ✉, N.A. Shnyder^{1,2}, V.V. Narodova¹

¹ V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zhelesnyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology; 3 Bekhterev Str., Saint Petersburg, Russian Federation 192019

ABSTRACT

Aim: To present a clinical case of the use of the wrist tapping method in a 30-year-old patient with structural focal epilepsy (SFE).

Key points. During 4 visits, we examined patient N., 30 years old, suffering from SFE, which developed against the background of a gunshot wound to the skull, with frequent focal seizures (FS) and bilateral tonic-clonic seizures (BTCS). After 6 months from the start of wrist tapping sessions (4th visit), using the application, the patient noted a 55% increase in quality of life due to the ability to stop AF and prevent the development of BTCS. In 87.5% of cases, he was able to stop incipient motor hemifacial FS and prevent its transformation into BTCS. With regular use of the application by the patient, the incidence of FS decreased by 65.4% on the 4th visit compared to that on the 2nd visit. The patient highly rated the effectiveness and safety of the wrist tapping method (97.6%).

Conclusion. The use of the application allowed a young man with treatment-resistant post-traumatic SFE, without changing the dosage regimen and dose of the antiepileptic drug, to reduce the frequency of FS by 65.4% from baseline and significantly reduce the number of BTCS, significantly improving the quality of life.

Keywords: structural focal epilepsy, wrist tapping.

For citation: Narodova E.A., Shnyder N.A., Narodova V.V. The effect of wrist tapping on the frequency of epileptic seizures and quality of life in a 30-year-old man with structural focal epilepsy. Doctor.Ru. 2023;22(6):83–88. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-83-88

ВВЕДЕНИЕ

Эпилептическая система в головном мозге является замкнутым деструктивным процессом, обусловленным существова-

нием патологической доминанты, влияние которой сохраняется даже при удалении эпилептического очага посредством нейрохирургического вмешательства [1]. Об этом

✉ Народова Екатерина Андреевна / Narodova, E.A. — E-mail: katya_n2001@mail.ru



свидетельствует тот факт, что в послеоперационном периоде многие пациенты продолжают прием противоэpileптических препаратов (ПЭП) в прежних дозах.

Это связано с тем, что наличие патологической доминанты в головном мозге продолжает провоцировать эpileптические приступы и влиять на качество жизни и трудоспособность пациентов с эpileпсией [2]. Такая своеобразная «фантомная память мозга» о ранее существовавшем патологическом процессе влечет за собой возникновение и провокацию новых пароксизмальных событий, несмотря на удаление эpileптического очага. Вместе с тем нельзя недооценивать влияние тревоги, связанной со страхом травматизации во время утраты сознания, на частоту эpileптических приступов.

Черепно-мозговая травма является одним из наиболее актуальных для современной медицины повреждений, она приводит к появлению структурной фокальной эpileпсии (СФЭ) в 10–50% случаев, по данным различных авторов [3–5]. Таким образом, риск возникновения СФЭ у лиц, перенесших черепно-мозговую травму, как минимум втрое выше, чем в популяции в целом. В среднем приступы развиваются в течение первых 3 лет, наиболее часто — в первый год после травмы (57,7%) [6]. Особое место среди всех черепно-мозговых травм занимают проникающие огнестрельные ранения, после которых риск посттравматической эpileпсии наиболее высок (60%) [7].

В связи с тем, что огнестрельные черепно-мозговые травмы относятся к самым значительным повреждениям головного мозга, тяжесть которых зависит от многих факторов (дальности выстрела, вида оружия, наличия средств защиты, сочетанного повреждения головы и экстракраниальных органов), они вызывают наиболее тяжелую и зачастую фармакорезистентную СФЭ [8].

Следовательно, остается актуальной разработка немедикаментозных методов реабилитации пациентов с эpileпсией, применяемых дополнительно к медикаментозной

противоэpileптической терапии в рамках программы самоуправления эpileптическими приступами, согласно новым клиническим рекомендациям¹.

