



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. 20, No. 5 (2021)**

**M.A. KINKULKINA**

For an interview with  
an associate member of  
the Russian Academy of  
Sciences, Director of the Institute  
of Electronic Medical Education  
of I.M. Sechenov University  
see pages 4–5

## **Кинкулькина Марина Аркадьевна**

Интервью  
с член-корреспондентом  
РАН, директором Института  
электронного медицинского  
образования Сеченовского  
Университета  
читайте на с. 4–5

# Доктор.Ру

**НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ТОМ 20, № 5 (2021)**



При поддержке  
Российского  
общества  
психиатров

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Неврология Психиатрия.  
Том 20, № 5 (2021)

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 2019 — 0,426

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

Научные редакторы и рецензенты  
Богданов Р.Р., д. м. н.  
Гришина Д.А., к. м. н.  
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор  
Камчатнов П.Р., д. м. н.  
Корешкина М.И., д. м. н.  
Краснов В.Н., д. м. н., профессор  
Шнайдер Н.А., д. м. н., профессор  
Энеева М.А., к. м. н.

Медицинский советник  
Чернова А.П., a.chernova@rmevent.ru

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

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

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

Реклама  
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция  
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  
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое  
партнерство содействия развитию  
системы здравоохранения и медицины  
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,  
перерегистрировано Федеральной службой  
по надзору в сфере массовых коммуникаций,  
связи и охраны культурного наследия  
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 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.  
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном  
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366.  
Цена свободная

Дата выхода в свет: 29.06.2021  
Отпечатано в ООО «Юнион Принт».  
Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,  
ул. Окский съезд, д. 2  
Периодичность: 11 номеров в год.  
Тираж Print-версии: 5 000 экз.  
Digital-распространение: ~ 2 000 адр.

# Доктор.Ру

## НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 20, № 5 (2021)

### ИНТЕРВЬЮ В НОМЕРЕ

- 4–5 **Член-корреспондент РАН Кинкулькина М.А.:** «Адекватная помощь психиатрических служб сокращает негативные последствия депрессии, которые ранее падали скрытой нагрузкой на родственников больных, врачей-интернистов, социальные службы»

### НЕВРОЛОГИЯ

- 6–12 **Когнитивные нарушения и нейропсихиатрические последствия, связанные с COVID-19**  
Костенко Е.В., Энеева М.А., Петрова Л.В., Погонченкова И.В.
- 13–19 **Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19**  
Воробьева О.В.
- 20–25 **Умеренные когнитивные расстройства: некоторые аспекты диагностики и терапии**  
Гришина Д.А., Локшина А.Б.
- 26–32 **Метод неинвазивной нейростимуляции с помощью устройства Cefaly® в лечении головной боли**  
Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р.
- 33–38 **Диагностика болезни Паркинсона. Часть 2. Возможности структурной нейровизуализации**  
Сапронова М.Р., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Молгачев А.А.
- 39–42 **Гипомимия и методы ее диагностики у пациентов с болезнью Паркинсона**  
Хомченкова А.А., Прокопенко С.В.
- 43–48 **Нейро-ортопедические критерии дорсопатии беременных**  
Радзинская Е.В., Дамулин И.В.

### ПСИХИАТРИЯ

- 49–54 **Влияние гармонического звучания на депрессивный эпизод с деперсонализацией в структуре рекуррентного депрессивного расстройства**  
Григорьева Е.А., Дьяконов А.Л.
- 55–61 **Применение параметрических и опросниковых методов исследования депрессивных и тревожных расстройств при шизофрении**  
Новицкий М.А., Шнайдер Н.А., Бугай В.А., Насырова Р.Ф.
- 62–66 **Клинико-социальные характеристики пациентов с шизофренией и органическими психическими расстройствами, совершивших повторные общественно опасные деяния**  
Попов С.Н., Винникова И.Н., Берёзкин А.С., Мохова Е.В.
- 67–73 **Особенности психотического инсайта и его отражение в дневниках пациентов**  
Бышок С.О., Рупчев Г.Е., Семёнова Н.Д.

# Doctor.Ru

## NEUROLOGY PSYCHIATRY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 5 (2021)

### INTERVIEW

- 4–5 **M.A. Kinkulkina, an associate member of the Russian Academy of Sciences:** "Adequate aid from psychiatric services minimises adverse sequelae of depression, which were a hidden burden for close relatives, therapists, and social services"

### NEUROLOGY

- 6–12 **Cognitive Disorders and Neuropsychiatric Sequellae Associated with COVID-19**  
E.V. Kostenko, M.A. Eneeva, L.V. Petrova, I.V. Pogonchenkova
- 13–19 **Combined Therapy of COVID-19 Infection Consequences**  
O.V. Vorob'eva
- 20–25 **Mild Cognitive Impairment: Some Aspects of Diagnosis and Therapy**  
D.A. Grishina, A.B. Lokshina
- 26–32 **Non-invasive Neural Stimulation with Cefaly in Headache Management**  
E.A. Kiryanova, G.R. Tabeeva
- 33–38 **Parkinson's Disease Diagnostics. Part 2. Structural Neuroimaging**  
M.R. Saponova, D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder, A.A. Molgachev
- 39–42 **Hypomimia and Methods of Its Diagnostics in Patients with Parkinson's Disease**  
A.A. Khomchenkova, S.V. Prokopenko
- 43–48 **Neuro-Orthopedic Criteria of Dorsopathy in Pregnant Women**  
E.V. Radzinskaya, I.V. Damulin

### PSYCHIATRY

- 49–54 **Effect of Harmonic Sounds on a Depressive Episode with Depersonalization in Recurrent Depressive Disorder**  
E.A. Grigorieva, A.L. Dyakonov
- 55–61 **Use of Parametric Methods and Questionnaires for the Study of Depressive and Anxiety Disorders in Schizophrenia**  
M.A. Novitskiy, N.A. Shnayder, V.A. Bugay, R.F. Nasyrova
- 62–66 **Clinical and Social Characteristics of Patients with Schizophrenia and Organic Mental Conditions Who Committed a Repeated Socially Dangerous Act**  
S.N. Popov, I.N. Vinnikova, A.S. Berezkin, E.V. Mokhova
- 67–73 **Peculiarities of Psychotic Insight and Its Presentation in Patient's Diary**  
S.O. Byshok, G.E. Rupchev, N.D. Semenova

A Peer-Reviewed Journal of Research  
and Clinical Medicine  
Doctor.Ru Neurology Psychiatry.  
Vol. 20, No. 5 (2021)

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 (2019): 0.426

Editor-in-chief

Doctor.Ru

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

Science Editors and Reviewers:

R.R. Bogdanov, Doctor of Medical Sciences  
D.A. Grishina, Candidate of Medical Sciences  
R.A. Evsegneev, Professor, Doctor of Medical Sciences  
P.R. Kamchatnov, Doctor of Medical Sciences  
M.I. Koreshkina, Doctor of Medical Sciences  
V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences  
N.A. Shnayder, Professor, Doctor of Medical Sciences  
M.A. Eneeva, Candidate of Medical Sciences

Medical Counselor

A.P. Chernova, a.chernova@rmevent.ru

Journal Director

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

Executive Editor

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

Literary Editors

O.P. Gagalchiy, E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:  
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, 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:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

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

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

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 FS77-31946 issued April 23, 2008)

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. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press":  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)  
Open price

Imprint date: 29.06.2021

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 2,000 emails

# РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**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.**, член-корреспондент 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  
**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  
**Гепле Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Горелов А.В.**, член-корреспондент 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  
**Дронов И.А.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Евсегнеев Р.А.**, д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
**Заболотских Т.В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия  
**Ильина Н.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Илькович М.М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Калинкин А.Л.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Канцевой Сергей**, MD, профессор, г. Балтимор, США  
**Карлов 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  
**Мартьянов 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  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**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  
**Ревякина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Савельева Г.М.**, академик РАН, 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  
**Турбина Л.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Турова Е.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Фаткуллин И.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань, Россия  
**Фитце Инго**, MD, профессор, г. Берлин, Германия  
**Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Цуканов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия  
**Чазова И.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернеховская Н.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернуха Г.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шамрей В.К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Шептулин А.А.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Шестакова М.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**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

**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.**, Associate Member of 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  
**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  
**Dronov, I.A.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Evsegneevev, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatkullin, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Berlin, Germany  
**Geppel, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Gorelov, A.V.**, Associate Member of 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  
**Konduryina, 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  
**Malferteiner 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  
**Podchernyayeva, 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  
**Savelieva, G.M.**, Academician at the RAS, 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  
**Turbina, L.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Turova, E.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Vasilieva, E.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Veselov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Yakhno, N.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Zabolotskikh, T.V.**, MD, Blagoveschensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences

## «Адекватная помощь психиатрических служб сокращает негативные последствия депрессии, которые ранее падали скрытой нагрузкой на родственников больных, врачей-интернистов, социальные службы»



*Кинкулькина Марина Аркадьевна — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института электронного медицинского образования, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).*

*Автор более 160 научных работ, в том числе 6 монографий, 4 учебников и глав в 2 национальных руководствах. Под ее руководством защищены 8 кандидатских и одна докторская диссертация.*

*Член экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК при Министерстве образования и науки РФ, эксперт Роспотребнадзора в области оценки информации о суицидах, член диссертационного совета по нервным болезням и психиатрии.*

— **Уважаемая Марина Аркадьевна, можно ли говорить, что психические заболевания в развитых странах постепенно выходят на первые позиции в общей структуре заболеваемости?**

— Это не совсем так. Число пациентов с психическими заболеваниями растет по статистическим данным медицинских служб. В течение последних десяти лет наиболее заметно увеличилась распространенность рекуррентного депрессивного расстройства, депрессивных эпизодов, биполярного аффективного расстройства, различных тревожно-фобических нарушений. Врачи стали чаще ставить диагноз психического расстройства, что обусловлено несколькими факторами: во-первых, изменились критерии и практические рекомендации постановки диагноза, во-вторых, повысилась выявляемость психических расстройств за счет того, что врачи многих терапевтических специальностей были обучены диагностике и лечению депрессии. Еще один важный фактор — уменьшение стигматизации больных. Действительно растет в популяции число пациентов с деменциями, что связано со старением населения.

— **Повышают ли ускорение темпа жизни и иные стрессовые факторы распространенность психических расстройств?**

— Эти факторы, конечно, в какой-то степени влияют, однако не катастрофически. Люди уже адаптировались к большим потокам информации и к темпу

жизни в больших городах. Частота депрессивных расстройств на протяжении многих лет и от региона к региону не особенно меняется, скорее их стали лучше выявлять.

Невротические нарушения заметно участились в начале эпидемии COVID-19. Полтора года назад пандемия воспринималась многими как катастрофа, однако постепенно мы все адаптируемся к новым условиям.

— **Расскажите, пожалуйста, об основных психологических последствиях для врачей, работавших и продолжающих работать в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.**

— Вначале отмечались тревога, беспокойство, снижение настроения, нарушения сна. Через полтора года мы видим, что чем больше накоплено опыта и знаний об инфекции, тем уверенней себя ощущают врачи.

— **А как сказалась ситуация на врачах, которые ранее не сталкивались с тяжелыми больными, но начали работать в красной зоне?**

— Специалисты проходили обучение перед работой в красной зоне. Кроме того, все врачи имеют одну и ту же базовую подготовку, и оказание помощи больному, находящемуся на грани жизни и смерти, входит в программу образования каждого врача.

— **Распространенность депрессии в мире в последние десятилетия**

**значительно не изменилась, однако бремя болезни только увеличивается. По оценкам ВОЗ, к 2030 году депрессия выйдет на первое место среди других хронических заболеваний по числу лет нетрудоспособности. С чем это связано?**

— В настоящее время скорее создается впечатление, что бремя депрессивных расстройств увеличивается. Растет активная обращаемость за психиатрической помощью лиц с депрессиями умеренной и легкой степени. Постепенно проявляется ранее скрытая заболеваемость, пациенты занимают «законное место» в медицинской статистике. Адекватная помощь психиатрических служб сокращает негативные последствия депрессии, которые ранее падали скрытой нагрузкой на родственников больных, врачей-интернистов, социальные службы.

— **Каковы основные причины депрессии?**

— Существуют эндогенные и невротические депрессии. В возникновении первых немаловажную роль играет наследственность. Число больных рекуррентным депрессивным расстройством примерно одинаково по всему миру: фиксируемая заболеваемость составляет от 0,01% в Африке и большинстве стран Азии, до 4–6% в странах Европейского союза, США, Канаде. Невротические депрессии, как правило, протекают легче, и на их возникновение большое влияние оказывают факторы окружающей среды. Однако обычно имеет место

сочетание наследственной предрасположенности и внешнего влияния.

**— В арсенале врача достаточно широкий набор лекарственных средств для лечения умеренных и тяжелых депрессий. Выросла ли эффективность психофармакотерапии в последние годы?**

— Все не так однозначно. Одними из первых появились трициклические антидепрессанты, широко применяемые до сих пор. По результатам многих исследований, при тяжелой депрессии они по-прежнему остаются самыми эффективными. Но у них много побочных эффектов, в первую очередь связанных с холинолитическим компонентом действия.

Впоследствии стали применять и другие группы антидепрессантов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и серотонина и норадреналина, препараты двойного действия; препараты, которые воздействуют на обмен мелатонина, и некоторые другие. У каждой из этих групп есть своя ниша, где их использование предпочтительнее. Большое значение имеют профиль побочных эффектов, потенциал взаимодействия с другими препаратами и опасность передозировки.

**— Удалось ли достичь уменьшения побочных эффектов при создании новых препаратов?**

— К сожалению, пока не созданы антидепрессанты совсем без побочных эффектов, но выбор препаратов большой. Проводится достаточно много исследований и попыток индивидуализировать алгоритмы подбора терапии для больных депрессией. Теперь мы знаем, какие классы препаратов лучше назначать при различных видах депрессии.

**— При лечении депрессии преимущество имеет фармакологическая терапия или все же поведенческая коррекция, арт-терапия и другие виды лечения?**

— Это взаимодополняющие методы. При легких невротических депрессиях когнитивно-поведенческая, арт-терапия и многие другие могут дать эффект. Иногда они используются изолированно, но чаще в сочетании с небольшими дозами лекарственных препаратов. Чем сильнее депрессия, тем больше акцент смещается в сторону применения антидепрессантов.

При тяжелых депрессиях, для лечения пациентов, которым по каким-либо причинам невозможно назначить психофармакотерапию, используют электросу-

дорожную терапию. Кроме того, применяют транскраниальную магнитную стимуляцию и некоторые другие методики.

**— Есть ли виды депрессии, при которых необходима терапия на протяжении всей жизни?**

— Когда у пациента рекуррентное депрессивное расстройство с частыми возвратами депрессивных фаз, лечение следует продолжать длительное время. Выделяют этапы купирующей терапии, когда назначают высокие дозы препаратов, и поддерживающей терапии низкими дозами в сочетании с психотерапией. Именно длительный прием небольших поддерживающих доз лекарств является значимой гарантией невозвращения депрессивных эпизодов.

**— Насколько распространено сочетание депрессии с другими заболеваниями?**

— Из психических заболеваний депрессия чаще всего ассоциирована с расстройствами тревожного спектра — генерализованным тревожным, паническим расстройством, агорафобией, социофобией; и, конечно, с зависимостью от различных психоактивных веществ. Кроме того, депрессия встречается при шизофрении, органическом поражении ЦНС, в рамках расстройств личности и т. д.

Если говорить о сочетании депрессии с соматической патологией, то очень часто встречается ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Депрессия наблюдается при многих эндокринологических, дерматологических заболеваниях, болезнях ЖКТ, онкопатологии и др. Инфекционные заболевания тоже часто сочетаются с депрессией, самый свежий пример — COVID-19.

**— При Сеченовском Университете в 2018 году был создан Институт электронного медицинского образования. Каковы предпосылки его создания и какие задачи перед ним ставятся?**

— Создание Института обусловлено реалиями современного мира, где электронные технологии быстро проникают в нашу жизнь. Задачи были поставлены глобальные: формирование инновационных образовательных подходов с применением современных цифровых технологий; совершенствование системы независимой оценки знаний; развитие национальной системы аккредитации медицинских кадров; интеграция дистанционных подходов в образовании в непрерывное обучение врачей; разработка и продвижение единой образовательной платформы.

Наши приоритеты — формирование стандартов качества образования и создание научно-методических подходов к реализации медицинского образования с использованием дистанционных и симуляционных технологий.

Разработана собственная платформа Sechenov.Online для размещения образовательного контента.

Реализуются совместные образовательные программы, позволяющие приглашать специалистов из разных точек земного шара, обмениваться модулями с различными учреждениями.

В Институт входят шесть подразделений. Центр медицинских информационных систем и технологий — с начала пандемии это подразделение работает почти круглосуточно. Методический центр аккредитации специалистов — структура, где разрабатывают единые подходы и требования к аккредитации всех специалистов медицинской сферы в нашей стране. Это огромная методическая работа, колоссальные банки данных, которые формируются, анализируются, валидируются, переводятся в наиболее удобный и надежный электронный формат.

Кроме того, функционирует учебный центр врачебной практики (Pраxу Medica) — одно из немногих в нашей стране мест, где практические навыки врачи отрабатывают на животных и кадаверном материале. Именитые коллеги из-за рубежа проводят здесь операции, которые транслируются, записываются, демонстрируются и разбираются.

Следующее подразделение — аккредитационно-симуляционный центр. Здесь собран один из самых больших парков различных высокотехнологичных симуляторов в нашей стране. В состав Института также входит отдел мониторинга качества образования.

И, наконец, совсем недавно был организован отдел виртуальной и дополненной реальности. В нем создают так называемых цифровых двойников пациентов. Обучающийся надевает шлем и попадает в ситуации, когда ему нужно провести диагностику, назначить терапию и, при необходимости, осуществить хирургическое вмешательство. Виртуальные технологии позволяют отработать широкий спектр профессиональных навыков.

Наш Институт продолжает развиваться высокими темпами. Различные технологии не заменяют обучения «у постели больного», они помогают максимально эффективно подготовить специалистов к реальной работе с пациентами.

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



# Когнитивные нарушения и нейропсихиатрические последствия, связанные с COVID-19

Е.В. Костенко<sup>1,2</sup>, М.А. Энеева<sup>1</sup>, Л.В. Петрова<sup>1</sup>, И.В. Погонченкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обобщение и анализ опубликованных литературных данных в период пандемии COVID-19 о возможных патогенетических механизмах развития нейропсихиатрических и когнитивных нарушений (КН) у пациентов с коронавирусной инфекцией, основных их проявлениях, изменении их тяжести и характера течения на фоне коморбидных КН.