Цель статьи: представить клинический случай применения приложения ЕpiTarr®, основанного на методе кистевого теппинга, в качестве средства ургентной самопомощи у 30-летнего пациента с фармакорезистентной посттравматической СФЭ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Н., 30 лет, 30 августа 2019 года перенес огнестрельное пулевое ранение черепа с открытой проникающей черепно-мозговой травмой. У него был ушиб головного мозга тяжелой степени с формированием внутримозговой гематомы теменной доли слева, развитием подкорковой эфферентной, афферентной моторной афазии, семантической афазии легкой степени, правостороннего центрального гемипареза (рис. 1).

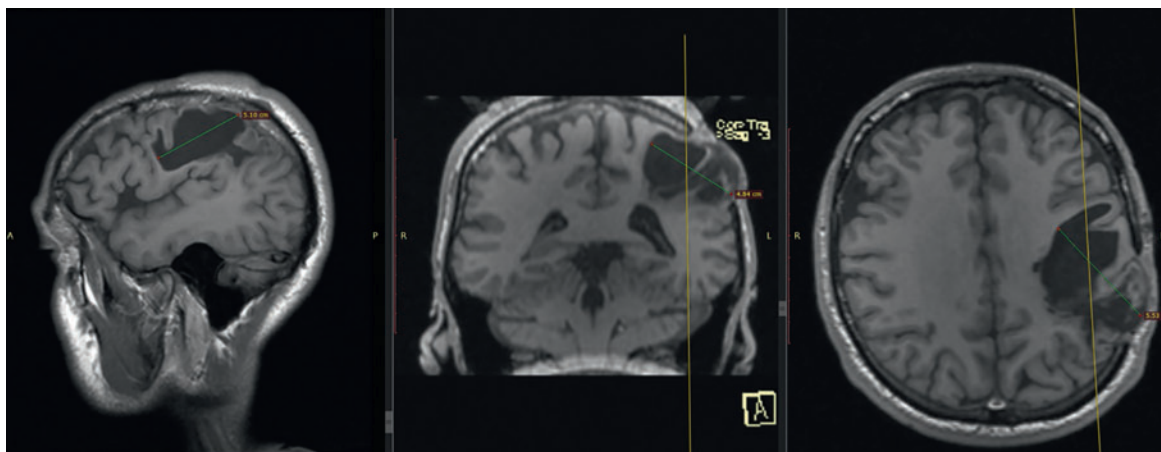
Позже его состояние осложнилось посттравматической СФЭ с частыми приступами с фокальным моторным началом, включая моторные (гемиклонические в правой кисти), моторные гемифациальные справа, билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) с постприступным парезом Тодда в правых конечностях. Больной 31 октября 2019 года перенес оперативное вмешательство для удаления внутримозговой гематомы 6,8–5,1 см в теменной доле слева.

На фоне полного благополучия 2 июня 2020 года у пациента возник первый БТКП. Позже присоединились моторные фокальные приступы (ФП) в правой руке и фокальные гемифациальные приступы, которые периодически трансформировались в БТКП.

По результатам видеомониторинга электроэнцефалограммы (ЭЭГ), в состоянии пассивного бодрствования и поверхностных стадиях фазы медленного сна зарегистрирована интериктальная эpileптиформная активность в виде

Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга *пациента Н.* (30 лет), состояние после оперативного лечения — рубцово-атрофические изменения, киста левой теменной области: представлены сканы в сагиттальной, поперечной и коронарной проекциях (локализация кисты показана стрелками). *Здесь и далее в статье иллюстрации авторов*

Fig. 1. Brain MRI of *patient N.* (30 years old), post-surgery condition — cicatricial atrophic changes, cyst in left parietal region; sagittal, transverse and coronal scans (cyst location is indicated with arrows). *All photos in the paper courtesy of the authors*



¹ Эpileпсия и эpileптический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. 2022 год. URL: <chrome-exten-si-on://efaidnbmnnpbpcjpcglclefindmkaj/https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf> (дата обращения — 02.10.2023).

продолжительного регионального замедления корковой ритмики по височным отведениям левого полушария головного мозга (рис. 2).

Эпилепсия плохо поддавалась лечению, у пациента развивались нежелательные побочные реакции и фармако-резистентность к ПЭП первого и второго выбора, включая ПЭП нового поколения (препараты группы резерва). В связи с этим терапия неоднократно менялась. На момент применения методики кистевого теппинга больной получал вальпроевую кислоту в дозе 1500 мг в сутки в два приема. Однако частые ФП и БТКП сохранялись.

Из-за невозможности достигнуть полной клинической ремиссии эпилепсии на фоне медикаментозной противоэпилептической терапии пациенту предложено использовать приложение EpiTapp® в качестве дополнительного вспомо-

Рис. 2. Фрагмент видеомониторинга электроэнцефалограммы пациента Н. (30 лет): показана интериктальная эпилептиформная активность в виде регионального замедления по височным отведениям слева

Fig. 2. A fragment of electroencephalogram video monitoring in patient N. (30 years old): interictal epileptiform activity seen as focal delays in left temporal leads

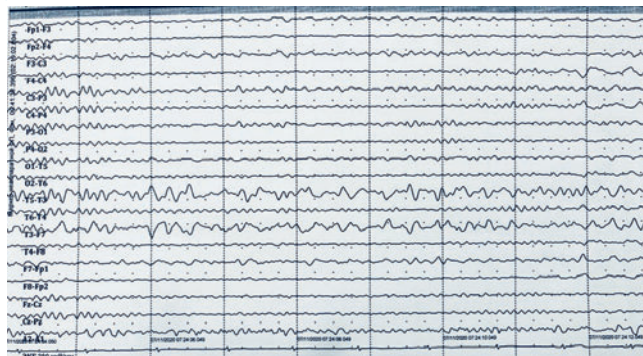


Рис. 3. Шкала «Исследования эффективности метода кистевого теппинга EpiTapp®»

Fig. 3. EpiTapp® Wrist-Tapping Method Efficiency scale

КНИР «Разработка и нейрофизиологическое обоснование авторской методики кистевого теппинга как немедикаментозного метода реабилитации пациентов с эпилепсией»

Исследование эффективности методики кистевого теппинга (EpiTapp®)

Дата: ____/____/____, время: ____ ч ____ мин ____ сек

Имя пациента: _____, Возраст: _____ лет

ИНСТРУКЦИЯ

ИОМКТ – это исследование эффективности методики кистевого теппинга с использованием «EpiTapp®» для взрослых людей (18 лет и старше), страдающих эпилепсией. Этот опросник должен заполнить только человек, страдающий эпилепсией (не родственник или друг), потому что никто другой не знает, как Вы себя чувствуете. В опроснике 14 вопросов. Ответьте на каждый вопрос, обведя соответствующий номер (1, 2, 3, 4). Если Вы не уверены, как ответить на вопрос, дайте подсказку или напишите комментарий или объясните своему врачу. Эти примечания могут быть полезны, если Вы обсудите ИОМКТ со своим врачом. Заполнение анкеты после применения методики кистевого теппинга «EpiTapp®» может помочь Вам и Вашему врачу понять, как эти изменения повлияли на вашу жизнь.

1. Как бы Вы в целом оценили эффективность авторской методики кистевого теппинга? (Обведите одно число на шкале ниже)

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

Эффективна Совершенно не эффективна

Эти вопросы касаются того, как Вы себя ЧУВСТВУЕТЕ и насколько было Вам в течение последних 4 недель, во время применения методики кистевого теппинга «EpiTapp®». Для каждого вопроса укажите один ответ, наиболее близкий к тому, что Вы чувствовали. За последние 4 недели...

(Обведите по одному числу в каждой строке)

	Все время	Большую часть времени	Нечасто	Редко	Никогда
2. Чувствовали ли Вы предвещания эпилептических приступов?	1	2	3	4	5
3. Испызывали ли Вы тревогу или беспокойство во время предвещаний эпилептических приступов?	1	2	3	4	5

4. Как часто Вы использовали «EpiTapp®» во время предвещаний приступов?

	1	2	3	4	5	6
5. Чувствовали ли вы себя во время использования «EpiTapp®» спокойно и уверенно?	1	2	3	4	5	6
6. Беспокоились ли вы во время использования «EpiTapp®», что у Вас разовьется эпилептический приступ?	1	2	3	4	5	6
7. Были ли у Вас трудности с использованием «EpiTapp®»?	1	2	3	4	5	6

8. Каким было КАЧЕСТВО ВАШЕЙ ЖИЗНИ за последние 4 недели?