**Основные положения.** КН после завершения острого периода заболевания COVID-19, особенно при наличии коморбидных КН, часто встречаются у пациентов различных возрастных групп. Поскольку риск прогрессирования легких КН и их трансформации в умеренные и тяжелые у таких пациентов выше среднестатистического, клиницисты должны быть осведомлены о необходимости раннего выявления лиц с КН. При выборе методик психологической диагностики и коррекции имеет смысл опираться на данные и опыт, полученные ранее во время эпидемий SARS-CoV и MERS-CoV.

**Заключение.** Мультидисциплинарный подход к организации медицинской реабилитации с проведением скрининга психологического и когнитивного статуса позволит персонализировать программы нейропсихологической реабилитации и тем самым улучшить краткосрочные и долгосрочные реабилитационные исходы.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, SARS-CoV-2, COVID-19, медицинская реабилитация.

**Вклад авторов:** Костенко Е.В. — разработка дизайна обзора, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Энеева М.А. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Петрова Л.В. — сбор клинического материала; Погонченкова И.В. — утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Костенко Е.В., Энеева М.А., Петрова Л.В., Погонченкова И.В. Когнитивные нарушения и нейропсихиатрические последствия, связанные с COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-6-12



# Cognitive Disorders and Neuropsychiatric Sequellae Associated with COVID-19

E.V. Kostenko<sup>1,2</sup>, M.A. Eneeva<sup>1</sup>, L.V. Petrova<sup>1</sup>, I.V. Pogonchenkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine (a State Autonomous Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 70 Baumanskaya St., Moscow, Russian Federation 105005

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To summarise and analyse references published during COVID-19 pandemic regarding possible pathogenic mechanisms of neuropsychiatric and cognitive disorders (CD) in COVID patients, based on their manifestations, changes in severity and course of the disease associated with comorbid CD.

**Key Points.** CDs following an acute COVID-19 period, especially in combination with comorbid cognitive disorders, are often diagnosed in various age groups of patients. Since the risk that mild CDs progress and transform to moderate and severe CDs in these patients is higher

Костенко Елена Владимировна — д. м. н., заведующая филиалом 7, врач-невролог, главный научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ; профессор кафедры неврологии и нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 70. eLIBRARY.RU SPIN: 1343-0947. <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>. E-mail: [ekostenko58@yandex.ru](mailto:ekostenko58@yandex.ru)

Энеева Малика Ахматовна (автор для переписки) — к. м. н., врач-невролог, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной и периферической нервной системы, старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, филиал 7. 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 70. eLIBRARY.RU SPIN: 9451-6158. <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>. E-mail: [eneeva.m@yandex.ru](mailto:eneeva.m@yandex.ru)

Петрова Людмила Владимировна — к. м. н., врач-невролог, заведующая отделением медицинской реабилитации для больных с демиелинизирующими и экстрапиримидными заболеваниями нервной системы, старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, филиал 7. 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 70. eLIBRARY.RU SPIN: 9440-1425. <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>. E-mail: [ludmila.v.petrova@yandex.ru](mailto:ludmila.v.petrova@yandex.ru)

Погонченкова Ирэна Владимировна — д. м. н., главный внештатный специалист по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению ДЗМ, директор ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1. E-mail: [pogonchenkovaIV@zdrav.mos.ru](mailto:pogonchenkovaIV@zdrav.mos.ru)

than the statistically average value, clinicians should be aware of the significance of early diagnosis of cognitive disorders. In selecting methods for psychological diagnostics and correction, it is advisable to rely of the data and lessons learnt from earlier SARS-CoV and MERS-CoV pandemics.

**Conclusion.** A multi-disciplinary approach to organisation of medical rehabilitation involving physiological and cognitive screening will allow personifying neuropsychologic rehabilitation programs, thus improving both short-term and long-term rehabilitation outcomes.

**Keywords:** cognitive disorders, SARS-CoV-2, COVID-19, medical rehabilitation.

**Contributions:** Kostenko, E.V. — review design; data analysis and interpretation; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Eneeva, M.A. — collection of clinical materials; data review, analysis and interpretation; text of the article; Petrova, L.V. — clinical materials collection; Pogonchenkova, I.V. — approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Kostenko E.V., Eneeva M.A., Petrova L.V., Pogonchenkova I.V. Cognitive Disorders and Neuropsychiatric Sequellae Associated with COVID-19. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 6–12. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-6-12

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. признала вспышку нового коронавирусного заболевания в Центральном Китае пандемией и присвоила официальное название инфекции COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Возбудителю инфекции 11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов дал название SARS-CoV-2. Основные усилия в период лавинообразного нарастания количества заболевших пациентов были сосредоточены на лечении опасных для жизни проявлений COVID-19, таких как респираторный синдром, легочная эмболия, инфаркт миокарда, энцефалит, почечная недостаточность, кома, однако по мере увеличения числа выздоровевших все большее внимание в публикациях стало уделяться ранним и поздним последствиям перенесенной инфекции.

Цель данного обзора — обобщение и анализ опубликованных литературных данных в период пандемии COVID-19 о возможных патогенетических механизмах развития нейропсихиатрических и когнитивных нарушений (КН) у пациентов с коронавирусной инфекцией, основных их проявлениях, изменении их тяжести и характера течения на фоне коморбидных КН.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОИНВАЗИИ SARS-COV-2

Механизм поражения нервной системы при вирусных инфекциях сложен и продолжает изучаться. Полиморфизм морфологических и клинических проявлений самого вирусного заболевания связан с многообразием патогенетических механизмов: непосредственным токсическим влиянием вируса, активацией других микроорганизмов и вирусов, вторичными сосудистыми расстройствами и др.

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению ЦНС, что проявляется изменением обоняния (гипосмией) у больного на начальной стадии заболевания. У пациентов с острым заболеванием, вызванным SARS-CoV, также продемонстрировано присутствие вируса в спинномозговой жидкости.

Предположение о наличии нейротропного потенциала вируса SARS-CoV-2 подтверждает исследование L. Мао и соавт., в котором показано, что 78 (36,4%) пациентов из 214 заболевших COVID-19 имели клинические проявления поражения нервной системы [1]. Нарушение респираторной функции при COVID-19 ряд авторов рассматривают как результат нарушения центральной регуляции дыхания вследствие мультифокального симметричного поражения ствола головного мозга [2, 3].

Цереброваскулярные заболевания, в частности ишемические инсульты, и, реже, церебральные венозные тромбозы,

внутричерепные и субарахноидальные кровоизлияния обычно возникают как часть тромботического состояния, индуцированного вирусной связью с рецепторами ACE2 в эндотелии, вызывая эндотелииты, коагулопатии, артериальные и венозные тромбозы [4]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что хроническое нейровоспаление, связанное с высокими уровнями цитокинов/хемокинов, участвует в патогенезе таких нейродегенеративных заболеваний, как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и боковой амиотрофический склероз. Иммуные механизмы, запускающие цитокиновый шторм, характерный для атипичной пневмонии, часто задействованы в патогенезе и прогрессировании широкого спектра нейродегенеративных заболеваний [5].

### КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ, СВЯЗАННЫЕ С COVID-19

Следует отметить, что пандемия является значительным психологическим стрессором в дополнение к ее огромному воздействию на все аспекты жизни отдельных людей и общества в целом. Страх перед болезнью и неуверенность в будущем провоцируют тревожные и стрессовые расстройства, и некоторые специалисты справедливо призывают к созданию и распространению надежных программ скрининга и лечения психических нарушений для широкой общественности и медицинских работников. Однако, помимо связанного с пандемией психологического дистресса, прямое воздействие самого вируса (несколько коронавирусов острого респираторного синдрома; SARS-CoV-2) и последующее влияние иммунологического ответа на ЦНС и связанные с этим исходы неизвестны [1, 2].

Сейчас идут дискуссии, обсуждаются имеющиеся в настоящее время доказательства наличия нейропсихиатрических последствий, связанных с COVID-19, проводятся параллели с прошлыми вирусными эпидемиями. Предыдущий опыт широкого распространения вирусных инфекций показал, что различные неврологические расстройства, такие как энцефалопатия, изменения настроения, психоз, нервно-мышечная дисфункция или демиелинизирующие процессы, могут сопровождать острую вирусную инфекцию или следовать за инфекцией неопределенно продолжительное время у выздоровевших людей. Обсуждаются также потенциальные механизмы развития КН, включая их вирусную и иммунологическую основу.

Таким образом, проспективный нейропсихиатрический мониторинг лиц, подвергшихся воздействию SARS-CoV-2 в различные периоды жизни, а также оценка их нейроиммунного статуса необходимы для полного понимания

долгосрочного воздействия COVID-19 и создания основы для интеграции психонейроиммунологии в эпидемиологические исследования пандемий [6].

Нужно учитывать, что система здравоохранения всего мира может столкнуться в ближайшие годы с появлением пациентов, страдающих не только депрессией, посттравматическим стрессовым синдромом (ПТСС), тревогой, бессонницей или психозом, но и КН. Уже сегодня становится абсолютно очевидным, что не все пациенты с инфекцией COVID-19, которые покидают больницу, вернутся в полной мере к своему прежнему эмоциональному состоянию и восстанавливают нейрокognitive функции. Исследование нервно-психических последствий атипичной пневмонии SARS-Cov1 в течение 31–50 месяцев после инфекции выявило наличие КН (39%), депрессии (36,4%), обсессивно-судорожного расстройства (15,6%) и панических расстройств (15,6%) [7].

С учетом патогенеза SARS-CoV-2 одной из причин прогрессирования этих нарушений могут быть выраженная дыхательная недостаточность с гипоксией и гипоксемией, дисметаболические нарушения, сопровождающие этот процесс, сладж-синдром, глутаматная эксайтотоксичность; усиление выработки оксида азота, развитие оксидантного стресса; реакция местного воспаления, микровезикулярные изменения; повреждение гематоэнцефалического барьера, некроз клеток; апоптоз [8, 9]. Своевременное выявление КН и адекватная реабилитация снизят риски их прогрессирования в более позднем возрасте [10, 11].

Вирусные инфекции распространены, и некоторые из них, как известно, поражают ЦНС, вызывая нейропсихиатрические синдромы, влияющие на когнитивную, аффективную, поведенческую, перцептивную и сенситивную сферы [12–14]. У пациентов с тяжелым течением заболевания, требующим госпитализации в отделение интенсивной терапии, нейрокognitive нарушения являются одной из характерных особенностей [6, 15, 16]. Больные, которые покидают отделение интенсивной терапии и восстанавливаются после тяжелых респираторных синдромов, потенциально подвергаются более высокому риску развития долгосрочных остаточных нейропсихиатрических и нейрокognitive нарушений, включая депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство, психоз, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [17, 18]. Длительное воздействие стресса и высокие уровни цитокинов у этих пациентов могут способствовать появлению различных нейропсихиатрических и нейрокognitive симптомов в долгосрочной перспективе [19].

Далее приведен анализ базы данных Pubmed, включая результаты исследований нейропсихиатрических симптомов или патологий, связанных с COVID-19, у инфицированных и неинфицированных людей, которые были разделены на лиц с психическими нарушениями, медицинских работников и других членов общества. Всего в анализ вошли 43 исследования. Только в двух из них оценивались пациенты с подтвержденной инфекцией COVID-19, тогда как в 41 — косвенное воздействие пандемии (в двух — на пациентов с преморбидными психическими расстройствами, в 20 — на медицинских работников и в 19 — на различных других представителей общества); 18 исследований имели дизайн «случай — контроль/по сравнению с нормой» и 25 работ не имели контрольных групп.

В двух исследованиях с участием больных COVID-19 обнаружена высокая частота симптомов ПТСС (96,2%) и значимо большее количество депрессивных симптомов, чем в общей популяции ( $p = 0,016$ ). У лиц с преморбидными

психическими расстройствами наблюдалось усугубление психических симптомов.

Исследования, в которых участвовали медицинские работники, выявили депрессию/депрессивные симптомы, тревогу, психологический дистресс и ухудшение сна.

В остальных 19 исследованиях зафиксированы ухудшение общего эмоционального фона и более высокие показатели тревоги и депрессии, чем во время предыдущих эпидемий вирусных инфекций, в то время как никакой разницы при сравнении у них симптомов в начальной фазе эпидемии и через 4 недели не было. Выделен ряд факторов, повышающих риск КН: изначально низкое психологическое благополучие, женский пол, плохое общее самочувствие и наличие родственников с COVID-19 [18]. Длительное пребывание пациентов в отделении реанимации, ИВЛ также являются факторами риска развития КН [20].

В результате систематического поиска данных о предыдущих вирусных инфекциях найдены 1963 исследования и 87 препринтов, из которых 65 рецензируемых исследований и 7 препринтов соответствовали критериям включения. Число случаев заболевания коронавирусом во включенных исследованиях составило 3559 (от 1 до 997), а средний возраст участников исследований колебался от 12 до 68 лет (отчет о единичном случае). Исследования проводились в Китае, Гонконге, Южной Корее, Канаде, Саудовской Аравии, Франции, Японии, Сингапуре, Великобритании и США. Время наблюдения после болезни варьировало от 60 дней до 12 лет.

Систематический обзор показал, что во время острого заболевания общие симптомы у пациентов, поступивших в больницу с ОРВИ или ближневосточным респираторным синдромом, включали спутанность сознания (36 из 129 случаев), подавленное настроение (42 из 129), тревогу (46 из 129), нарушение памяти (44 из 129) и бессонницу (54 из 129). Стероид-индуцированные мания и психоз зарегистрированы у 13 из 1744 пациентов с ОРВИ в острой стадии в одном из исследований. Сразу после перенесенной инфекции наблюдались депрессивное настроение (35 из 332 пациентов), бессонница (34 из 280), тревога (21 из 171), раздражительность (28 из 218), ухудшение памяти (44 из 233), усталость (61 из 316), а в одном исследовании сообщалось о стрессовых состояниях (55 из 181) и расстройствах сна (14 из 14).

Метаанализ показал, что на посттравматической стадии распространенность ПТСС составила 32,2%, депрессии — 14,9%, тревожных расстройств — 14,8%. Из 580 пациентов, участвовавших в шести исследованиях, 446 вернулись к работе (среднее время наблюдения — 35,3 месяца).

При изучении данных о больных COVID-19 (включая данные препринта) в одном из исследований обнаружены признаки делирия: спутанность сознания — у 26 (65%) из 40 больных, возбуждение — у 40 (69%) из 58 пациентов отделения интенсивной терапии, измененное сознание — у 17 (21%) из 82. При выписке 15 (33,3%) из 45 обследованных с COVID-19 имели диссоциативный синдром.

Клиницисты должны быть осведомлены о возможности развития депрессии, тревоги, усталости, ПТСС и более редких нейропсихиатрических синдромов в долгосрочной перспективе [21].

Новые исследования свидетельствуют о непредвиденном влиянии COVID-19 на психическое и/или психологическое здоровье как населения в целом, так и на заболевших. Страх перед эпидемией COVID-19 и последующей изоляцией и экономическим кризисом привел к глобальному росту

распространенности психологических расстройств [5]. Биологические основы немедленных и впервые появившихся психических симптомов у лиц с COVID-19 пока неизвестны.

Инфекция COVID-19 посредством активации иммунно-воспалительных процессов и цитокинового шторма может привести к проявлениям нервно-психических симптомов, а также усилению выраженности психиатрических симптомов у инфицированных COVID-19 лиц с предшествующими психическими расстройствами. Данное предположение может расширить представление о важности хронического воспаления даже легкой степени и цитокинового шторма в психонейроиммунологии. Понимание этого будет способствовать совершенствованию диагностики и более четкому прогнозированию, а также более эффективному лечению данной группы больных.

По данным метаанализа (2021), среди 55 симптомов, сохраняющихся у пациентов, перенесших COVID-19, наиболее часто встречаются утомляемость (58%, 95%-ный ДИ: 42–73%), головная боль (44%, 95%-ный ДИ: 13–78%) и нарушение внимания (27%, 95%-ный ДИ: 19–36%) [22]. Полное восстановление эмоциональных и когнитивных функций после выписки из больницы возможно не у всех пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, и у трети из них наблюдаются КН [6, 23].

В одном из последних опубликованных исследований у 46 (81%) больных из 57 выявлялись КН с преимущественным нарушением исполнительных функций и внимания [24]. Проведенное F. Alemanno и соавт. тестирование 87 человек после COVID-19 (средний возраст — 67,23 ± 12,89 года) с использованием Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и Mini-Mental State Examination (MMSE) выявило КН в 80% случаев, когнитивный дефицит коррелировал с возрастом пациентов [25].

По данным одного из исследований, проведенных во Франции, при выписке пациентов с COVID-19 из отделения реанимации в 15 (33,3%) из 45 случаев диагностировались КН в виде снижения концентрации внимания, зрительно-пространственных нарушений [23]. В серии клинических случаев тяжелого течения COVID-19 у четырех больных после выписки из реанимации были выявлены нарушения памяти, у трех — нарушения функции лобных долей, у одного — нарушение управляющих функций [26].

В одном из исследований с участием 18 человек, перенесших COVID-19 легкой/умеренной степени (средний возраст — 42 года), которым не требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, показано, что в течение 85 дней после выздоровления более 75% участников имели нарушения эпизодической памяти и трудности с концентрацией внимания, не связанные с усталостью, депрессией, госпитализацией, лечением, вирусемией или острым воспалением [27].

По данным литературы, среди пациентов, перенесших острые вирусные энцефалиты, КН различной степени выраженности отмечаются в 68% случаев через месяц от начала заболевания [28]. Первый случай менингита, ассоциированного с новой коронавирусной болезнью, был описан в мае 2020 г. в журнале *International Journal of Infectious Diseases* [29, 30]. Деменция вследствие перенесенного энцефалита выявляется у 13–15% больных. Особенностью возникновения КН после вирусной инфекции, проявляющихся нарушениями памяти и поведения, является преимущественное поражение лимбических структур [31].

Соответственно, пациенты, перенесшие COVID-19, из старших возрастных групп с учетом когнитивной коморбидности

в большей степени подвержены прогрессированию КН, так как на фоне возрастных изменений наблюдается накопление дефекта и декомпенсация при прогрессировании того или иного заболевания.

Таким образом, после завершения острого периода вирусной инфекции у больных может отмечаться нарастание КН во всех возрастных группах, особенно при наличии коморбидных КН. Риск прогрессирования легких КН и их трансформации в умеренные и тяжелые у таких пациентов выше среднестатистического. В связи с этим Британская ассоциация неврологов уже в конце марта 2020 г. выпустила рекомендации по COVID-19 для людей с неврологическими заболеваниями, их врачей и ухаживающих лиц [32]. В документе приводится экспертная оценка риска, связанного с COVID-19, для большинства неврологических заболеваний или методов их лечения.

Необходимо раннее выявление (при поступлении) пациентов с тревожными расстройствами и высоким уровнем тревоги, а также с зависимостями (алкоголизмом, пристрастием к бензодиазепинам, каннабиноидной и опиоидной наркоманией), имевшимися до поступления [32]. После нахождения в реанимации и аноксического повреждения у пациентов развиваются тревога, ПТСС, депрессия и КН. Нужны организация и проведение нейропсихологической реабилитации, психологических консультаций, психологической поддержки, когнитивных тренингов [33].

При выборе методик психологической диагностики и коррекции имеет смысл опираться на данные и опыт, полученные ранее в ходе эпидемий SARS-CoV и MERS-CoV [32]. При оказании помощи пациентам с COVID-19 следует принимать во внимание, что они исходно могут страдать психическими заболеваниями, таким как шизофрения, аутизм, послеродовая депрессия, алкогольная или наркотическая зависимость, депрессия и т. п. [32]. Они должны продолжать лечение и реабилитацию, которые получали ранее без перерывов. Это обеспечит безопасность персонала и поддержку поведенческого статуса больных [32].

Медицинская реабилитация пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции состоит из нескольких этапов, первым из которых является всесторонняя оценка психоневрологического и соматического статуса и рисков прогрессирования выявленных расстройств.

Ниже представлен примерный перечень необходимых клинических и инструментальных исследований у пациентов с КН.

1. Соматическое обследование, в первую очередь сердечно-сосудистой системы, в т. ч. ЭКГ, холтеровское мониторирование и суточное мониторирование АД.
2. Исследование неврологического статуса.
3. Исследование психического статуса.
4. Лабораторные исследования:
  - общий анализ крови;
  - анализ мочи;
  - определение уровня глюкозы крови, липидного профиля;
  - функциональные пробы печени: АСТ, АЛТ, общий билирубин, фракции билирубина,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза;
  - функциональные пробы почек: креатинин, мочевины;
  - исследование функции щитовидной железы (ТТГ, свободные Т3 и Т4);
  - определение концентрации витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты.

5. Инструментальные исследования: ультразвуковое дуплексное/триплексное сканирование магистральных артерий головы.
6. Нейровизуализация: КТ или МРТ головного мозга (проводится при выраженных КН, деменции, а также у пациентов, не имевших ранее преморбидного когнитивного фона).

Проведение нейровизуализационного исследования позволяет исключить случаи, в которых люмбальная пункция потенциально опасна из-за возможности вклинения (объемные образования головного мозга, выраженный отек головного мозга). Исследование спинномозговой жидкости, полученной при люмбальной пункции, является обязательным при подозрении на вирусный энцефалит [34].

Однако в опубликованных ранее работах обращает на себя внимание слабое лабораторное подтверждение данных случаев. Во всех наблюдениях у больных отмечался нормальный или незначительно измененный состав цереброспинальной жидкости, а РНК SARS-CoV-2 была выявлена только в единичных случаях [35].

Оценка когнитивных функций значительно варьирует — от простых скрининговых тестов, которые могут быть выполнены предварительно врачом общей практики/неврологом, до подробного нейропсихологического тестирования, проводимого врачами-специалистами или нейропсихологами в кабинетах нарушения памяти.

Рекомендовано оценивать когнитивные функции пациентов с использованием следующих шкал [34]: Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), теста рисования часов, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) (включает тест рисования часов), Батарей тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery).

### ТЕРАПИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Терапия и медицинская реабилитация пациентов с КН, перенесших COVID-19, включает комплексную коррекцию имеющихся дисметаболических нарушений, сосудистых факторов риска, лечение депрессии, применение специфических противовирусных препаратов, нейротрофических и нейротрансмиттерных лекарственных средств, а также немедикаментозную терапию. Четкие стратегии назначения фармакотерапии КН у пациентов, перенесших COVID-19, пока не разработаны. Потенциально целесообразно назначение таким больным препаратов, обладающих нейропротективным действием, улучшающих реологические свойства крови и уменьшающих повреждение эндотелия сосудов головного мозга.

Рациональное лечение пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН, также включает предупреждение повторного инфицирования, коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний, негативно влияющих на когнитивные функции, профилактику инсульта. Пациентам, страдавшим деменцией до заражения COVID-19, нужно продолжить прием противовирусных препаратов.

Лечение легких и умеренных КН преследует две основные цели:

- 1) вторичная профилактика деменции, замедление прогрессирования КН, которые включают воздействие на корригируемые факторы риска деменции [36];
- 2) уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений для улучшения качества жизни пациентов и их родственников.

### НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

ЛФК направлена на активацию проприоцепции, сенсорного восприятия и восстановление функций скелетных мышц. Персональная программа упражнений назначается с учетом индивидуальной толерантности и стратификации рисков, связанных с коморбидным статусом [37]. При выполнении ЛФК проводят мониторинг переносимости нагрузок: дистанционное ЭКГ, измерение сатурации, определение жизненной емкости легких, а также контроль вегетативных реакций (постуральной гипотонии, падений).

Проведение когнитивного тренинга (уровень убедительности рекомендации А) у пожилых людей способствует улучшению показателей мобильности и функциональной активности. Наиболее эффективны комплексные вмешательства, включающие тренировку кратковременной памяти и внимания, физические тренировки и диета.

Изучение воздействия различных видов психотерапевтических интервенций показало их избирательную эффективность, что указывает на различные механизмы терапевтических изменений. Когнитивно-поведенческая терапия более эффективна для коррекции физического (мышечного) напряжения, ипохондрического поведения (поиск заверений), избегания (ограничения, связанные с симптомами), катастрофизации, эмоциональной регуляции, социальной компетентности, активности, профессиональной реинтеграции, профилактики рецидива. Психодинамические интервенции целесообразно применять на отдаленном этапе терапии с целью коррекции невротической организации личности, идентификации и проработки нарушений развития, противоречивых личностных установок (конфликтов) [36, 38, 39].

Основанная на биопсихосоциальной парадигме, психотерапия повышает ответственность пациента в отношении болезни в отличие от медикаментозного лечения, которое способствует пассивности, поддерживает соматоцентрированную картину болезни, вызывает побочные эффекты.

При определении терапевтической тактики необходимо соотносить длительность, интенсивность лечения, его специфические компоненты с клиническими особенностями и длительностью болезни, сопутствующей коморбидной патологией. Сочетание индивидуального и группового формата психотерапии повышает ее эффективность.

Необходимым элементом ведения пациентов с деменцией являются мероприятия, направленные на поддержку и обучение родственников и лиц, обеспечивающих уход за больным. Проведение школ позволяет выработать у пациента адаптивные стратегии, повысить мотивацию и ускорить возвращение к исходному психоэмоциональному состоянию.

Результаты недавних исследований с применением методов функциональной нейровизуализации свидетельствуют о роли дофаминергической недостаточности в формировании когнитивной дисфункции. Эти данные могут служить основанием для использования дофаминергических препаратов как при значительной выраженности физиологических возрастных изменений когнитивных функций, так и у пожилых людей с патологическим синдромом умеренных когнитивных расстройств (УКР) [39]. Эффективность агониста дофаминовых рецепторов пирибедила при синдроме УКР недавно была показана в контролируемом клиническом испытании D. Nagaraja и S. Jayashree [40].

Вазоактивные препараты часто назначаются в отечественной неврологической практике при КН различного генеза и степени выраженности [41]. Требования доказательной

медицины диктуют необходимость проведения дополнительных исследований эффективности вазоактивных средств при строгом соблюдении диагностических критериев УКР. Открытым остается вопрос о длительности применения вазоактивных препаратов.

У пациентов, перенесших COVID-19, часто развиваются психические расстройства: депрессия, тревожные расстройства, ПТСС [42]. А депрессия, в свою очередь, может усугублять имеющиеся КН или сама по себе быть их причиной (так называемая псевдодеменция) [43]. Поэтому коррекция эмоциональных расстройств оказывает благоприятное влияние на когнитивные способности. В терапии депрессии у лиц с КН следует избегать препаратов с выраженным холинолитическим действием, например трициклических антидепрессантов, поскольку они могут усугублять КН. Напротив, современные антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, флувоксамин и др.), вортиоксетин оказывают положительное влияние на когнитивные функции [43].

При лечении психоэмоциональных расстройств у пациентов с COVID-19 следует учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия. Врачи должны осознавать необходимость корректировки приема существующих психотропных препаратов или избегать использования определенных лекарств у некоторых пациентов с COVID-19 с учетом нейрорепсихиатрических эффектов препаратов, используемых для лечения вирусного заболевания. Так, в ряде источников сообщалось, что хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин, рибавирин и лопинавир/ритонавир взаимодействуют с психотропными препаратами, такими как антидепрессанты, антипсихотики, антиконвульсанты и анксиолитики (удлине-

ние интервала QT с, повышение или снижение гепатотоксичности, миелосупрессии) [44–48].

В связи с ухудшением состояния психического здоровья населения сформированы Международные рекомендации по сохранению психического здоровья в период эпидемии COVID-19, которые включают советы по ограничению источников стресса, в том числе информационного, по поддержанию безопасных человеческих и социальных контактов на расстоянии, соблюдению обычного ритма жизни, включая гигиену сна и бодрствования, извлечению пользы от изоляции, восприятию ее как меры защиты собственного здоровья и здоровья других людей, по обращению к специалисту при необходимости<sup>1</sup>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивные нарушения (КН) после завершения острого периода заболевания COVID-19, особенно при наличии коморбидных КН, часто встречаются у пациентов различных возрастных групп. Поскольку риск прогрессирования легких КН и их трансформации в умеренные и тяжелые у таких пациентов выше среднестатистического, клиницисты должны быть осведомлены о необходимости раннего выявления лиц с КН. При выборе методик психологической диагностики и коррекции имеет смысл опираться на данные и опыт, полученные ранее во время эпидемий SARS-CoV и MERS-CoV. Мультидисциплинарный подход к организации медицинской реабилитации с проведением скрининга психологического и когнитивного статуса позволит персонализировать программы нейрорепсихологической реабилитации и тем самым улучшить краткосрочные и долгосрочные реабилитационные исходы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mao L., Wang M., Chen S. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. URL: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1/](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1) (дата обращения — 15.04.2021).
- Baig A.M., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11(7): 995–8. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- Wong A.M., Simon E.M., Zimmerman R.A. et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27(9): 1919–23.
- Román G.C., Spencer P.S., Reis J. et al. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J. Neurol. Sci.* 2020; 414: 116884. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884
- Serrano-Castro P.J., Estivill-Torrús G., Cabezudo-García P. et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurologia.* 2020; 35(4): 245–51. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.002
- Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 34–9. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027
- Белкин А.А., Авдюнина И.А., Варако Н.А. и др. Реабилитация в интенсивной терапии. Клинические рекомендации. Вестник восстановительной медицины. 2017; 2(78): 139–43. [Belkin A.A., Avdyunina I.A., Varako N.A. et al. Rehabilitation in intensive therapy clinical recommendations. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2017; 2(78): 139–43. (in Russian)]
- Алашеев А.М., Анисимова Л.Н., Белкин А.А. и др. Клинические рекомендации. Вертикализация пациентов в процессе реабилитации. М.; 2014. 63 с. [Alasheev A.M., Anisimova L.N., Belkin A.A. et al. *Clinical recommendations. Patient verticalisation during rehabilitation.* М.; 2014. 63 p. (in Russian)]
- Fotuhi M., Hachinski V., Whitehouse P.J. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5(12): 649–58. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.175
- Fotuhi M., Do D., Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8(4): 189–202. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.27
- Arciniegas D.B., Anderson C.A. Viral encephalitis: neuropsychiatric and neurobehavioral aspects. *Curr. Psychiatry Rep.* 2004; 6(5): 372–9. DOI: 10.1007/s11920-004-0024-x
- Dubé B., Benton T., Cruess D.G. et al. Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *J. Psychiatry Neurosci.* 2005; 30(4): 237–46.
- Hinkin C.H., Castellon S.A., Atkinson J.H. et al. Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54(suppl.1): S44–52. DOI: 10.1016/S0895-4356(01)00446-2
- Morfopoulou S., Brown J.R., Davies E.G. et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(5): 497–8. DOI: 10.1056/NEJMc1509458
- Nilsson A., Edner N., Albert J. et al. Fatal encephalitis associated with coronavirus OC43 in an immunocompromised child. *Infect. Dis. (Lond.).* 2020; 52(6): 419–22. DOI: 10.1080/23744235.2020.1729403
- Yeh E.A., Collins A., Cohen M.E. et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics.* 2004; 113(1 Pt1): e73–6. DOI: 10.1542/peds.113.1.e73

<sup>1</sup> Coronavirus disease 2019 (COVID 19). Situation report – 45. World Health Organization. March 5, 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf> (дата обращения — 15.04.2021).

17. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020; 94(19): 809–10. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009455
18. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(7): 611–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
19. 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
20. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit. Care*. 2019; 23(1): 352. DOI: 10.1186/s13054-019-2626-z
21. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. 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/S0140-6736(20)30460-8
22. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021; 2021.01.27.21250617. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617
23. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382(23): 2268–70. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
24. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., Fridman C.B., Perlis R.H., Gunning F.M. Frequency and Profile of Objective Cognitive Deficits in Hospitalized Patients Recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021:1–6. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8
25. Alemanno F., Houdayer E., Parma A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: a COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021; 16(2): e0246590. DOI: 10.1371/journal.pone.0246590
26. Chaumont H., San-Galli A., Martino F. et al. Mixed central and peripheral nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J. Neurol*. 2020; 267(11): 3121–7. DOI: 10.1007/s00415-020-09986-y
27. Woo M.S., Malsy J., Pöttingen J. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020; 2(2): fcaa205. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205
28. Finke C., Prüss H., Heine J. et al. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurol*. 2017; 74(1): 50–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4226
29. Moriuchi T., Harii N., Goto J. et al. A first of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis*. 2020; 94: 54–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
30. Федин А.И. Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2020; 10(2): 312–29. [Fedin A.I. Neurological clinical manifestations, associated with COVID-19. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*. 2020; 10(2): 312–29. (in Russian)]. DOI: 10.34883/PI.2020.2.2.024
31. Дамулин И.В. Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых поражениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях). Методическое пособие для врачей. М.; 2009. 31 с. [Damulin I.V. Secondary dementia (cognitive disorders in brain traumas and tumours in combination with infections and autoimmune disorders). *Guide for healthcare providers*. М.; 2009. 31 p. (in Russian)]
32. Ahmed M.Z., Ahmed O., Aibao Z. et al. Epidemic of COVID19 in China and associated psychological problems. *Asian J. Psychiatr*. 2020; 51: 102092. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102092
33. Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Мельникова Е.В. и др. Помощь пациентам, имеющим поведенческие и психологические проблемы, получающим лечение от коронавирусной инфекции (COVID-2019) в условиях пандемии. Вестник восстановительной медицины. 2020; 97(3): 105–109. [Maltseva M.N., Shmonin A.A., Melnikova E.V. et al. Assistance to patients with behavioral and psychological problems receiving treatment for coronavirus infection (COVID-2019) in a pandemic. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020; 97(3): 105–109. (in Russian)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-105-109
34. Wu Y., Xu X., Chen Z. 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
35. Xiang P., Xu X.M., Gao L.L. et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *ChinaXiv*. 2020; T202003.00015.
36. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В. и др. Медицинская реабилитация при коронавирусной инфекции: новые задачи для физической и реабилитационной медицины в России. Вестник восстановительной медицины. 2020; 3(97): 14–21. [Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V. et al. Medical rehabilitation for coronavirus infection: new challenges for physical and rehabilitation medicine in Russia. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020; 3(97): 14–21. (in Russian)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21
37. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. Медицинский совет. 2019; 6: 27–33. [Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Practical algorithms for managing patients with cognitive impairments. *Medical Council*. 2019; 6: 27–33. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-27-33
38. Lou H.C., Changeux J.P., Rosenstand A. Towards a cognitive neuroscience of self-awareness. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2017; 83: 765–73. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.04.004
39. Качева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Старческая астения. Клинические рекомендации. М.; 2018. 106 с. [Kacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Senile asthenia. *Clinical recommendations*. М.; 2018. 106 p. (in Russian)]
40. Nagaraja D., Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am. J. Psychiatry*. 2001; 158(9): 1517–19. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517
41. Li W., Yang Y., Liu Z.H. et al. Progression of mental health services during the COVID-19 outbreak in China. *Int. J. Biol. Sci*. 2020; 16(10): 1732–8. DOI: 10.7150/ijbs.45120
42. Alonso-Lana S., Marquie M., Ruiz A. et al. Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia. *Front. Aging Neurosci*. 2020; 12: 588872. DOI: 10.3389/fnagi.2020.588872
43. Zhang K., Zhou X., Liu H. et al. Treatment concerns for psychiatric symptoms in patients with COVID-19 with or without psychiatric disorders. *Br. J. Psychiatry*. 2020; 217(1): 351. DOI: 10.1192/bjp.2020.84
44. Karlović D., Peitl V. Croatian Society for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders Croatian Medical Association guidelines for the treatment of patients with schizophrenia spectrum disorders during the COVID-19 pandemic. *Arch. Psychiatry Res. Int. J. Psychiatry Related Sci*. 2020; 56(2): 199–206. DOI: 10.20471/dec.2020.56.02.08
45. Voloshin P.V., Maruta N.O., Linskii I.V. Rekomendacii Asociačii nevrologiv, psihiatriv i narkologiv Ukraї ni shchodo nadannya psihiatrichnoї dopomogi v period epidemії COVID-19. URL: <https://inpn.org.ua/news/34> (дата обращения — 15.04.2021). [Voloshin P.V., Maruta N.O., Linskii I.V. Recommendations of the Association of neurologists, psychiatrists and drug therapists of Ukraine for psychological counselling during COVID-19 pandemic. URL: <https://inpn.org.ua/news/34> (Accessed April 15, 2021). (in Ukrainian)]
46. Yalçın N., Ak S., Demirkan K. Do psychotropic drugs used during COVID-19 therapy have an effect on the treatment process? *Eur. J. Hosp. Pharm*. 2020; 28(1): e2. DOI: 10.1136/ehjpharm-2020-002419
47. Plasencia-Garcia B.O., Rodríguez-Menéndez G., Rico-Rangel M.I. Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020; 238(2): 329–40. DOI: 10.1007/s00213-020-05716-4
48. Landi F., Martone A.M., Ciciarello F. Treatment of COVID-19 disease in older people with cognitive impairment: a challenge into the challenge. *Journal of gerontology and geriatrics*. 2020; 68(suppl.4): S224–30. DOI: 10.36150/2499-6564-271

Поступила / Received: 07.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 31.05.2021

# Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19

О.В. Воробьева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** представить клинические особенности, патогенетические механизмы и подходы к терапии Long COVID-19.