(Обведите одно число)

	1	2	3	4	5
Очень хорошая жизнь, я очень доволен/довольна					
Довольно хорошая жизнь					
Хорошо					
Довольно плохо					
Очень плохо, жизнь не имеет смысла					

Какова частота эпилептических приступов:

	Все время	Большую часть времени	Нечасто	Редко	Никогда

9. До использования «EpiTapp®»

	1	2	3	4	5	6
10. Во время использования «EpiTapp®»	1	2	3	4	5	6

Пользовались ли Вы другими немедикаментозными методами:

	Постоянно	Часто	Время от времени	Лишь малость	Никогда
11. Использовали ли Вы ранее другие немедикаментозные методы во время предвещаний эпилептических приступов?	1	2	3	4	5

12. Если использовали, то какой метод, напишите (до начала использования методики кистевого теппинга):

13. Удавалось ли Вам, используя методику кистевого теппинга «EpiTapp®», останавливать/предотвращать эпилептические приступы:

ДА

14. Оцените безопасность использования методики кистевого теппинга «EpiTapp®»:

100 — Наименее безопасно

0 — Наиболее безопасно

гательного метода реабилитации. Мужчина использовал кистевой теппинг в течение 30 месяцев с 13.10.2020 года. Условия применения методики: при возникновении ауры (в виде стереотипных, внезапно появляющихся необычных ощущений подергивания правой щеки) и при фокальных моторных гемиклонических приступах.

Больной СФЭ применял данное приложение для смартфона с ОС Android, основанное на методе кистевого теппинга, как элемент реабилитации амбулаторно, после ЭЭГ (ЭЭГА — 21/24, элитная версия «Энцефалан 131-03» в модификациях 10 и 11 (Россия) с трехмерной локализацией источников эпилептиформной активности Brain Loc) и обучения неврологом-эпилептологом.

Компьютерная ЭЭГ с выполнением когерентного анализа (компьютерный энцефалографический комплекс «Нейрокартограф», МБН, Москва) проводилась для оценки межполушарной интеграции корковой ритмики в интериктальном периоде.

Действенность приложения оценивали с помощью шкалы качества жизни при эпилепсии Quality of Life in Epilepsy Inventory 31 (QOLIE-31) и авторской шкалы «Исследования эффективности метода кистевого теппинга EpiTapp®» (рис. 3).

Больного обследовали в ходе четырех визитов (табл.). На визите 1 проводили неврологическое и нейропсихологическое обследования, на визите 2 — инструктаж. Визит 3 состоялся через 3 месяца, визит 4 — через 4 месяца.

После установки данного приложения на индивидуальное мобильное устройство на базе ОС Android пациент прошел три калибровочных тестирования для автоматической настройки приложения в терапевтическом режиме самопомощи. Так, во время возникновения первых признаков начинающегося эпилептического приступа он запускал приложение и постукивал указательным или средним пальцем субдоминантной (левой) руки по экрану смартфона одновременно с автоматической подачей звукового и вибрационного сигналов этим устройством, запрограммированных лечащим врачом в режиме ритма здорового человека (1,13 Гц) без эпилептических приступов [9] (рис. 4).

Изучение эффективности метода кистевого теппинга у пациента Н.
со структурной фокальной эпилепсией
Wrist-tapping method efficiency in patient N. who has structural focal epilepsy