**Основные положения.** Long COVID-19 определяет совокупность хронических симптомов, которые могут возникнуть у пациентов после разрешения острого COVID-19. Этим состояниям свойственны разные типы и комбинации клинических симптомов в различные временные периоды. Обычно выделяют две группы симптомов: легочные симптомы и совокупность симптомов, сходных с синдромом хронической усталости. Обсуждаются возможности рационального комплексного лечения Long COVID-19.

**Заключение.** Сложная симптоматика Long COVID-19 требует комплексного лечения, выбор основных препаратов должен основываться на их влиянии на ведущие/целевые симптомы (респираторные, интолерантность к нагрузке, когнитивные нарушения и т. д.). Нами представлен примерный алгоритм выбора комплексной терапии Long COVID-19.

**Ключевые слова:** пандемия COVID-19, Long COVID-19, постковидные респираторные симптомы, синдром хронической усталости, лечение.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Воробьева О.В. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 13–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19

## Combined Therapy of COVID-19 Infection Consequences

O.V. Vorob'eva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To present clinical characteristics, pathogenic mechanisms and therapies of Long COVID-19.

**Key Points.** Long COVID-19 is a set of chronic symptoms, which can be recorded in patients after acute COVID-19. These conditions are characterised by various types and combinations of clinical symptoms during various periods of time. Usually, there are two groups of symptoms: pulmonary symptoms and a set of symptoms similar to chronic fatigue syndrome. Balanced combined therapies of Long COVID-19 are discussed.

**Conclusion.** Complex symptoms of Long COVID-19 require specific therapy; primary medications should be selected depending on their effect on primary/target symptoms (pulmonary, intolerance to exertion, cognitive disorders, etc.). We present a rough algorithm of a combined Long COVID-19 therapy.

**Keywords:** COVID-19 pandemic, Long COVID-19, post-COVID respiratory symptoms, chronic fatigue syndrome, therapy.

**Conflict of interest:** The author declares that she does not have any conflict of interests.

**For citation:** Vorob'eva O.V. Combined Therapy of COVID-19 Infection Consequences. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 13–19. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19

Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, оказала беспрецедентное влияние на здоровье населения Земли. Хотя симптомы коронавируса могут быстро проходить у большинства людей, некоторые страдают от долгосрочных последствий заболевания. После эпидемий коронавирусных инфекций, с которыми ранее сталкивалось человечество, также были описаны их отдаленные последствия. У выживших после перенесенных ранее коронавирусных инфекций, включая атипичную пневмонию (2003) и ближневосточный респираторный синдром (2012), наблюдалась аналогичная совокупность устойчивых симптомов, что усиливает настороженность в отношении клинически значимых последствий COVID-19 [1, 2].

Накопившиеся к настоящему времени факты свидетельствуют, что пост-COVID-состояния — это широкий спектр новых, возвращающихся или продолжающихся проблем

со здоровьем, с которыми люди могут столкнуться более чем через 4 недели после первого заражения вирусом SARS-CoV-2. Даже люди, у которых отсутствовали симптомы, когда они были инфицированы, могут иметь пост-COVID-19 состояния. Им свойственны разные типы и комбинации клинических симптомов в различные временные периоды.

В отношении острого COVID-19 существует общепризнанная категоризация болезни, основанная на тяжести заболевания. Острый COVID-19 включает бессимптомное, легкое, умеренное, тяжелое и критическое течение. Напротив, категоризация отдаленных последствий COVID-19 находится в стадии активного обсуждения. В настоящее время не существует общепринятой временной границы, определяющей начало болезни. Большинство исследователей согласны, что пролонгация болезни для COVID-19 начинается через 3 недели после появления симптомов.

Воробьева Ольга Владимировна — профессор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), д. м. н., профессор. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5280-3399. <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>. E-mail: ovvorobeva@mail.ru



Обзор



Review

Оценка временного периода острой фазы в 3–4 недели базируется на клинической картине, способности вируса к репликации в течение 10 (максимум 20) дней от момента появления первых симптомов<sup>1</sup> и средней продолжительности положительной ПЦР в течение 24 дней у пациентов с симптомами [3].

Предлагается «хронический COVID-19» рассматривать как стойкую симптоматику, продолжающуюся более 12 недель после появления первых симптомов [4]. Наблюдение за большим количеством больных с последствиями COVID-19 позволило выделить несколько этапов коронавирусной инфекции.

- Острый COVID-19 включает признаки и симптомы до 4 недель после начала заболевания.
- Продолжающийся симптоматический COVID-19: симптомы в период от 4 до 12 недель после начала заболевания.
- Синдром пост-COVID-19: признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, продолжаются более 12 недель и не объясняются другим диагнозом.
- Хронический COVID/Long COVID-19, который включает как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель), так и синдром пост-COVID-19 (12 недель и более).

Результаты больших эпидемиологических исследований последствий коронавирусной инфекции пока недоступны, но в большинстве национальных исследований распространенность соответствует данным, приведенным в обсервационном когортном исследовании V. Chopra и соавт. Авторы показали, что у 32,6% пациентов наблюдались стойкие симптомы, из них у 18,9% имелись новые или ухудшившиеся симптомы [5]. Совсем недавно Long COVID-19 (постковидный синдром) признан ВОЗ всемирной проблемой здравоохранения и зарегистрирован в МКБ-10 и МКБ-11 как отдельная нозологическая единица под кодом «для экстренного использования» (U09.9 Post-COVID-19).

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ COVID-19

Основные патофизиологические механизмы острого COVID-19 включают прямую вирусную токсичность, повреждение эндотелия и микрососудов, нарушение регуляции иммунной системы с формированием системного воспалительного ответа, гиперкоагуляцию с последующим тромбозом *in situ* и макротромбозом и дисфункцию пути ангиотензин-превращающего фермента 2 с активацией классической прооксидантной оси ангиотензин-рениновой системой и развитием окислительного стресса.

Возможные механизмы, влияющие на патофизиологию хронического COVID-19, включают вирус-специфические патофизиологические изменения, иммунологические аберрации и воспалительное повреждение в ответ на острую инфекцию и ожидаемые последствия посткритического заболевания. Патофизиология синдрома после интенсивной терапии многофакторна и включает микрососудистую ишемию, неподвижность и метаболические изменения во время критического периода заболевания [6].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ LONG COVID-19

Как правило, исследователи выделяют две основные группы симптомов Long COVID-19. Первая группа — это в основном респираторные симптомы, такие как кашель и чувство одышки, но также включает усталость и головные боли. Наши собственные предварительные данные, основанные

на опросе врачей-терапевтов, показали, что респираторные симптомы беспокоят каждого десятого пациента. Вторая группа — полисистемные симптомы, свидетельствующие о поражении/дисфункции многих систем организма, включая ЦНС, сердце, мозг и кишечник, усиливающиеся после физических или умственных нагрузок:

- усталость;
- одышка или затрудненное дыхание;
- кашель;
- боли в суставах;
- боль в грудной клетке;
- проблемы с памятью, концентрацией внимания («мозговой туман») или сном;
- боль в мышцах или головная боль;
- учащенное сердцебиение;
- потеря чувства запаха или вкуса;
- депрессия или тревога;
- ощущение жара;
- головокружение при вставании, ортостатическая интолерантность.

Согласно нашим данным, доминирующим симптомом является чувство усталости и/или общей слабости, о котором сообщали 24,7% пациентов, называя усталость/слабость в качестве главного негативного симптома.

### ЛЕГОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19

Как и при других респираторных инфекциях, кашель — ключевой симптом COVID-19 в острой фазе, который сохраняется и в постинфекционной фазе. Кашель не только беспокоит пациента, но и стигматизирует его как источник инфекции, что приводит к социальной изоляции. В отличие от кашля, который сохраняется после простуды или гриппа, хронический кашель при пост-COVID-синдроме обычно сопровождается другими мультисистемными проявлениями, которые могут указывать либо на многофакторный патогенез, либо на общие механизмы, лежащие в основе этих симптомов. Сопутствующие усталость, одышка, боль и кашель могут свидетельствовать о нарушениях в ЦНС.

Снижение диффузионной способности легких является наиболее частым патогенетическим нарушением при пост-COVID-синдроме, напрямую связанным с тяжестью острого заболевания [7, 8].

Дополнительно рассматриваются нейрогенные механизмы гиперчувствительности. Предполагается, что SARS-CoV-2 через взаимодействие нейровоспалительных и нейроиммунных механизмов поражает чувствительные нервы, опосредующие кашель. Кроме того, нейрогенные механизмы могут объяснить другие сопутствующие симптомы пост-COVID-синдрома.

Не исключено, что в целом пост-COVID-синдром становится результатом общей гиперчувствительности, которая лежит в основе множества симптомов, связанных с этим состоянием. Ключевые симптомы пост-COVID-синдрома (одышка, боль и кашель) имеют сходство в отношении контроля и периферической сенсibilизации соответствующих афферентных путей [9].

Функциональные МРТ-исследования показали, что островковая и поясная кора являются ключевыми областями, которые активируются как болевыми ощущениями, так и кашлем [9, 10]. ПЭТ-изображение головного мозга

<sup>1</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Ending Isolation and Precautions for Adults with COVID-19. Updates as of February 13, 2021. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (дата обращения — 15.05.2021).

демонстрирует гипометаболизм в обонятельной извилине и связанных лимбических и паралимбических областях, распространяющихся на ствол мозга. Частично эти находки объясняют биологическую связь между респираторными симптомами пост-COVID-синдрома и респираторными паническими атаками (РПА), которые мы наблюдаем у пациентов, перенесших COVID-19.

РПА, или гипервентиляционными кризами, называют панические атаки с преобладанием дыхательных расстройств в картине пароксизма, в которых дисфункциональное дыхание играет решающую роль в формировании многочисленных клинических проявлений.

В настоящее время большинство исследователей достигли консенсуса в отношении рассмотрения респираторной паники как отдельной клинической единицы, отличающейся клинической феноменологией, приводящей к социальной дезадаптации пациента, но, возможно, поддающейся терапии.

Нарушенное дыхание является причиной гипервентиляции и респираторного алкалоза, которые вызывают различные соматические симптомы. Согласно гипотезе РПА, предполагается существование ложных приступов удушья, которые вызывают спонтанные приступы паники (при условии, что мозг ошибочно воспринимает отсутствие кислорода и активирует неадекватные вегетативные ответы на удушье). Неправильная интерпретация этих симптомов усиливает страх и активизирует вегетативную нервную систему, тем самым увеличивая частоту дыхания, что приводит к дальнейшему снижению концентрации  $CO_2$  и усиливает гипокапнические симптомы. Это создает положительную обратную связь, усиливая страх и увеличивая вероятность приступа паники.

Считается, что хемочувствительные области ЦНС, отвечающие за паническую реакцию, распространены на несколько ядер ствола мозга, в том числе ядра солитарного тракта, голубого пятна и ядра шва, при этом все они находятся в пределах дыхательного центра ствола мозга. Дисфункциональное дыхание, включая кашель, одышку, в острый и хронический периоды COVID-19 является важным предрасполагающим фактором развития РПА. Одно из наших клинических наблюдений демонстрирует эту взаимосвязь.

### Клиническое наблюдение

Пациент — мужчина 29 лет, специалист в медиасфере. Четыре месяца назад он перенес коронавирусную инфекцию COVID-19 (подтвержденную) среднетяжелой степени, внебольничную двустороннюю пневмонию (КТ2). В период долевания испытывал выраженную общую слабость, приступы кашля. Не мог носить защитную маску, т. к. маска способствовала приступам кашля. Через 2 месяца после регресса симптомов инфекционного заболевания состояние пациента ухудшилось. Он стал вновь испытывать приступы затрудненного дыхания, ощущения нехватки воздуха, кома в горле, сухость во рту. В момент приступа на него «накатывал» страх задохнуться, он открывал окна, чтобы дышать кислородом.

Пациент был осмотрен пульмонологом, дополнительно ему проведено КТ легких. Данные о новой респираторной патологии отсутствовали. У больного был диагностирован синдром дисфункционального дыхания (гипервентиляционный синдром).

С больным провели длительную беседу и объяснили, что его симптомы неопасны и имеют благоприятный прогноз. Пациент согласился с доводами врача, но у него продолжали сохраняться опасения о своем здоровье. Дополнительное беспокойство вызывали сердцебиение, ощущение «зажатия»

в области сердца во время приступов удушья. Он потерял 4 кг веса без диеты, потому что ему не хотелось есть. У него сохранялись проблемы с засыпанием, и он просыпался в 3 часа ночи несколько раз в неделю.

Несмотря на то что больной значительно снизил профессиональную нагрузку, он плохо справлялся с работой. Он чувствовал, что ему не хватает энергии, тревожность за свое состояние мешает сосредоточиться и у него все меньше возможностей выполнять работу. Он начал делать профессиональные ошибки и думал про себя: «Я глупец, я не могу хорошо работать, я болен».

После того как его мать забеспокоилась и спросила у него о психическом состоянии, пациент сообщил ей, что не может работать и собирается уволиться. Мать настояла на консультации у специалиста. Врач-кардиолог объяснил, что симптомы не связаны с сердцем и рекомендовал обратиться к неврологу или психотерапевту.

*При осмотре:* несколько возбужден, беспокойно жестикулирует, ерзает на месте, во время разговора периодически вздыхает («лишние» вдохи). Фон настроения снижен, объясняет врачу, что тревога повлияла на многие сферы его жизни, но особенно на способность справляться с задачами, которые для многих людей являются повседневными, из-за чего он очень сильно сократил свою повседневную активность.

*В статусе:* усиление физиологического тремора в руках, тремор век, симптомы нервно-мышечной возбудимости (симптом Хвостека II степени, мышечные спазмы), другие вегетативные стигмы.

Врач диагностировал поствирусное паническое расстройство, РПА, синдром дисфункционального дыхания. Пациенту назначена комплексная терапия, включающая дыхательную гимнастику, антигипоксанты (Гипоксен), психотропную терапию (пароксетин в сочетании с Тералиджемом). Через 3 недели у пациента наблюдалось облегчение симптомов.

В приведенном наблюдении хронический кашель послужил триггером развития панического расстройства. Определение способов борьбы с кашлем, связанным с COVID-19, может помочь предотвратить патогенный эффект, а также снять стигму этого симптома. Необходимо использовать научно обоснованные варианты лечения кашля, ассоциированного с COVID-19, поскольку пациенты с кашлем часто прибегают к лекарствам, отпускаемым без рецепта. Но не известно, эффективны ли они у лиц с кашлем после COVID-19.

Постоянный кашель при пост-COVID-синдроме приводит к состоянию гиперчувствительности гортани, что, в свою очередь, поддерживает хронический рефрактерный необъяснимый кашель.

В отдельных работах показано, что противоэпилептические препараты габапентин и прегабалин эффективны в борьбе с хроническим рефрактерным кашлем [11, 12]. Этот подход можно рассмотреть и при пост-COVID-синдроме, потому что указанные препараты могут быть полезны при других симптомах, сопровождающих кашель, таких как боль. Антиму斯卡риновые лекарственные средства также можно использовать для борьбы с кашлем при COVID-19, потому что они способны снизить чувствительность к кашлю при острой вирусной инфекции верхних дыхательных путей [13].

Гипоксия, связанная с нарушением диффузионной способности легких после COVID-19, может поддерживать респираторные симптомы. В этом случае помощь могут оказать антиоксиданты, в частности Гипоксен — полидигидрокси-фенилентиосульфат натрия (натриевая соль поли(п-диокси-о-фенилен)тиосульфатной кислоты, или поли-2,5-дигидрокси-

фенилен-4-тиосульфокислоты, или поли-(2,5-дигидрокси-фенилен)-4-тиосульфокислоты. Известно, что полигидрофениленовая структура Гипоксена обеспечивает проявление выраженных антиоксидантных свойств — способности связывать большое число свободных радикалов, нейтрализовать окислители и продукты перекисного окисления липидов.

В присутствии Гипоксена снижается потребность клеток в кислороде, а также угнетается процесс генерации активных форм кислорода, лавинообразное накопление которых неизбежно при гипоксии. За счет улучшения усвоения кислорода Гипоксен способен снижать потребность тканей в кислороде в условиях гипоксии. Кроме того, в отдельных работах показана противовоспалительная активность Гипоксена [14].

Препарат широко применяется в клинической медицине, в частности для лечения ХОБЛ [15]. Он способствует уменьшению одышки, в том числе обусловленной физической активностью, и повышает переносимость физических нагрузок у пациентов с заболеваниями респираторной системы. Это снижает чувство усталости, увеличивает активность пациента, способствует большей приверженности к реабилитационным мероприятиям и возрастанию их эффективности, повышает качество жизни пациентов.

Мультифакторные фармакологические свойства Гипоксена расширяют наши возможности в лечении легочных последствий COVID-19.

Дыхательные практики как часть мультимодальной терапии могут быть эффективны в качестве легочной реабилитации при пост-COVID-синдроме, особенно у пациентов с сопутствующими тревожными расстройствами [16].

### НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19

Подобно больным с хроническим пост-SARS-синдромом, лица, перенесшие COVID-19, сообщают о хроническом недомогании, диффузных миалгиях, депрессивных симптомах и сне, не приносящем ощущения бодрости, мигренеподобных головных болях, против которых часто не помогают традиционные анальгетики. Потеря чувства вкуса и запаха также может сохраняться после исчезновения других симптомов примерно у 10% пациентов при последующем наблюдении до 6 месяцев. Важной проблемой Long COVID-19 являются флуктуирующие когнитивные нарушения, включая «мозговой туман», под которым подразумевают ухудшение концентрации внимания, памяти, беглости речи и/или нарушения исполнительных функций. Психические расстройства, такие как тревога и депрессия, у больных, перенесших COVID-19, встречается значительно чаще, чем в сопоставимых контрольных когортах пациентов с диагнозом гриппа и других инфекций дыхательных путей [17].

Поствирусная усталость — довольно частое явление после любого типа вирусной инфекции. После гриппа или инфицирования вирусом Эпштейна — Барр многие люди испытывают стойкую усталость в течение нескольких недель или даже месяцев после предполагаемого выздоровления. Каким бы неприятным ни был этот продолжительный опыт, большинство людей полностью выздоравливают. Но у некоторых пациентов болезнь никогда не кончается.

Вирусные заболевания являются одной из основных причин миалгического энцефаломиелимита, также известного как синдром хронической усталости (СХУ). Это длительное состояние характеризуется в первую очередь крайней усталостью, а также «мозговым туманом», болезненными ощущениями в суставах и симптомами, напоминающими грипп.

Long COVID-19 во многих отношениях отражает поствирусный СХУ. Пока невозможно сказать, отличается ли Long COVID-19 клинически от СХУ, или это одно и то же заболевание, возникающее массово из-за четко идентифицируемой причины, имеющей собственное значение.