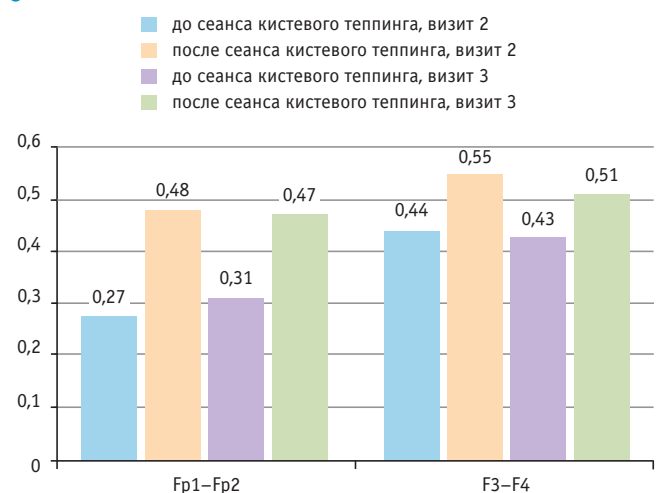
Обследование	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Сбор анамнеза жизни	+	–	+	+
Сбор анамнеза заболевания	+	–	+	+
Анализ дневника наблюдения за приступами	+	+	+	+
Неврологическое обследование	+	+	+	+
Видеомониторинг электроэнцефалографии (ЭЭГ)	+	–	–	+
Компьютерная ЭЭГ	–	+	+	–
Магнитно-резонансная томография головного мозга по протоколу «Эпилепсия»	+	–	–	–
Терапевтический лекарственный мониторинг содержания противосудорожных препаратов в крови	+	–	–	–
Оценка по шкале тревоги и депрессии Бека	+	–	–	–
Оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии	+	–	–	–
Оценка по Краткой шкале исследования психического статуса	+	–	–	–
Оценка по Батарее лобной дисфункции	+	–	–	–
Оценки по шкале Quality of Life in Epilepsy Inventory 31	–	+	+	+
Оценка по шкале «Исследования эффективности метода кистевого теппинга EpiTapp®»	–	–	+	+
Обучение методике кистевого теппинга	–	+	–	–
Сеанс кистевого теппинга	–	+	+	+

Рис. 4. Демонстрация использования пациентом Н. приложения в терапевтическом режиме
Fig. 4. Demonstration of therapeutic use of app by patient N.



Перед началом (визит 2) и через 3 месяца регулярного применения кистевого теппинга (визит 3) у больного проведена компьютерная ЭЭГ (рис. 5). При сравнении данных визита 2 и визита 3 выявлено повышение межполушарной когерентности в диапазоне β -ритма в области фронтальной и префронтальной коры, что коррелирует с результатами, полученными ранее [10], и свидетельствует о позитивном влиянии кистевого теппинга на биоэлектрическую активность головного мозга посредством

Рис. 5. Динамика коэффициентов межполушарной когерентности до и после сеансов кистевого теппинга (β -ритм)
Fig. 5. Changes in interhemispheric coherence factors before and after wrist-tapping sessions (β -rhythm)



активизации префронтальной коры как одного из элементов противосудорожной системы головного мозга.

Согласно данным анкетирования по шкале QOLIE-31 в модификации авторов [9], перед началом проведения сеансов кистевого теппинга у больного отмечалось значительное снижение качества жизни на фоне эпилепсии (3–4 балла по 5-балльной субшкале, где 5 баллов — наилучший результат). Пациент Н. также плохо оценивал

Рис. 6. Использование приложения пациентом Н. (30 лет) в домашних условиях как элемента ургентной самопомощи при возникновении билатерального тонико-клонического приступа с фокальным моторным гемифациальным началом в правой половине лица

Fig. 6. Use of app by patient N. (30 years old) at home as an element of urgent self-care in event of a bilateral tonic clonic seizure with focal motor hemifacial onset in the right part of face



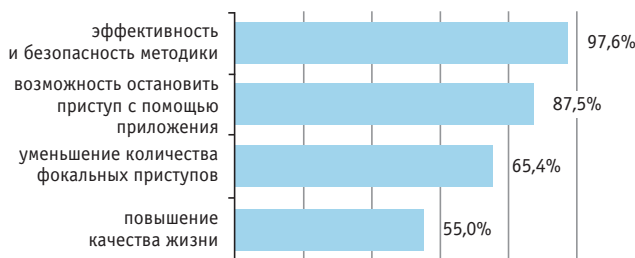
свое состояние здоровья (15 баллов по 100-балльной субшкале, где 100 баллов — наилучший результат). Его чрезвычайно беспокоили частые эпилептические приступы, которые в значительной мере снижали качество жизни.

Комплаентность к применению приложения у пациента была высокой: мужчина регулярно использовал программу как элемент ургентной самопомощи (дома, на улице, в транспорте, в магазине) при возникновении ауры (в виде стереотипных, внезапно возникающих необычных ощущений подергивания правой щеки) и при фокальных моторных гемиклонических приступах (рис. 6).