В настоящее время СХУ определяется как системная переносимость физических нагрузок, при которой у пациента должно быть значительное нарушение способности участвовать в образовательной, профессиональной, личной или социальной деятельности на уровне, предшествующем заболеванию. Последние критерии диагностики СХУ/интолерантности к нагрузке были сформулированы в 2015 г.

Для диагностики СХУ/интолерантности к нагрузке требуется наличие у пациента трех главных симптомов:

- 1) значимое снижение уровня активности, включая профессиональную, образовательную, социальную, личностную, длящееся более 6 месяцев, сопровождающееся выраженной усталостью, которая не является результатом чрезмерной нагрузки и существенно не облегчается после отдыха; нарушение повседневной активности и чувство усталости непривычны для пациента, они имеют отчетливое начало (не являются чертой характера);
- 2) недомогание (ухудшение симптомов) после какого-либо (физического, умственного или эмоционального) напряжения;
- 3) сон, не приносящий чувства восстановления (свежести, бодрости).

Необходимо оценить выраженность двух последних симптомов. Диагноз устанавливается, если они беспокоят пациента как минимум в течение половины дня и их выраженность достигает средней или тяжелой степени. Нужно также оценивать выраженность одного из следующих двух состояний, наличие как минимум одного из которых свидетельствует о СХУ/интолерантности к нагрузке:

- 1) когнитивные нарушения (обычная мыслительная деятельность требует дополнительных усилий);
- 2) ортостатическая интолерантность.

Однако эксперты подчеркивают, что следует начинать лечение, даже если симптомы длятся менее 6 месяцев. Присутствие других неспецифических симптомов, включая более ранние диагностические критерии 1994 г. (боль в горле, болезненность шейных лимфоузлов и др.), не исключает диагноз, а рассматривается как дополнительный аргумент для диагностики СХУ.

Субъективно больные могут по-разному формулировать основную жалобу: «я чувствую себя совершенно измочаленным», «у меня постоянно не хватает энергии», «я полностью истощен», «я обессилен», «обычные нагрузки доводят меня до изнурения» и т. д.). Важно, что чувство усталости сохраняется даже после длительного отдыха или сна.

У отдельных больных при активном расспросе удается выявить связь между такими неопределенными симптомами, как головокружение, ощущение «пустоты в голове», затуманивание зрения, общая слабость, дискомфорт в груди, дрожь, короткое отрывистое дыхание, головная боль в период ортостатического стресса. В ответ на быстрый переход из положения лежа или сидя в положение стоя, при физическом усилии или приеме пищи у некоторых пациентов возникают отчетливые ортостатические гипотензивные симптомы (ощущение «пустоты в голове», головокружение, предобморочное состояние) в сочетании с привычными симптомами: общей слабостью, ощущение усталости, умственная заторможенность, затуманивание зрения, головной болью, болью в шее, в грудной клетке.

Симптомы ортостатической интолерантности могут усугубляться дегидратацией, физическими усилиями, повышением температуры окружающей среды, приемом алкоголя и пищи, некоторыми лекарственными препаратами. Для подтверждения ортостатической интолерантности требуется исследование гемодинамики во время стояния или нахождения в вертикальной позиции на поворотном столе.

Приблизительно 85% пациентов жалуются на нарушение концентрации внимания, ослабление кратковременной памяти, однако рутинное нейропсихологическое обследование нарушений мнестической функции обычно не выявляет. Впрочем, при углубленном исследовании часто обнаруживают незначительные, но несомненные нарушения памяти и усвоения информации. У некоторых пациентов наблюдается вербальная дислексия, которая периодически проявляется невозможностью подобрать нужное слово во время обычного разговора. В целом больные с СХУ обладают нормальными когнитивными и интеллектуальными возможностями. Однако эти типичные нарушения могут затруднять профессиональную деятельность. Даже привычные профессиональные действия занимают больше времени, чем до болезни.

Хотя существует множество теорий о причинах СХУ, тремя наиболее распространенными провоцирующими факторами являются инфекционное заболевание, стресс или серьезное жизненное событие, а также воздействие токсинов окружающей среды [18]. Несколько исследований показали, что пациенты с СХУ избыточно реагируют на стрессоры, в частности у них происходит аномальное повышение уровня кортизола в сыворотке и ЧСС в ответ на стресс [19].

Патогенез СХУ/Long COVID-19 связан со множеством процессов, включая нарушение регуляции иммунной системы, гипервоспалительное состояние, окислительный стресс. Дополнительные механизмы включают метаболические и эндокринные нарушения, когда организму не хватает энергии и драйва, потому что у клеток есть проблемы с выработкой и использованием энергии из кислорода, сахаров, липидов и аминокислот.

## ТЕРАПИЯ LONG COVID-19

Поскольку при Long COVID-19 и СХУ могут происходить определенные общие патологические процессы, можно предположить, что методы лечения СХУ, такие как антиоксидантная терапия, вероятно, полезны и при симптомах Long COVID-19 [20]. Этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) — широко применяемый на протяжении многих лет антиоксидант. Препарат также улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови. Малотоксичный антиоксидант второго поколения Этоксидол рекомендован экспертами для использования в острый период COVID-19. Этоксидол ускоряет диссоциацию оксигемоглобина на гемоглобин и кислород в эритроцитах, усиливает насыщение крови кислородом, тем самым улучшая оксигенацию. При этом Этоксидол дополнительно увеличивает концентрацию фоллистатина, способствуя ограничению воспалительного процесса в легких, снижая содержание провоспалительных цитокинов, концентрацию и активность активина А путем его связывания с фоллистатином, а также нейтрализуя активные формы кислорода [21].

Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, уменьшает содержание общих органических перекисей, что способствует ускорению метаболизма альдостерона (путем нормализации активности изофермента СYP3A4), увеличивает соотношение липид/белок, снижает вязкость мембраны и усиливает ее текучесть.

Ноотропы могут применяться при Long COVID-19. Нанотропил Ново (фонтурацетам) — препарат с ноотропным и антиастеническим действием. Фонтурацетам уменьшает физическую и психическую астению.

В клинической практике широко применяют антидепрессанты, позволяющие успешно купировать некоторые симптомы СХУ (улучшают сон и уменьшают боли, выраженность тревоги, депрессии). В некоторых открытых исследованиях установлен положительный эффект обратимых ингибиторов моноаминоксидазы, особенно у больных с клинически значимыми вегетативными симптомами.

Впрочем, следует учитывать, что большинство пациентов с СХУ плохо переносят лекарственные препараты, действующие на ЦНС, поэтому терапию следует начинать с низких доз. Предпочтение должно отдаваться селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС), антидепрессантам с благоприятным спектром переносимости. Атипичные нейрорепетики эффективны в отношении как всех видов тревожных расстройств, так и отдельных симптомов Long COVID-19. Они могут использоваться в качестве дополнения к СИОЗС или как альтернатива СИОЗС.

Одним из наиболее востребованных препаратов этой группы в практике врачей интернистов и неврологов является алимемазин (Тералиджен)<sup>2</sup>. Алимемазин отличается слабым антагонистическим влиянием на дофаминовую систему. Оно ограничивается преимущественно мезолимбическим и мезокортикальным трактами без существенного воздействия на нигростриарный путь в мозге [22]. Слабое влияние на дофаминовую систему и, как следствие, слабый антипсихотический эффект оборачиваются преимуществом алимемазина при использовании его в общесоматической практике [23].

Еще одним полезным свойством алимемазина, показанным в ранних исследованиях, является потенцирование его анксиолитического эффекта в комбинированных схемах в сочетании с антидепрессантами [24]. Это открывает широкие возможности комбинации алимемазина с СИОЗС при лечении расстройств тревожного спектра. Во-первых, одновременное назначение алимемазина с препаратом из группы СИОЗС облегчает для пациента инициальный период лечения, когда возможно усиление тревоги за счет антидепрессивной терапии. Во-вторых, клинически значимый терапевтический эффект развивается в более ранние сроки.

Кроме того, алимемазин воздействует на некоторые трудно курабельные симптомы, связанные с вегетативной дисфункцией, в частности диспептические и вестибулярные.

При назначении алимемазина большинство специалистов используют восходящие титрование дозы. Это позволяет индивидуально подобрать адекватную дозу препарата и минимизировать побочные явления начала терапии (пребывающую сонливость) [23]<sup>3</sup>.

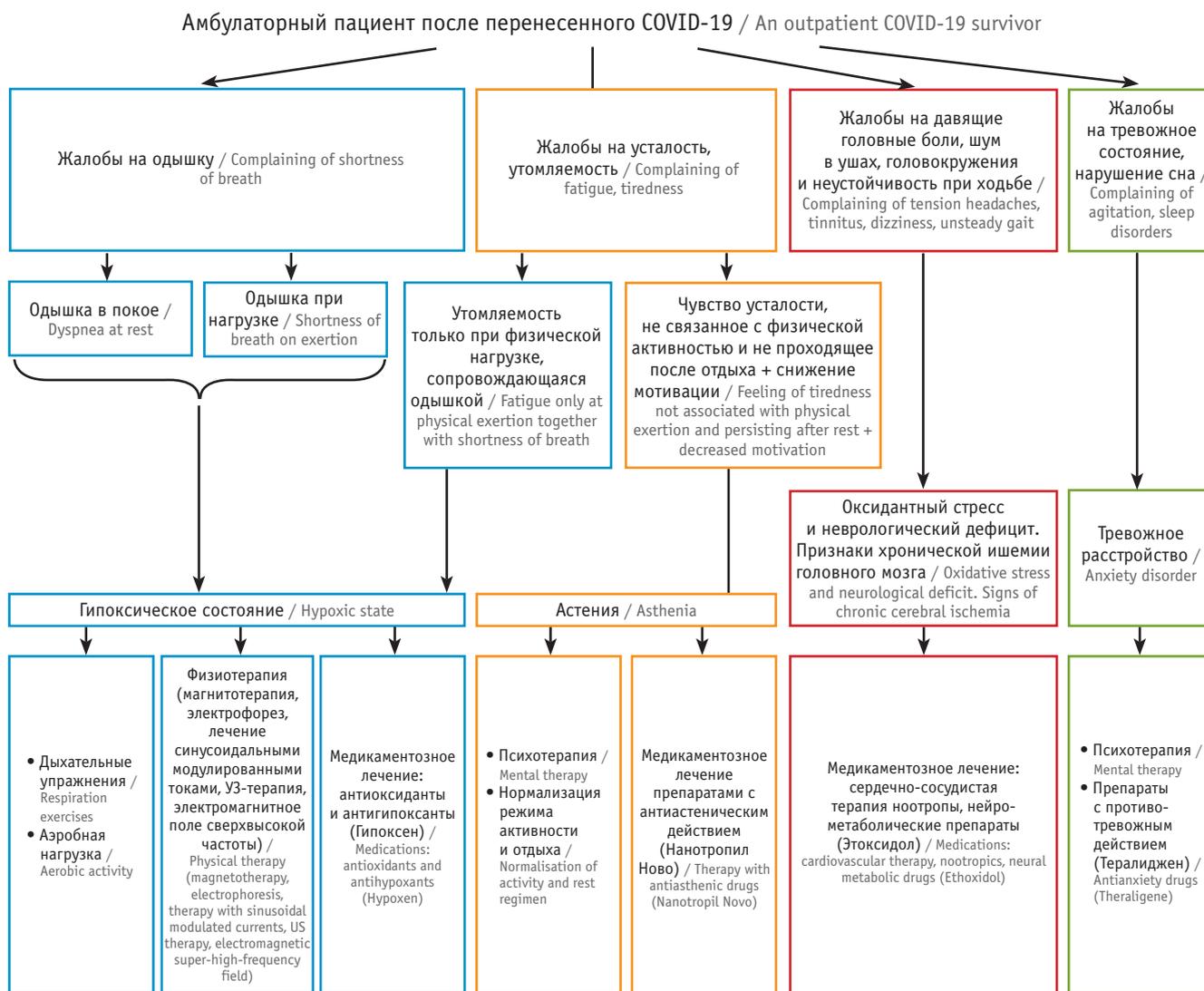
Лечение, направленное на улучшение ортостатических ресурсов пациентов, может облегчить основные симптомы заболевания. В первую очередь желательно избегать

<sup>2</sup> Отчет по результатам Неинтервенционной программы скрининга пациентов, страдающих расстройствами вегетативной нервной системы, в условиях повседневной клинической практики (СТАРТ-1). ОАО «Валента Фармацевтика». 2014.

<sup>3</sup> Там же.

Рис. Алгоритм выбора комплексного лечения Long COVID-19 [25, 26]<sup>4</sup>

Fig. Algorithm for combined Long COVID-19 therapy selection [25, 26]<sup>4</sup>



провоцирующих факторов, в частности дегидратации, длительной иммобилизации.

Широко применяют когнитивную поведенческую терапию, предназначенную для устранения патологической перцепции и извращенной интерпретации телесных ощущений (факторов, играющих значительную роль в поддержании симптомов СХУ). Персонализированная когнитивная поведенческая терапия также может быть полезна для обучения больного более эффективным копинг-стратегиям, что повышает адаптивные возможности. В контролируемых исследованиях установлено, что положительный эффект отмечают 70% пациентов.

Полезным может быть сочетание программы ступенчатых физических упражнений с когнитивной поведенческой терапией. Ступенчатую физическую нагрузку увеличивают каждые 4 недели на протяжении 6–12 месяцев до достижения целевого уровня нагрузки: 30 минут аэробных упражнений средней тяжести 5 раз в неделю.

Наиболее приемлемой физической активностью для описываемых больных являются такие аэробные занятия, как ходьба, плавание, езда на велосипеде. На первых заня-

тиях физическая активность продолжается несколько минут и не должна вызывать чувство усталости. Если физическая активность приводит к усталости, ее следует уменьшить. Аэробные занятия не только редуцируют чувство усталости, но и позитивно влияют на качество сна, дневное функционирование, общее качество жизни, снимают боль. Улучшения состояния на фоне аэробной физической нагрузки стоит ожидать у каждого второго пациента.

Техники глубокого дыхания, мышечной релаксации, массаж, кинезиотерапия, йога рассматриваются как дополнительные методы воздействия (главным образом для устранения коморбидной тревожности).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложная симптоматика Long COVID-19 требует комплексного лечения, выбор основных препаратов должен основываться на их влиянии на ведущие/целевые симптомы (респираторные, интолерантность к нагрузке, когнитивные нарушения и т. д.). Примерный алгоритм выбора комплексного лечения представлен на рисунке.

<sup>4</sup> Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 от 31.07.2020. URL: [https://xn--80aefpebagmfblc0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020\\_Preg\\_COVID-19\\_v1.pdf](https://xn--80aefpebagmfblc0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf) (дата обращения — 15.05.2021).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lam M.H., Wing Y.K., Yu M.W. et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169(22): 2142–7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384
- Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011; 11: 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
- Xiao A.T., Tong Y.X., Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(16): 2249–51. DOI: 10.1093/cid/ciaa460
- Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
- Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174(4): 576–8. DOI: 10.7326/M20-5661
- Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med. Surg.* 2019; 6(3): 233–46. DOI: 10.1002/ams2.415
- Zhao Y.M., Shang Y.-M., Song W.-B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
- Méndez R., Latorre A., González-Jiménez P. et al. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021. Article in Press. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202011-1452RL
- Gracely R.H., Udem B.J., Banzett R.B. Cough, pain and dyspnoea: similarities and differences. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20(4): 433–7. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.12.005
- Ando A., Smallwood D., McMahon M. et al. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitization and dysfunctional inhibitory control. *Thorax.* 2016; 71(4): 323–9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207425
- Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9853): 1583–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4
- Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M. et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest.* 2016; 149(3): 639–48. DOI: 10.1378/chest.15-1271
- Dicpinigaitis P.V., Spinner L., Santhyadka G. et al. Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough. *Lung.* 2008; 186(6): 369–74. DOI: 10.1007/s00408-008-9114-6
- Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2012; 10(4): 63–6. [Novikov V.E., Ilyukhin S.A., Pozhilova E.V. Influence of metaprot and hypoxen on the inflammatory reaction development in the experiment. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2012; 10(4): 63–6. (in Russian)]. DOI: 10.17816/RCF10463-66
- Игнатьев В.А., Петрова И.В., Цветкова Л.Н. Опыт применения Гипоксена (Олифена) в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого и тяжелого течения. *Terra Medica.* 2010; 3(62): 19–24. [Ignatiev V.A., Petrova I.V., Tsvetkova L.N. Use of Hypoxen (Olifen) in therapy of patients with moderate and severe chronic obstructive respiratory disease. *Terra Medica.* 2010; 3(62): 19–24. (in Russian)]
- Фесюн А.Д., Лобанов А.А., Рачин А.П. и др. Вызовы и подходы к медицинской реабилитации пациентов, перенесших осложнения COVID-19. *Вестник восстановительной медицины.* 2020; 97(3): 3–13. [Fesyun A.D., Lobanov A.A., Rachin A.P. et al. Challenges and approaches to medical rehabilitation of patients with COVID-19 complications. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2020; 97(3): 3–13. (in Russian)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13
- Taquet M., Luciano S., Geddes J.R. et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(2): 130–40. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
- Chu L., Valencia I.J., Garvert D.W. et al. Onset patterns and course of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 12. DOI: 10.3389/fped.2019.00012
- Tomas C., Newton J., Watson S. A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *ISRN Neurosci.* 2013; 2013: 784520. DOI: 10.1155/2013/784520
- Wood E., Hall K.H., Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? *Chronic Dis. Transl. Med.* 2021; 7(1): 14–26. DOI: 10.1016/j.cdtm.2020.11.002
- Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г. и др. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *Российский медицинский журнал.* 2020; 26(4): 244–7. [Kukes V.G., Parfenova O.K., Sidorov N.G. et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 pathogenesis. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2020; 26(4): 244–7. (in Russian)]. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247
- Кукес В.Г., ред. Клиническая фармакология: учебник для вузов. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2004. [Kukes V.G., ed. *Clinical pharmacology: textbook for universities and colleges.* M.: GEOTAR-Media; 2004. (in Russian)]
- Морозова М.А., Алексеев А.А., Рупчев Г.Е. Алимемазин: удобный терапевтический инструмент для решения некоторых сложных задач при лечении функциональных психотических расстройств (клинические случаи). *Современная терапия психических расстройств.* 2017; 2: 40–3. [Morozova M.A., Alekseev A.A., Rupchev G.E. Alimemazine: appropriate therapeutic agent for solving some difficult problems in the treatment of functional psychotic disorders (clinical cases). *Journal of Current Therapy of Mental Disorders.* 2017; 2: 40–3. (in Russian)]. DOI: 10.21265/PSYPH.2017.41.6440
- Пушкарев Д.Ф. Алимемазин в психиатрической практике и общей медицине (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине.* 2013; 1: 56–61. [Pushkarev D.F. Alimemazine (trimeprazine) in psychiatry and general medicine. *Mental Disorders in General Medicine.* 2013; 1: 56–61. (in Russian)]
- Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020; 54(16): 949–59. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596
- Smits M., Staal J.B., Van Goor H. Could Virtual Reality play a role in the rehabilitation after COVID-19 infection? *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2020; 6(1): e000943. DOI: 10.1136/bmjsem-2020-000943 ■

Поступила / Received: 10.06.2021

Принята к публикации / Accepted: 24.06.2021



# Умеренные когнитивные расстройства: некоторые аспекты диагностики и терапии

Д.А. Гришина, А.Б. Локшина

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** изложение современных подходов к диагностике и лечению синдрома умеренных когнитивных расстройств (УКР).

**Основные положения.** УКР — переходная стадия между нормальными характеристиками когнитивных функций и деменцией. Распространенность УКР чрезвычайно высока, в отсутствие правильной диагностики и лечения может отмечаться их дальнейшее развитие до деменции. Сегодня общепринятые рекомендации по медикаментозной терапии синдрома УКР отсутствуют. На примере клинического наблюдения пациентки с синдромом УКР амнестического типа показана стабилизация когнитивного дефекта в течение 1 года на фоне приема препарата мемантина. Обсуждаются возможности применения препарата на додементной стадии болезни Альцгеймера.

**Заключение.** Своевременная диагностика и правильное лечение синдрома УКР исключительно важны с учетом высокого риска их прогрессирования в деменцию. Мемантин представляет собой перспективный препарат с нейропротективными свойствами, способствующий продлению времени независимости и самостоятельности пациентов. Целесообразно проведение дальнейших клинических исследований мемантина при недементных КР с длительностью лечения, достаточной для оценки нейропротективных эффектов.

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, умеренные когнитивные расстройства, мемантин.

**Вклад авторов:** Гришина Д.А. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Локшина А.Б. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Гришина Д.А., Локшина А.Б. Умеренные когнитивные расстройства: некоторые аспекты диагностики и терапии. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 20–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-20-25



# Mild Cognitive Impairment: Some Aspects of Diagnosis and Therapy

D.A. Grishina, A.B. Lokshina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 11 Rossolimo St., Bld. 1, Moscow, Russian Federation 119991

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To describe the modern approaches to diagnosis and management of moderate cognitive disorders (MCD).

**Key Points.** MCD is a transition between normal characteristics of cognitive functions and dementia. Prevalence of MCD is extremely high; with improper diagnosis and management, the condition can develop to dementia. Currently there are no generally accepted recommendations on MCD medications. We have used an example of a MCD patient to demonstrate cognitive defect stabilisation within 1 year with memantine therapy. The use of the medicine at pre-dementia stage of Alzheimer's disease is discussed.

**Conclusion.** Timely diagnosis and proper management of MCD syndrome are very important taking into account a high risk of their progression to dementia. Memantine is a promising medication possessing neuroprotective activity and prolonging the period of patient independence. Clinical studies of memantine for non-dementia cognitive disorders should be conducted, where the duration of therapy is sufficient to assess its neuroprotective effects.

**Keywords:** cognitive disorders, moderate cognitive disorders, memantine.

**Contributions:** Grishina, D.A. — thematic publications reviewing; data analysis and interpretation; text of the article; Lokshina, A.B. — thematic publications reviewing; clinical materials collection; data analysis and interpretation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Grishina D.A., Lokshina A.B. Mild Cognitive Impairment: Some Aspects of Diagnosis and Therapy. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 20–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-20-25

## ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные расстройства (КР) являются одними из самых распространенных видов неврологических нарушений, которые встречаются в практике как неврологов, так и врачей других специальностей. Изучение КР началось с более тяжелой

формы — деменции, поскольку это наиболее очевидное расстройство, существенно влияющее на качество жизни пациента и его родственников и сопряженное с тяжелыми экономическими потерями. Деменция в подавляющем большинстве случаев развивается спустя многие годы после начала пато-

Гришина Динара Александровна (**автор для переписки**) — к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3535-0620. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>. E-mail: [dstepkina@mail.ru](mailto:dstepkina@mail.ru)

Локшина Анастасия Борисовна — к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1329-9283. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>. E-mail: [aloksh@mail.ru](mailto:aloksh@mail.ru)

логического процесса в головном мозге и представляет собой неизбежный итог нейродегенеративных, сосудистых и других заболеваний, сопровождающихся когнитивным снижением.

В отличие от деменции недементные КР малозаметны, не имеют выраженной симптоматики и поэтому редко диагностируются. Недементные КР (субъективные, легкие и умеренные КР, УКР) предшествуют развитию деменции на протяжении многих месяцев и даже лет. Поскольку предполагается, что потенциальный эффект терапии заболеваний, приводящих к деменции, в первую очередь к болезни Альцгеймера (БА), на додементных стадиях будет значительно выше, недементным КР следует уделять особое внимание. При адекватном лечении больные с недементными КР могут находиться в стабильном состоянии, такие КР иногда даже регрессируют [1–7].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Среди недементных КР наиболее хорошо изученными являются УКР, частота которых среди лиц в возрасте 60 лет и старше составляет от 5% до 37% [4, 5]. Распространенность УКР увеличивается с возрастом и составляет от 6,7% в возрасте 60–64 года до 25,2% в возрасте 80–84 года [6]. По данным российского эпидемиологического исследования, проведенного в 2004–2005 гг., КР различной степени тяжести были выявлены в 73% случаев, частота легких КР и УКР при этом составила 44% [7].

Впервые термин и диагностические критерии синдрома УКР предложили R.C. Petersen и соавт. в 1997 г. [8]. В дальнейшем с учетом клинической гетерогенности были предложены следующие модифицированные диагностические критерии синдрома УКР:

- жалобы на когнитивные проблемы, о которых сообщает пациент и/или лица из его ближайшего окружения;
- свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения;
- объективные проявления нарушений памяти и/или других когнитивных функций, выявленные при помощи нейропсихологических тестов;
- отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную деятельность (допускаются лишь легкие затруднения при выполнении наиболее сложных повседневных действий);
- отсутствие деменции [9].

С учетом нейропсихологического профиля выделяют четыре варианта синдрома УКР:

- монофункциональный тип, при котором изолированно нарушается одна когнитивная функция, включающий амнестический тип с преимущественным нарушением памяти и неамнестический тип с нарушением какой-либо другой когнитивной функции;
- полифункциональный тип, при котором отмечается одновременное страдание нескольких когнитивных функций, включающий типы с нарушением памяти и без них.

Монофункциональный амнестический тип в подавляющем большинстве случаев трансформируется в БА. Полифункциональный амнестический тип обычно также знаменует собой начальные проявления БА либо смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции.

Неамнестические типы УКР могут быть вызваны цереброваскулярными заболеваниями, деменцией с тельцами Леви, болезнью Паркинсона, лобно-височной деменцией или не иметь конкретной патологической основы [6, 9].

Среди типов УКР монофункциональный амнестический тип является наиболее распространенным. По результатам международных исследований, частота амнестического типа УКР в популяции составляет от 11% до 16% [6, 10]. Так, в исследовании китайских авторов показано, что в Гуанчжоу 14,2% лиц старше 65 лет имеют диагноз УКР, при этом чаще встречается амнестический тип данного синдрома (12,2%) и реже — неамнестический (2%) [10]. Это может свидетельствовать о том, что более 2/3 случаев УКР предположительно связаны с продромальным периодом БА. В 2019 г. опубликованы данные нашего исследования 551 пациента с УКР на базе специализированного когнитивного амбулаторного приема. В соответствии с международными критериями, амнестические типы (монофункциональный и полифункциональный) УКР обнаружены в 37,7% случаев, а неамнестические — в 62,3% [3].

Таким образом, результаты российского исследования о соотношении амнестических и неамнестических типов синдрома УКР отличаются от международных показателей. Указанное расхождение можно объяснить более широкой распространенностью сосудистых заболеваний и их церебральных осложнений в нашей стране.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика УКР базируется на тщательной оценке жалоб как самого пациента, так и его окружающих (родственников, друзей, медперсонала), данных анамнеза, верификации наличия КР с помощью нейропсихологических методов обследования и оценки степени независимости и самостоятельности в повседневной жизни. На сегодняшний день клинико-нейропсихологический опрос пациента и его ближайших родственников с использованием нейропсихологических тестов является единственным методом диагностики КР. Параклинические методы исследования, включая методы структурной и функциональной нейровизуализации, не дают информации об актуальном состоянии когнитивных функций, хотя могут предоставить важные сведения о причинах КР.

При проведении нейропсихологического тестирования следует применять стандартные методики, направленные на оценку памяти, лобных управляющих и других когнитивных функций, которые сравниваются с таковыми у лиц соответствующего возраста контрольной группы (без жалоб когнитивного характера). При этом в качестве скрининговой шкалы, с помощью которой можно диагностировать синдром УКР, наиболее информативной является Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Важный критерий, позволяющий классифицировать КР по тяжести, — оценка функционального статуса (влияние КР на повседневную жизнь). Для оценки функционального статуса применяют стандартизированные шкалы, например Опросник функциональной активности или Шкалу повседневной активности. Все они основаны на опросе членов семьи или других близких пациенту людей.

В случае деменции наблюдаются выраженные затруднения хотя бы в одной из сфер повседневной жизни (профессиональной, социальной, бытовой). При УКР пациент может испытывать незначительные затруднения по сравнению с прошлым опытом, которые не ограничивают его независимость.

При оценке когнитивных функций необходимо учитывать эмоциональное состояние (тревожность, депрессию) пациента. Эмоциональные расстройства могут сопровождаться когнитивной дисфункцией, которая регрессирует при успешном лечении. УКР могут быть побочным эффектом

лекарственных препаратов (препаратов с холинолитическими свойствами, транквилизаторов, нейролептиков и др.), а также связаны с дефицитом витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты или гипотиреозом. При своевременной диагностике и лечении КР дисметаболической природы обратимы [2].

Возможности диагностики и лечения УКР на додементной стадии БА хорошо иллюстрирует нижеследующий клинический случай.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Пациентка М.*, 65 лет, имеет высшее образование, работает учителем истории в средней школе, пришла на специализированный прием в кабинет памяти в сопровождении дочери с жалобами на прогрессирующее снижение памяти о текущих событиях в течение последних 2 лет. Пациентка начала замечать, что ей стало гораздо труднее справляться с обычными нагрузками на работе. Вынуждена вести очень подробный план работы, хотя в прошлом легко обходилась без этого, стала забывать фамилии своих учеников. В быту забывает местоположение предметов, кто что сказал, и сама может несколько раз рассказывать одно и то же. Может дважды сходить в магазин, забыв, что уже купила необходимое. Откладывая книгу, быстро забывает содержание прочитанного фрагмента. Иногда путает даты тех или иных последних событий, но суть их помнит хорошо.

Память об отдаленных событиях жизни сохранена. Профессиональная память не страдает, при проведении уроков ошибок не допускает. Иногда возникают трудности при подборе нужного слова в разговоре. Со слов пациентки и ее дочери, ориентировка в пространстве и времени не нарушена. Выполняет домашнюю работу в прежнем объеме.

*Анамнез жизни.* Раннее развитие — без особенностей. Травм, операций, инфекционных заболеваний не было. Менопауза в 54 года. Год назад диагностирован СД 2 типа, корректируемый соблюдением диеты. Замужем, есть дочь 44 лет. Профессиональных вредностей не имела. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает. У матери отмечались выраженные нарушения памяти в старческом возрасте (после 90 лет), отец умер в 76 лет от инфаркта миокарда, нарушения памяти, другие психические расстройства у него не отмечались.

*При осмотре:* пациентка в ясном сознании, правильно ориентирована в месте и времени, контактна, адекватна, несколько встревожена. Бред, галлюцинации отсутствуют. *Соматический статус:* кожные покровы чистые, сухие и теплые на ощупь; слизистые чистые, периферические лимфатические узлы без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет; ЧДД — 16 в минуту; АД — 125/85 мм рт. ст., ЧСС — 62 уд/мин, пульс ритмичный. Тоны сердца приглушены, патологических шумов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, стул регулярный, дизурии нет.

*В неврологическом статусе:* черепно-мозговая иннервация интактна, за исключением наличия хоботкового рефлекса. Парезов нет. Мышечный тонус в норме. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, патологических пирамидных знаков нет. Чувствительность интактна. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчива. Походка без особенностей. Тазовые функции контролирует.

*Нейропсихологическое обследование.* Познавательная деятельность протекает в замедленном темпе. Тест соединения цифр, часть А — 90 с, тест соединения цифр и букв, часть Б — 130 с, что выходит за допустимые для возраста нормативы. Обращенную к ней речь пациентка понимает пол-

ностью, собственная речь беглая, плавная, грамматически правильная. Беглость речи умеренно снижена: тест на название литеральных ассоциаций (слова на букву «с») — 11 слов (норма — более 12 слов), название категориальных ассоциаций (животные) — 8 слов (норма — более 12 слов).

При выполнении Бостонского теста называния потребовалось 6 фонематических подсказок, что свидетельствует о наличии очень легкой амнестической дисфазии (нарушении номинативной функции речи). Чтение и письмо не нарушены.

Память нарушена в умеренной степени в виде недостаточности запоминания. Тест на запоминание и воспроизведение 12 слов: непосредственное воспроизведение — 11 слов (7 слов самостоятельно, 4 слова с подсказкой), отсроченное воспроизведение — 6 слов (4 слова самостоятельно, 2 слова с подсказкой). При выполнении теста было 5 посторонних вплетений (в норме посторонние вплетения не отмечаются).

Кинестетический, конструктивный праксис без особенностей. Гнозис не нарушен. Трактовка пословиц и поговорок правильная. Счет сохранен. По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 27 из 30 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции — 18 (норма). Монреальская шкала оценки когнитивных функций: 25 баллов (норма — не менее 26). Проведено исследование эмоциональной сферы. По Госпитальной шкале тревоги и депрессии пациентка имеет субклинический уровень тревоги и депрессии (депрессия — 9 баллов, тревога — 8 баллов).

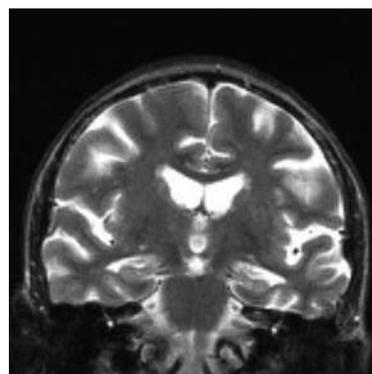
*Дополнительные методы исследования.* В общем и биохимическом анализах крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>) изменения не обнаружены. ЭКГ: ритм синусовый, правильный. ЧСС — 63 уд/мин. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий головы со стенозированием устья левой внутренней сонной артерии на 20%. Непрямолинейность хода обеих позвоночных артерий в канале поперечных отростков шейных позвонков. По данным МРТ головного мозга, на коронарных срезах Т1-взвешенных изображений выявляются атрофические изменения, наиболее выраженные в области височных долей и гиппокампов (*рис.*).

Таким образом, данные анамнеза, нейропсихологического обследования и нейровизуализационных изменений позволили диагностировать синдром УКР, полифункциональный амнестический тип.

**Рис.** Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациентки М. Т2-взвешенное изображение, коронарный срез через область гиппокампов.

*Иллюстрация авторов*

Fig. Brain MRI of patient M. T2-weighted image, coronal view (hippocampus area). Image courtesy of the authors



*Рекомендации.* Мемантин по схеме: 1-я неделя — 5 мг утром 1 раз в день, 2-я неделя — 10 мг утром 1 раз в день, 3-я неделя — 15 мг утром 1 раз в день, с 4-й недели и далее постоянно — по 20 мг утром 1 раз в день. Даны рекомендации по когнитивному тренингу.

На повторных консультациях через 6 и 12 месяцев пациентка сообщила о положительной динамике: повысилась толерантность к умственным нагрузкам. Со слов родственников, состояние не ухудшилось, память, речь без изменений. Пациентка продолжает работать, бытовая независимость сохранена. При повторном неврологическом осмотре сохраняется умеренный хоботковый рефлекс.

*Нейропсихологическое обследование:* наблюдается увеличение темпа познавательной деятельности в тесте соединения цифр, часть А (70 и 73 с соответственно) и тесте соединения цифр и букв, часть Б (118 и 120 с соответственно). Беглость речи без изменений. Сохраняются признаки легкой амнестической дисфазии. Отмечается улучшение показателей памяти за счет увеличения количества слов при отсроченном воспроизведении.

Тест на память «12 слов» через 6 месяцев: отсроченное воспроизведение — 8 слов (4 слова самостоятельно, 4 слова с подсказкой), через 12 месяцев — 9 слов (4 слова самостоятельно, 5 слов с подсказкой), уменьшилось количество посторонних вpletений.

Практисис, гнозис без особенностей. По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 28 и 27 баллов (через 6 и 12 месяцев соответственно). Монреальская шкала оценки когнитивных функций: 26 баллов (норма — не менее 26).

Таким образом, на момент повторного обследования результаты нейропсихологического тестирования соответствовали синдрому УКР. Рекомендовано продолжить терапию мемантином в суточной дозе 20 мг.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представлена пациентка пожилого возраста с развивающимися исподволь, без видимой причины нарушениями памяти. Расстройства затрагивают кратковременную оперативную память (пациентка забывает местоположение предметов) и память на недавние события (забывает, что купила в магазине). Жалобы на снижение памяти объективно подтверждаются данными нейропсихологического обследования.

В подобном случае можно говорить о гиппокампальном типе мнестических расстройств. Для выявления указанных мнестических нарушений используется следующий прием. Пациентке дают для заучивания слова, которые относят к определенным семантическим категориям. В дальнейшем название категории используется в качестве подсказки при воспроизведении слов. Неэффективность подсказок с высокой степенью вероятности указывает на гиппокампальный тип нарушения памяти, присущий БА. Описанная методология лежит в основе теста «12 слов», который использовался у нашей пациентки [2].

Результаты нейропсихологического тестирования свидетельствовали о неэффективности семантических подсказок: пациентка после интерферирующей паузы, несмотря на подсказки, не смогла вспомнить 6 из 12 слов. Одновременно у нее в картине КР выявлялись признаки легкой амнестической дисфазии, о чем свидетельствовала недостаточность номинативной функции речи в Бостонском тесте названия: больная испытывала трудности при попытке назвать демонстрируемый предмет. Амнестическая дисфазия является признаком, характерным для начальных стадий БА.

Кроме того, обращало на себя внимание снижение речевой активности в пробе на категориальные ассоциации при относительно нормальных показателях пробы на литеральные ассоциации. Известно, что у пациентов с УКР подобные изменения речевой активности свидетельствуют о высоком риске конверсии в БА [11].