Через 6 месяцев от начала сеансов кистевого теппинга (визит 4) проведено финальное анкетирование пациента по шкале «Исследования эффективности метода кистевого

Рис. 7. Оценка использования метода кистевого теппинга пациентом Н. (30 лет) со структурной фокальной эпилепсией, визит 4

Fig. 7. Assessment of the use of the wrist-tapping method by patient N. (30 years old) who has structural focal epilepsy, visit 4



теппинга EpiTapp®» (рис. 7). Анализ полученных данных показал, что на фоне использования приложения пациент отметил повышение качества жизни на 55% в связи с возможностью остановить ФП и предотвратить развитие БТКП. Это способствовало значительному увеличению социальной и повседневной жизненной активности пациента, его трудоустройству, возобновлению занятий спортом.

При анализе дневника наблюдения за эпилептическими приступами выявлено, что в 87,5% случаев больному удавалось купировать начинающийся моторный гемифациальный ФП и предотвратить его трансформацию в БТКП. На фоне регулярного использования методики у больного уменьшилась частота ФП на 65,4% к визиту 4 по сравнению с таковой при визите 2.

Пациент высоко оценил эффективность и безопасность приложения (97,6%), основанного на методе кистевого теппинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение приложения позволило молодому мужчине с терапевтически резистентной посттравматической СФЭ без изменения схемы приема и дозы ПЭП снизить частоту ФП на 65,4% от исходной и значительно уменьшить количество БТКП, существенно повысить качество жизни. За последние 6 месяцев больной самостоятельно снизил дозу вальпроевой кислоты с 1500 мг/сутки до 750 мг/сутки в связи с уменьшением числа БТКП на фоне регулярных сеансов кистевого теппинга.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Народова Е.А. — разработка концепции и дизайна статьи, написание текста; Шнайдер Н.А. — разработка концепции и дизайна статьи, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Народова В.В. — написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Narodova, E.A. — concept and design of the paper, writing the text; Shnayder, N.A. — concept and design of the paper, editing, approval of the manuscript for publication; Narodova, V.V. — writing text.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Финансирование / Funding source

Исследователи не получали никакого вознаграждения за проведение настоящего исследования.
The researchers did not receive any remuneration for conducting this study.

Этическое утверждение / Ethics approval

Пациент с эпилепсией не получал никакого вознаграждения за участие в настоящем исследовании. Пациент подписал информированное согласие на публикацию данных.

The patient with epilepsy did not receive any compensation for participating in the present study. The patient signed informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Народова Екатерина Андреевна / Narodova, E.A. — к. м. н., доцент, доцент кафедры нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9353-6628. <http://orcid.org/0000-0002-6184-9206>. E-mail: katya_n2001@mail.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна / Shnayder, N.A. — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, заместитель руководителя института персонифицированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279. <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: nascnaider@yandex.ru

Народова Валерия Вячеславовна / Narodova, V.V. — д. м. н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660077, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1431-8530. <http://orcid.org/0000-0003-4081-5805>. E-mail: narodova_v@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