В данном клиническом примере субъективные и объективные КР не приводят к выраженным затруднениям в работе и быту: пациентка сохраняет независимость и самостоятельность в повседневной жизни, затруднены лишь наиболее сложные виды деятельности. Следовательно, нарушение познавательных функций пациентки соответствует синдрому УКР.

Так как одновременно страдают несколько когнитивных функций (память, речь, управляющие функции), УКР в обсуждаемом случае можно отнести к полифункциональному амнестическому типу. В основе данного синдрома УКР может лежать нейродегенеративный процесс альцгеймеровского типа. На это указывают нейропсихологический профиль КР, а также отсутствие изменений в неврологическом статусе, отсутствие двигательных расстройств, данные МРТ (двусторонняя атрофия гиппокампа) и семейный анамнез нарушений памяти.

В представленном клиническом случае на фоне проводимой терапии в течение одного года наблюдения не отмечено прогрессирование КР. Частота перехода УКР в деменцию составляет до 15% случаев в течение года и до 50–70% за 5 лет наблюдения [6, 12]. Риск развития деменции у пациентов с УКР в течение ближайших 2–5 лет в 3,3 раза выше по сравнению с таковым у их сверстников без УКР. В то же время состояние ряда пациентов с УКР может оставаться стабильным, а в отдельных случаях возможно возвращение к возрастной норме. Следует отметить, что такой исход наиболее характерен для неамнестических типов УКР [3, 6, 12].

Кроме того, показано, что у таких больных остается более высоким риск конверсии обратно в УКР или деменцию. Обратимый характер КР также отмечается у пациентов с эмоционально-аффективными расстройствами (например, депрессией) и у принимающих лекарственные препараты с негативным действием на когнитивные функции [6].

Таким образом, можно предположить, что стабилизация состояния нашей пациентки обусловлена приемом препарата мемантин. В настоящее время общепринятые рекомендации по медикаментозной терапии синдрома УКР отсутствуют. Доказана важная роль немедикаментозных вмешательств. Необходима коррекция всех сосудистых факторов риска: терапия АГ, гиперлипидемии, нарушений сердечного ритма, контроль уровня глюкозы в крови [13]. Употребление в пищу в большом количестве антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот (свежих овощей и фруктов, оливкового масла, рыбы и морепродуктов) связано со снижением частоты развития БА и УКР и скорости прогрессирования их в деменцию [14].

Во многих исследованиях отмечено положительное влияние регулярных аэробных упражнений на когнитивный статус пациентов с УКР, которые включали плавание, занятия на тренажерах, скандинавскую ходьбу и даже обычные регулярные прогулки на свежем воздухе [6, 15]. Американская Академия неврологии рекомендует физические упражнения (не менее 2 раз в неделю) больным с диагнозом УКР [6]. В систематическом обзоре и метаанализе подтверждено положительное воздействие аэробных упражнений на общие показатели когнитивного статуса, а также памяти и управляющих функций [15].

Среди немедикаментозных методов лечения УКР особое место занимает когнитивная стимуляция (когнитивный тренинг) [16]. Эффективность когнитивной реабилитации пациента напрямую зависит от когнитивного резерва, который включает структурно-функциональные особенности головного мозга, уровень образования и интеллектуальной активности. При нейродегенеративных заболеваниях когнитивный резерв и механизмы нейропластичности позволяют определенное время компенсировать функцию погибших нейронов за счет других сохранных структур головного мозга [17]. Во многих исследованиях продемонстрировано, что проведение когнитивного тренинга способствует значимому улучшению когнитивных функций и повседневной активности у пациентов с УКР [17, 18].

Стратегия выбора медикаментозной терапии КР определяется степенью их тяжести. Для лечения БА на стадии деменции используют базисные препараты двух групп: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов глутамата (NMDA — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат) [19]. Исследование эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы у пациентов с БА на стадии УКР не выявило замедление прогрессирования КР, более того, терапия была сопряжена с повышенным риском нежелательных явлений [20].

Приоритетным направлением лечения недементных КР является нейропротективная терапия. В патогенезе КР как нейродегенеративной, так и сосудистой природы важную роль играет эксайтотоксичность, связанная с повышенной активностью возбуждающего медиатора — глутамата. Избыточная активация глутаматных рецепторов неизбежно приводит к истощению энергетических ресурсов нейрона, результатом чего становятся нестабильность мембранного потенциала и гибель клетки. Уменьшения активности глутаматергической системы можно добиться путем блокирования постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Однако эта блокада должна быть обратимой, поскольку нормальная передача возбуждения через глутаматергический синапс играет важную роль в обеспечении процессов памяти и внимания [21].

Мемантин (Акатинол Мемантин, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия) представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Способность мемантина предупреждать гибель клеток продемонстрирована на экспериментальных моделях БА. Показано, что мемантин способен защищать холинергические нейроны от повреждения, связанного не только с эксайтотоксичностью, но и с токсическим действием  $\beta$ -амилоида. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного  $\tau$ -протеина в цереброспинальной жидкости [22].

Данные многочисленных международных двойных слепых рандомизированных исследований свидетельствуют, что мемантин способствует улучшению когнитивных функций

у пациентов с БА различной степени выраженности, повышает степень самостоятельности в повседневной жизни, уменьшает нагрузку на ухаживающих лиц. У пациентов, принимающих мемантин, отмечается более высокая приверженность к длительной терапии по сравнению с таковой у использующих ингибиторы ацетилхолинэстеразы, что связано с хорошим профилем безопасности и переносимости препарата [23–25].

Наличие у мемантина нейропротективных свойств дает основание обсуждать целесообразность применения препарата на этапе УКР. Высказано предположение, что причина ограниченной эффективности мемантина при БА на стадии умеренной и тяжелой деменции заключается в слишком позднем для реализации нейропротективных эффектов начале терапии, когда нейродегенеративные изменения уже необратимы [26].

В исследовании D. Ilhan Algin пациенты с амнестическим типом УКР принимали мемантин в суточной дозе 20 мг в течение 48 недель. В группе больных, получавших мемантин, отмечено уменьшение выраженности КР, улучшение показателей памяти и внимания по сравнению с таковыми в группе сравнения. Кроме того, снижение выраженности мнестических расстройств было значимо связано с увеличением перфузии, по данным однофотонной эмиссионной КТ, в правой нижней височной доле головного мозга [27].

Косвенным подтверждением вероятного нейропротективного эффекта мемантина также являются результаты исследования Н.Н. Яхно и соавт. На фоне лечения данным препаратом у пациентов с амнестическим типом УКР наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров нейродегенеративного процесса в спинномозговой жидкости [28].

В открытом сравнительном многоцентровом исследовании 148 пациентов с УКР показано, что на фоне лечения мемантином выраженность КР уменьшается. Наибольший эффект отмечен в отношении мнестических, зрительно-пространственных расстройств, управляющих функций, а также эмоциональных нарушений [29].

В представленном клиническом случае имело место положительное влияние мемантина на память и управляющие функции (увеличение темпа познавательной деятельности в тесте соединения цифр и тесте соединения цифр и букв).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение клинко-нейропсихологического обследования позволяет поставить диагноз на начальных стадиях патологического процесса, до наступления деменции. Мемантин представляет собой перспективный препарат с нейропротективными свойствами, способствующий продлению времени независимости и самостоятельности пациентов. Целесообразно проведение дальнейших клинических исследований мемантина при недементных когнитивных расстройствах с длительностью лечения, достаточной для оценки нейропротективных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В. и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018; 23(6): 309–15. [Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V. et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Neurological Journal*. 2018; 23(6): 309–15. (in Russian)]. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315

2. Гришина Д.А. *Нейропсихологическая диагностика и лечение пациентов с деменцией*. Медицинский совет. 2018; 18: 16–22. [Grishina D.A. *Neuropsychological testing in the diagnosis and management of patients with dementia*. Medical Council. 2018; 18: 16–22. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-16-22.
3. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. и др. Синдром умеренных когнитивных расстройств в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(5-2): 179–80. [Yakhno N.N., Lokshina A.B., Zakharov V.V. et al. *Mild cognitive impairment in Russian population*. S.S. Korsakov

- Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(5-2): 179–80. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2019119055
4. Overton M., Pihlsgård M., Elmståhl S. Prevalence and incidence of mild cognitive impairment across subtypes, age, and sex. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2019; 47(4-6): 219–32. DOI: 10.1159/000499763
  5. Sachdev P.S., Lipnicki D.M., Kochan N.A. et al. Cohort studies of memory in an international consortium (COSMIC). The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC Collaboration. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0142388. DOI: 10.1371/journal.pone.0142388
  6. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J. et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90(3): 126–35. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004826
  7. Захаров В.В. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; 106(9): 43–7. [Zakharov V.V. Dopaminergic and noradrenergic therapy of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006; 106(9): 43–7. (in Russian)]
  8. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int. Psychogeriatr.* 1997; 9(suppl.1): S65–9. DOI: 10.1017/s1041610297004717
  9. Artero S., Petersen R., Touchon J. et al. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006; 22(5-6): 465–70. DOI: 10.1159/000096287
  10. Dongping R., Xiong L., Muni T. et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in community-dwelling residents aged 65 years or older in Guangzhou, China. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2018; 75: 70–5. DOI: 10.1016/j.archger.2017.11.003
  11. Мхитарян Э.А., Чердак М.А. Возможности дифференциальной диагностики и лечения болезни Альцгеймера на стадии умеренного когнитивного расстройства. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(23): 22–8. [Mkhitarian E.A., Cherdak M.A. New options for differential diagnosis and treatment of Alzheimer's disease at the stage of mild cognitive impairment. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(23): 22–8. (in Russian)]. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-22-28
  12. Petersen R.C., Roberts R.O., Knopman D.S. et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch. Neurol.* 2009; 66(12): 1447–55. DOI: 10.1001/archneurol.2009.266
  13. Peters R., Booth A., Rockwood K. et al. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(1): e022846. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022846
  14. van den Brink A.C., Brouwer-Brolsma E.M., Berendsen A.A.M. et al. The mediterranean, dietary approaches to stop hypertension (DASH), and mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay (MIND) diets are associated with less cognitive decline and a lower risk of Alzheimer's disease — a review. *Adv. Nutr.* 2019; 10(6): 1040–65. DOI: 10.1093/advances/nmz054
  15. Zhu Y., Zhong Q., Ji J. et al. Effects of aerobic dance on cognition in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2020; 74(2): 679–90. DOI: 10.3233/JAD-190681
  16. Науменко А.А., Громова Д.О., Преображенская И.С. Когнитивный тренинг и реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями. *Доктор.Ру*. 2017; 11(140): 31–8. [Naumenko A.A., Gromova D.O., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive training and rehabilitation for patients with cognitive impairment. *Doctor.Ru*. 2017; 11(140): 31–8. (in Russian)]
  17. Woods B., Aguirre E., Spector A.E. et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD005562. DOI: 10.1002/14651858.CD005562.pub2
  18. Giuli C., Fattoretti P., Gagliardi C. et al. My Mind Project: the effects of cognitive training for elderly — the study protocol of a prospective randomized intervention study. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017; 29: 353–60. DOI: 10.1007/s40520-016-0570-1
  19. Cocchiara R.A., De Lucia F., Koci L. et al. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years. *Clin. Ter.* 2020; 171(4): e357–68. DOI: 10.7417/CT.2020.2239
  20. Matsunaga S., Fujishiro H., Takechi H. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2019; 71(2): 513–23. DOI: 10.3233/JAD-190546
  21. Mark L.P., Prost R.W., Ulmer J.L. et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22(10): 1813–24.
  22. Mendiola-Precoma J., Berumen L.C., Padilla K. et al. Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Biomed Res. Int.* 2016; 2016: 2589276. DOI: 10.1155/2016/2589276
  23. McShane R., Westby M.J., Roberts E. et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 3(3): CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
  24. Kishi T., Matsunaga S., Oya K. et al. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dis.* 2017; 60(2): 401–25. DOI: 10.3233/JAD-170424
  25. Shi X., Lin X., Hu R. et al. Toxicological differences between NMDA receptor antagonists and cholinesterase inhibitors. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2016; 31(5): 405–12. DOI: 10.1177/1533317515622283
  26. Folch J., Busquets O., Ettcheto M. et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 62(3): 1223–40. DOI: 10.3233/JAD-170672
  27. Ilhan Algin D., Dagli Atalay S., Ozkan S. et al. Memantine improves semantic memory in patients with amnesic mild cognitive impairment: a single-photon emission computed tomography study. *J. Int. Med. Res.* 2017; 45(6): 2053–64. DOI: 10.1177/0300060517715166
  28. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Российский неврологический журнал*. 2019; 24(3): 37–44. [Yahno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V. et al. The effectiveness of memantine administration in patients with non-dementia cognitive impairment. The results of a multicenter clinical follow-up study. *Russian Neurological Journal*. 2019; 24(3): 37–44. (in Russian)]. DOI: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44
  29. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрхимическое исследование). *Неврологический журнал*. 2009; 14 (3): 37–40. [Uspenskaya O.V., Yakhno N.N. The effect of memantine on cognitive functions in patients with amnesic type of mild cognitive impairment (clinical-psychological and neurochemical study). *Neurological Journal*. 2009; 14(3): 37–40. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 10.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 12.04.2021



# Метод неинвазивной нейростимуляции с помощью устройства Cefaly® в лечении головной боли

Е.А. Кирьянова, Г.Р. Табеева

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** рассмотрение вариантов терапии головной боли (ГБ) посредством нейростимуляции, сравнение эффективности и удобства использования современных методов периферической нейростимуляции в терапии мигрени и кластерной ГБ.

**Основные положения.** Описаны современные возможности неинвазивной периферической нейростимуляции при ГБ. Приведены результаты международных клинических исследований по сравнению применения нейростимуляции в различных терапевтических режимах с плацебо-режимом при мигрени и кластерной ГБ. Обозначена частота побочных явлений при каждом виде воздействия.

**Заключение.** Среди всех методов периферической нейростимуляции, доступных в Российской Федерации, Cefaly® занимает лидирующую позицию: его эффективность изучена и подтверждена в мультицентровых исследованиях, а профиль безопасности и приверженности является одним из самых высоких.

**Ключевые слова:** нейростимуляция, нейромодуляция, мигрень с аурой, мигрень без ауры, эпизодическая мигрень, хроническая мигрень, кластерная головная боль.

**Вклад авторов:** Кирьянова Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Табеева Г.Р. — разработка плана обзора, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** публикация поддерживается ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

**Для цитирования:** Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р. Метод неинвазивной нейростимуляции с помощью устройства Cefaly® в лечении головной боли. *Doctor.Ru.* 2021; 20(5): 26–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-26-32



# Non-invasive Neural Stimulation with Cefaly in Headache Management

E.A. Kiryanova, G.R. Tabeeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 11 Rossolimo St., Bld. 1, Moscow, Russian Federation 119021

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To discuss headache (HA) therapy using neural stimulation; to compare the efficiency and usability of the modern methods of peripheral neural stimulation in management of migraine and cluster HA.

**Key Points.** The article describes up-to-date non-invasive peripheral neural stimulation in HA. We presented results of international clinical trials to compare neural stimulation in various treatment regimens and placebo at migraine and cluster HA. The rate of side effects in each method of exposure are described.

**Conclusion.** Cefaly is a leader among peripheral neural stimulation methods available in the Russian Federation: its efficiency has been studied and verified in multicentre studies; the safety and compliance profile is one of the highest.

**Keywords:** neural stimulation, neural modulation, migraine with aura, migraine without aura, episodic migraine, chronic migraine, cluster headache.

**Contributions:** Kiryanova, E.A. — thematic publications reviewing; text of the article; Tabeeva, G.R. — review design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The publication is supported by Pharmaceutical Company Sotex (CJSC).

**For citation:** Kiryanova E.A., Tabeeva G.R. Non-invasive Neural Stimulation with Cefaly in Headache Management. *Doctor.Ru.* 2021; 20(5): 26–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-26-32

## ВВЕДЕНИЕ

Мигрень — первичная головная боль (ГБ) умеренного и интенсивного характера длительностью от 4 часов до 3 суток, сопровождающаяся тошнотой/рвотой, фото-,

фонофобией, а в некоторых случаях аурой с различной неврологической симптоматикой. Эпизодическая мигрень отмечается, когда количество дней с приступами ГБ не превышает 14 в месяц, а трансформация ее в хроническую

Кирьянова Екатерина Андреевна (автор для переписки) — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-9924-6689>. E-mail: [terraaeternita@mail.ru](mailto:terraaeternita@mail.ru)

Табеева Гюзьяль Рафкатовна — профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), д. м. н., профессор. 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>. E-mail: [gtabeeva@gmail.com](mailto:gtabeeva@gmail.com)

форму констатируется при 15 днях с ГБ в месяц и более при условии, что 8 из них соответствуют критериям мигрени<sup>1</sup> [1].

В работе Steiner T.J. и соавт. мигрень определена как самая частая причина нетрудоспособности в мире у мужчин и женщин до 50-летнего возраста [2]. Эпизодическая мигрень присутствует более чем у 10% популяции [3]. Хронизация эпизодической мигрени обычно происходит с частотой около 2,5% в год [4]. Поэтому в настоящее время профилактическая терапия мигрени назначается при наличии более 3 дней с труднокупируемыми приступами ГБ в месяц. Кроме того, ввиду того что употребление препаратов купирующей терапии при частых приступах приводит к появлению лекарственно-индуцированной ГБ, даже при хорошей их эффективности профилактическую терапию следует начинать при наличии более 8 дней с мигренью в месяц [1].

В длительной профилактической терапии мигрени используются препараты, которые не были специально разработаны для данной цели (бета-блокаторы, топирамат, amitриптилин, вальпроевая кислота, за рубежом — блокатор кальциевых каналов флунаризин), в связи с чем во время лечения достаточно часто наблюдаются побочные эффекты [1, 4]. В 2018 году впервые был зарегистрирован препарат для специфической профилактической терапии мигрени (препарат моноклональных антител к кальцитонин-ген-родственному пептиду), созданный с учетом патофизиологических особенностей мигрени. Постоянно разрабатывались также методы нейромодулирующей терапии, обладающие терапевтическим потенциалом при наименьшем количестве побочных эффектов.

Предпочтения пациентов определяются эффективностью, профилем безопасности, наличием побочных эффектов и доступностью метода лечения. Приверженность к методам нефармакологического лечения выше, что во многом связано с практически полным отсутствием нежелательных явлений при их применении. Недостаточная приверженность даже к «золотому стандарту» фармакологического купирования приступов мигрени — суматриптану обусловлена многими факторами: несвоевременным приемом препарата, индивидуальной чувствительностью, плохой переносимостью, недостаточным противоболевым эффектом, резистентностью к терапии [5].