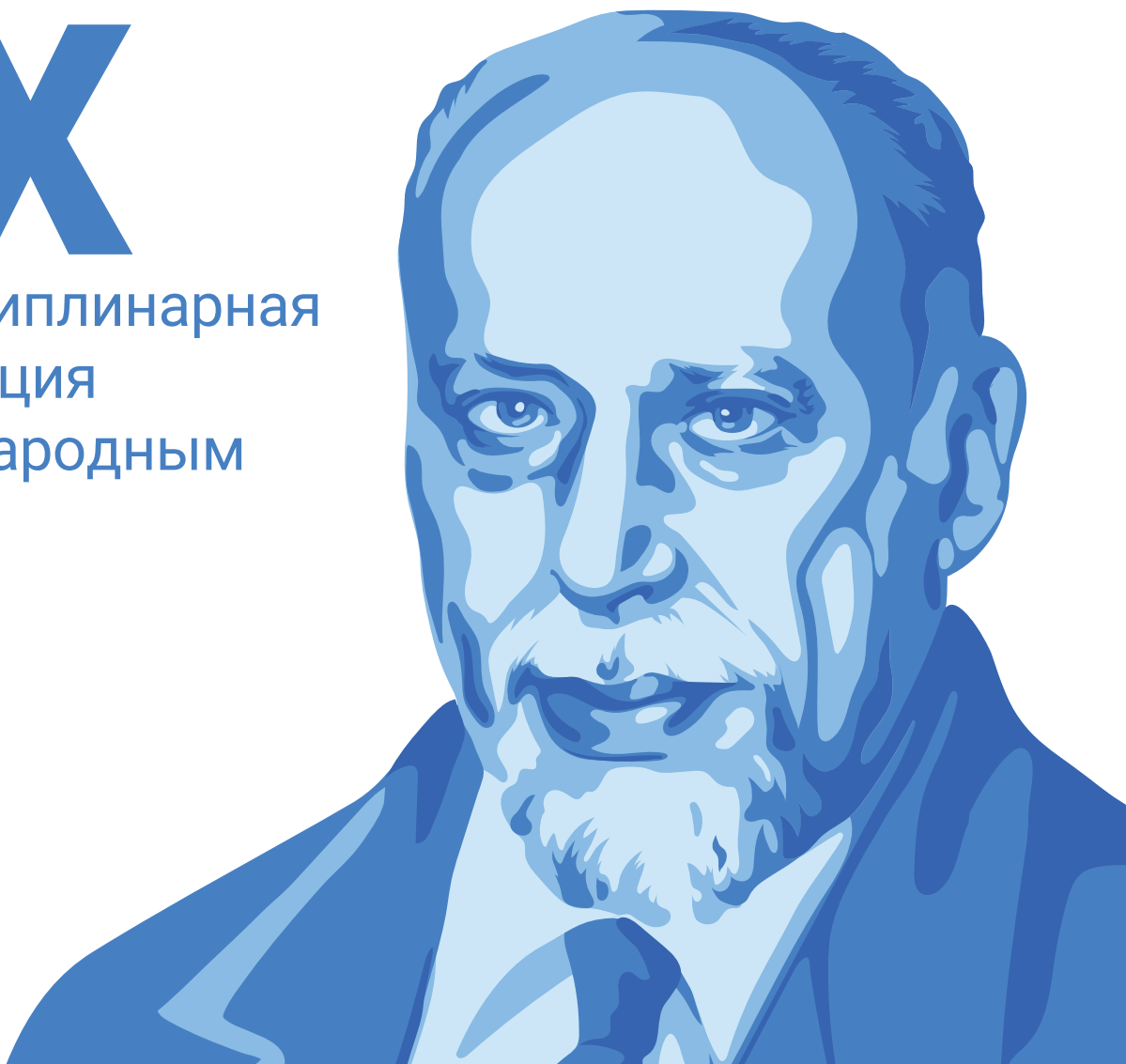
1. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народов А.А., Дмитренко Д.В. и др. Роль личностных расстройств при ведении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией после резекционных нейрохирургических вмешательств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(3):23–9. Narodova E.A., Schneider N.A., Narodov A.A., Dmitrenko D.V. et al. The role of personality disorders in the management of pharmacoresistant epilepsy after neurosurgical resections. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(3):23–9. (in Russian). DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.3
2. Крыжановский Г.Н. Патологическая интеграция в ЦНС. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999;127(3):244–7. Kryzhanovskiy G.N. Pathological integrations in the central nervous system. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1999;127(3):244–7. (in Russian)
3. Эралиева Э.К., Кулов Б.Б. Медико-социальные аспекты когнитивной реабилитации пациентов с посттравматической эпилепсией (обзор литературы). *Вестник Ошского государственного университета*. 2019;1:214–19. Eralieva E.K., Kulov B.B. Medical and social aspects of cognitive rehabilitation in patients with posttraumatic epilepsy (literature review). *Bulletin of Osh State University*. 2019;1:214–19. (in Russian)
4. Зокиров М.М., Касымова С.А., Рустамова И.К. Нейropsychологическое исследование пациентов с длительной посттравматической эпилепсией. *Молодой ученый*. 2019;4(242):116–18. Zokirov M.M., Kasymova S.A., Rustamova I.K. Neuropsychologic examination of patients with post-traumatic epilepsy. *Young Scientist*. 2019;4(242):116–18. (in Russian)
5. Маслов Н.Е., Литвинова А.А., Ковалев П.С., Маслова Н.Н. и др. Посттравматическая эпилепсия: клинические, диагностические и терапевтические особенности. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(4):377–92. Maslov N.E., Litvinova A.A., Kovalev P.S., Maslova N.N. et al. Posttraumatic epilepsy: clinical, diagnostic and therapeutic features. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(4):377–92. (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.100
6. Котов А.С. Посттравматическая эпилепсия: основные сведения. *Клиническая геронтология*. 2019;25(1–2):37–41. Kotov A.S. Posttraumatic epilepsy: basic information. *Clinical Gerontology*. 2019;25(1–2):37–41. DOI: 10.26347/1607-2499201901-02037-041
7. Кондратьев А.В., Садыкова А.В., Мельников Г.Я. Формирование фокуса пароксизмальной активности в позднем периоде проникающего пулевого черепно-мозгового ранения. *Вестник Клинической больницы № 51*. 2008;3(1):34–6. Kondratyev A.V., Sadykova A.V., Melnikov G.Ya. Formation of paroxysmal activity focus at a late stage of penetrating craniocerebral bullet wound. *Vestnik Klinicheskoy bol'nicy № 51*. 2008;3(1):34–6. (in Russian)
8. Емелин В.В., Фетисов В.А., Макаров И.Ю. Редкие случаи сквозных пулевых ранений черепа с полосовидным дефектом. *Вестник судебной медицины*. 2018;7(4):59–63. Emelin V.V., Fetisov V.A., Makarov I.Yu. Rare cases of bullet exit wounds of skull with striplike defect. *Bulletin of Forensic Medicine*. 2018;7(4):59–63. (in Russian)
9. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Карнаухова В.Е., Народова В.В. Опыт применения приложения EpiTapp при структурной фокальной эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(4):367–76. Narodova E.A., Shnayder N.A., Karnaukhov V.E., Narodova V.V. Experience of using EpiTapp application in structural focal epilepsy. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(4):367–76. (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.066
10. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Ерахтин Е.Е., Карнаухова В.Е. и др. Влияние кистевого теппинга по авторской методике на динамику межполушарной интеграции и «внутреннего» ритма у здоровых взрослых. *Медицинский алфавит*. 2019;4(36):16–21. Narodova E.A., Shnayder N.A., Erakhtin E.E., Karnaukhov V.E. et al. The influence of wrist tapping based on the author's methodology on the dynamics of interhemispheric integration and "internal" rhythm in healthy adults. *Medical Alphabet*. 2019;4(36):16–21. (in Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-36(411)-16-21

Поступила / Received: 12.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 27.09.2023

XX

Междисциплинарная
конференция
с международным
участием



14-16 февраля

Вейновские Чтения 2024

Регистрируйтесь
на конференцию!



Реклама

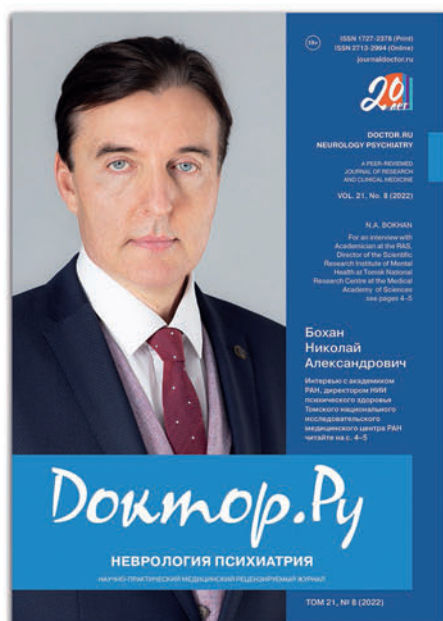
**Вейновские
Чтения**

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
НЕВРОЛОГИЯ

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*То, что доктор
написал*



**8 выпусков в год
по тематикам:**

- гинекология,
- кардиометаболическая медицина,
- неврология психиатрия,
- педиатрия,
- терапия



journaldoctor.ru



«Доктор.Ру»



Журнал «Доктор.Ру»

РКН: Telegram нарушает законодательство РФ