В связи с вышеизложенным целесообразно рассмотреть возможные на сегодняшний день методы нейростимуляции, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) для лечения ГБ.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МИГРЕНИ И ПРЕДПОСЫЛКИ МЕТОДОВ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ

Область болевой чувствительности при мигрени иннервируется первой (офтальмической) ветвью тройничного нерва, причем ноцицептивные ощущения передаются через миелинизированные А-дельта- и немиелинизированные С-волокна [6]. Прикосновение, давление ощущаются с помощью быстропроводящих миелинизированных нервных волокон А-бета крупного диаметра [7].

Ноцицептивные и механоцептивные стимулы через офтальмическую ветвь конвергируют с волокнами второй и третьей ветви в ганглии тройничного нерва (Гассеров узел), а затем направляются в тригеминоцервикальный комплекс

головного мозга. Тригеминоцервикальный комплекс объединяет собой чувствительное ядро тройничного нерва, расположенное в области моста головного мозга, и спинномозговое ядро, которое достигает уровня спинного мозга и получает стимулы от верхних шейных сегментов С1–С2. Далее стимулы направляются по тригеминоцеребральному пути к супратенториальным болевым центрам таламуса (вентропостеромедиальное и дорсомедиальное ядра), околотовпроводному серому веществу и гипоталамусу. После этого — к инсуле (островку), передней поясной извилине и соматосенсорной коре головного мозга, где находится высший уровень контроля, модуляции и перцепции болевых ощущений [8].

Кроме того, имеются структуры, модулирующие болевые ощущения и на нижележащих уровнях: нейроны околотовпроводного серого вещества способны ингибировать болевую импульсацию на уровне спиноталамического тракта, нейроны поясной извилины, ядер шва могут оказывать аналогичное воздействие посредством связей с таламусом [9].

В связи с особенностями болевой афферентации у пациентов с мигренью (такими как аномальный паттерн тригеминальной активации на ноцицептивные стимулы, более выраженная активация передней поясной коры по данным функциональной МРТ) именно чрескожная тригеминальная нейростимуляция рассматривается в качестве оптимального метода терапии, модулирующего порог восприятия ноцицептивных стимулов [10].

## ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Первые сведения о применении нейромодуляции связаны с Древней Грецией и Римом (I–II века нашей эры). Педаний Диоскорид (чей труд «О лекарственных веществах» являлся основным источником знаний по ботанике и фармакологии в Средние века), Гален (чьи труды студенты-медики изучали вплоть до XIX века) и Скрибоний Ларг использовали электрических угрей и скатов для лечения ГБ [11].

В XIX веке, когда стала доступной электрификация, интерес к терапевтической нейростимуляции возобновился. Первый коммерческий чрескожный прибор для стимуляции нерва на батарейках был предложен в 1919 году. В 1967 году появились приборы для инвазивной электростимуляции, а в конце 1990-х — приборы для стимуляции затылочного нерва при ГБ [12]. При хронической кластерной ГБ только в 2001 году появилась возможность глубокой стимуляции мозга (англ. Deep Brain Stimulation, DBS) в области задней части гипоталамуса, но широкому применению данного метода препятствовали такие побочные эффекты, как внутричерепное кровоизлияние, потери сознания, диплопия (при установке электродов рядом с крышкой среднего мозга) и инфекции [13].

## НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

Из методов инвазивной периферической нейростимуляции в настоящее время известны стимуляция затылочного нерва и стимуляция крылонёбного ганглия.

Стимуляция затылочного нерва, по данным метаанализов, не приводит к статистически значимому увеличению количества пациентов с сокращением числа дней с ГБ на 50%

<sup>1</sup> Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202

и более, а также к снижению интенсивности мигренозных атак, хотя в отдельных исследованиях отмечалось статистически значимое уменьшение числа дней с мигренью в месяц на фоне электростимуляции [14]. К тому же успех терапии чаще наблюдался в тех случаях, когда перед установкой электродов была проведена блокада затылочного нерва с положительным клиническим эффектом [15].

Стимуляция крылонёбного ганглия при мигрени практически не используется, но в нескольких исследованиях показана статистически значимая эффективность метода в снижении количества атак кластерной ГБ. Тем не менее с апреля 2019 года компания-производитель остановила выпуск аппаратов для стимуляции крылонёбного ганглия вследствие нерентабельности производства [16].

Таким образом, применение периферических инвазивных методов сопряжено с многочисленными трудностями и на данный момент недостаточно крупных мультицентровых исследований, результаты которых достоверно свидетельствовали бы об улучшении состояния пациентов на фоне терапии.

К неинвазивным методам периферической стимуляции относятся стимуляция тройничного нерва, блуждающего нерва и экстракраниальная стимуляция.

Эффективность чрескожной нейростимуляции первой ветви тройничного нерва во многих исследованиях, в том числе рандомизированных, показана на примере устройства Cefaly®, разработанного и выведенного на рынок бельгийской компанией Cefaly Technology. На основе результатов исследований в марте 2014 года FDA одобрила использование Cefaly® для профилактики мигрени, а затем в сентябре 2017 года — для купирования приступов мигрени у взрослых. В июле 2016 года прибор был модифицирован — на рынке появилась версия уменьшенного размера и с более удобным мануальным контролем. В настоящее время доступны три версии устройства: для купирования приступов мигрени (ACUTE model), для профилактики (PREVENT model) и для обеих целей (DUAL model) [17].

Прибор состоит из электрода в виде аппликатора, оказывающего нейростимуляционное воздействие и с помощью магнитного поля связанного с электроимпульсным генератором. Дизайн биполярного электрода позволяет накладывать прибор медиально в области лба и производить стимуляцию надблокового и надглазничного нервов сразу с двух сторон [18]. С помощью стимулирующего электрода генерируются двухфазные электрические импульсы длиной 250  $\mu$ s и частотой от 60 до 120 Гц, интенсивность электрической стимуляции в течение 14 минут постепенно нарастает до 16 мА, достигая порога перцепции, при котором пациент ощущает парестезии или покалывания. Предусмотрены два режима нейростимулирующего воздействия, различающихся по времени: 1) профилактический — ежедневное применение в течение 20 минут; 2) купирование — 60–120-минутная сессия во время мигренозной атаки. Ширина импульса и максимум интенсивности при этих режимах совпадают, а частота импульсов различается: при профилактическом режиме она составляет 60 Гц, при купировании приступа — 100 Гц [19].

В ходе контролируемых рандомизированных исследований в группах контроля используются аналогичные приборы, воздействующие в течение того же времени, но с другими техническими характеристиками: в профилактическом режиме частота составляет 1 Гц, длина импульса — 30  $\mu$ s (максимальная интенсивность — 1 мА), а в режиме купированной терапии — 3 Гц и 250  $\mu$ s соответственно [20].

Как отмечено ранее, в патогенез мигрени вовлекается сенсорная афферентация менингеальных оболочек, головы, шеи, иннервируемых тройничным нервом, а также в нем участвуют таламус, гипоталамус, поясничная извилина, околоводопроводное серое вещество и мост головного мозга. Аппликация прибора в область надглазничных нервов, как предполагается, приводит к распространению импульса по данным нервам к мышцам, в том числе располагающимся дальше от места наложения электрода. Таким образом, прибор может терапевтически воздействовать посредством расслабления фронтальных мышц [20]. С другой стороны, возможно, оказывается центральное нейромодулирующее действие на области головного мозга, связанные с контролем болевых ощущений. Предполагается, что Cefaly® снижает проявления гипометаболизма орбитофронтальной коры, ростральной части передней поясной извилины, которые наблюдаются во время приступа мигрени. В исследовании с использованием позитронно-эмиссионной томографии с 18-флюоридезоксиглюкозой явления гипометаболизма в орбитофронтальной и ростральной передней поясной коре у пациентов с эпизодической мигренью (от 4 до 14 дней с мигренью в месяц) снижались на фоне применения Cefaly® в профилактическом режиме в течение 3 месяцев [21].

В исследовании с использованием сигнала BOLD (англ. Blood-Oxygen-Level-Dependent imaging — визуализация, зависящая от уровня кислорода в крови) при функциональной МРТ оценивался ответ на тепловое воздействие области иннервации тройничного нерва у пациентов с нечастыми приступами мигрени (< 6 приступов в месяц). Пациенты использовали прибор не менее 800 минут за 6-месячный период. Во время исследования была обнаружена выраженная активация передней поясной коры при тепловой стимуляции у пациентов с эпизодической мигренью, а при использовании Cefaly® наблюдалась ее нормализация. Более того, показано, что нейромодуляция первой ветви тройничного нерва способна воздействовать на болевой порог и пролонгировать активацию тригеминальной системы, способствуя профилактике приступов мигрени [22, 23].

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕШНЕЙ СТИМУЛЯЦИИ СУПРАОРИТАЛЬНОГО НЕРВА С ПОМОЩЬЮ CEFALY®

Эффективность чрескожной нейростимуляции первой ветви тройничного нерва при купировании приступов мигрени показана в рандомизированном двойном слепом исследовании ACME ( $n = 109$ ) на примере снижения интенсивности болевых ощущений, оценивавшейся с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, 0 — нет боли, 10 — максимальная боль) сразу после одночасового сеанса лечения и через 1 час после него (через 2 часа после начала использования прибора). И при эпизодической, и при хронической мигрени через 1 час воздействия интенсивность боли в основной группе уменьшилась в среднем на 3,46 балла, в то время как в группе контроля уменьшение составило в среднем 1,78 балла (при сравнении между группами  $p < 0,0001$ ). Через 2 часа после начала применения электростимулятора пациенты основной группы отмечали уменьшение интенсивности болевых ощущений в среднем на 2,87 балла относительно исходного состояния, в то время как в группе контроля — на 1,85 балла (при сравнении между группами  $p = 0,026$ ). Кроме того, через 1 час терапии в основной группе в сравнении с группой контроля было статистически значимо больше пациентов с полным отсутствием боли ( $p = 0,0016$ ) и как минимум

50-процентным снижением болевых ощущений ( $p = 0,0017$ ). При этом не зафиксировано каких-либо серьезных побочных эффектов воздействия или побочных эффектов, связанных с аппликацией электрода [24].

В другом исследовании режима купирующей терапии ( $n = 30$ ) после 2 часов применения прибора отмечалось уменьшение средней интенсивности болевых ощущений на 52,8% ( $-2,98 \pm 2,31$ ,  $p < 0,001$ ), как минимум 50-процентное уменьшение боли произошло в 56,7% случаев, а полное ее исчезновение — в 13,3% [25].

В контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании PREMICE после 3 месяцев профилактического лечения эпизодической мигрени ( $n = 67$ , ежедневные 20-минутные сессии) среднее количество дней с мигренью в месяц уменьшилось с 6,94 до 4,88 ( $p = 0,023$ ), а в группе контроля, где использовался ложный девайс, — с 6,54 до 6,22 ( $p = 0,608$ ). Обнаружены статистически значимые различия между данными группами в уменьшении количества приступов мигрени ( $p = 0,044$ ) и числа дней с ГБ ( $p = 0,041$ ) в месяц [26].

В американском исследовании режима профилактической терапии при хронической мигрени ( $n = 73$ , по крайней мере один 20-минутный сеанс использования Cefaly® в сутки в течение 3 месяцев) показано уменьшение среднего количества дней с ГБ в месяц на 3,12 ( $p < 0,001$ ) и среднего количества дней с применением препаратов купирующей терапии в месяц с 26,33 до 18,22 ( $p < 0,001$ ) [27].

В японском исследовании режима профилактической терапии при мигрени ( $n = 100$ , более 2 атак в месяц, использование Cefaly® по 20 минут в день в течение 3 месяцев) месячное количество дней с мигренью уменьшилось с 8,16 до 6,84 ( $p = 0,004$ ), приступов мигрени — с 5,53 до 3,94 ( $p < 0,001$ ), число дней с приемом купирующих препаратов сократилось с 8,75 до 7,83 ( $p = 0,017$ ) [28].

Турецкое исследование ( $n = 151$ , длительность сессии — 20 минут) продемонстрировало значительное снижение интенсивности мигренозной боли в основной группе через 120 минут после начала использования Cefaly® ( $p < 0,001$ ). При этом 30 пациентов (76,92%) группы контроля, получавшей терапию в режиме плацебо, и 1 пациент (2%) основной группы через 2 часа нуждались в дополнительном приеме анальгетиков [29].

Интересно, что в ретроспективном исследовании по оценке влияния Cefaly® при вестибулярных приступах мигрени ( $n = 19$ ) положительный эффект прибора выражался не только в уменьшении ГБ, но и в редукции сопутствующего головокружения: интенсивность головокружения до лечения в среднем составляла 6,6 балла по ВАШ, после — 2,7. Только у 1 пациента во время аппликации электрода отмечалось появление спонтанного нистагма [30].

Исследование в Греции, в котором изучался эффект Cefaly® при эпизодической и хронической мигрени, резистентной к топирамату, или при непереносимости лечения с помощью топирамата ( $n = 37$ , в том числе полностью заполнили дневники ГБ 27 человек, 20-минутная сессия ежедневно в течение 3 месяцев), обнаружило уменьшение среднего месячного числа дней с ГБ с 8,9 до 6,3 ( $p = 0,007$ ), дней с использованием купирующих приступ препаратов — с 8,2 до 4,4 ( $p < 0,001$ ) [31].

Имеются также данные о результатах комбинированной терапии, включавшей применение Cefaly® и профилактический прием флунаризина ( $n = 154$ ). В исследовании пациентов разделили на 3 группы: 1) с электростимуляционной

терапией; 2) с профилактической терапией блокатором кальциевых каналов (флунаризин); 3) с применением профилактической терапии флунаризином совместно с использованием Cefaly®. Через 3 месяца доля пациентов со снижением среднего количества дней с ГБ в месяц на 50% и более была значительно выше в группе комбинированной терапии: 78,43% в сравнении с 46,15% в группе профилактической терапии с помощью флунаризина и 39,22% в группе использования Cefaly®. При этом уменьшение интенсивности приступов мигрени и частоты использования противомигренозных препаратов для купирования приступов было более выраженным именно у пациентов с комбинированной терапией. Статистически значимые различия по частоте побочных эффектов между группами комбинированной терапии и терапии только флунаризином отсутствовали [32].

В Университетской клинике головной боли в Москве с помощью чрескожной электростимуляции первой ветви тройничного нерва прибором Cefaly® проведено лечение пациентов с мигренью без ауры ( $n = 17$ ). Среднее количество дней с мигренью в месяц при первичной оценке составило  $8,3 \pm 3,4$ , после 3-месячного курса терапии —  $5,1 \pm 2,8$  ( $p = 0,03$ ). Авторы обращают внимание на то, что данный метод бывает успешным у пациентов с редкими приступами мигрени, хорошим ответом на купирующую терапию триптанами и без коморбидных заболеваний. При отсутствии эффекта от применения Cefaly® в отдельных случаях положительная динамика отмечалась на фоне комбинированной терапии (профилактика приступов с помощью бета-блокаторов или кандесартана вместе с применением Cefaly®) [18].

Особенно важно, что при использовании Cefaly® наблюдается уменьшение ежемесячного употребления противомигренозных препаратов и, таким образом, достигается профилактика медикаментозно-индуцированной ГБ. В исследовании J. Schoenen и соавт. на фоне терапии Cefaly® в лечебном режиме пациенты отметили уменьшение числа дней с использованием препаратов для купирования ГБ с исходного  $11,45 \pm 8,35$  в месяц до  $7,25 \pm 7,3$  ( $p = 0,0057$ ) в течение 3 месяцев наблюдения. Пациенты контрольной группы, применявшие Cefaly® в режиме плацебо, наоборот, отмечали увеличение частоты употребления анальгетиков (с  $9,24 \pm 4,75$  до  $9,28 \pm 5,69$ ,  $p = 0,822$ ). Приверженность лечению оценивалась с помощью встроенного устройства записи количества сеансов и времени использования прибора. В основной группе приверженность составила 61,7%, в то время как в контрольной — 54,4% [26].

По данным первого метаанализа, посвященного изучению эффективности и безопасности использования Cefaly®, в режиме купирующей терапии зарегистрированы следующие побочные эффекты: непереносимость парестезий (11,9%; в другом исследовании 5,8% в основной группе и 1,9% в группе контроля), тошнота после сеанса (3,5%; в другом исследовании 1,9% в основной группе и 0% в группе контроля). Сопутствующие симптомы (инсомния, сонливость, головокружение, рвота, боль в области челюсти, дискомфорт в области десен и зубов, боль в области глаза) беспокоили 1,7% пациентов [20].

В профилактическом режиме серьезных побочных эффектов также не наблюдалось. В одном исследовании обнаружена непереносимость парестезий, вызванных нейростимуляцией, у 34,3% пациентов. Еще в одном исследовании описано возникновение ГБ после стимуляции (8,7%) и отмечено напряжение в мышцах шеи (4,3%) [20].

Таким образом, чрескожная нейростимуляция тройничного нерва позиционируется как неинвазивный метод, практически лишенный побочных эффектов, способный приводить к редукции частоты и длительности приступов ГБ как при эпизодической, так и при хронической мигрени, уменьшать выраженность симптомов головокружения при вестибулярной мигрени. Учитывая, что на фоне лечения с помощью Cefaly® снижается количество дней с приемом анальгетиков, при использовании прибора происходит и профилактика лекарственно-индуцированной ГБ.

Интересно, что при отсутствии рандомизированных контролируемых исследований в отдельных клинических примерах показана эффективность чрескожной стимуляции тройничного нерва при кластерной ГБ [33].

### ДРУГИЕ МЕТОДЫ НЕИНВАЗИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ, ОДОБРЕННЫЕ FDA

GammaCore — прибор для неинвазивной чрескожной стимуляции блуждающего нерва в области шеи, разработанный компанией electroCore, Inc. (Нью-Джерси, США). FDA впервые одобрила применение данного прибора в апреле 2017 года, но для лечения эпизодической кластерной ГБ у взрослых. В январе 2018 года появилось одобрение для использования в целях купирования мигрени, а в ноябре 2018 года показания расширились за счет включения в них профилактического лечения кластерной ГБ. Обычно в терапии применяются серии двухминутной нейростимуляции. В США у пациентов имеется возможность по показаниям использовать данный прибор за счет федеральных средств, так как стоимость его составляет около 595 долларов в месяц и дополнительно требуется замена внутренней карты [17].

Изучение эффективности чрескожной стимуляции блуждающего нерва при мигрени проводилось в крупном мультицентровом исследовании PRESTO (n = 248). В этой работе режим билатеральной стимуляции в течение 120 секунд во время купирования эпизодической мигрени не показал статистически значимого результата в виде отсутствия боли в течение последующих 2 часов (p = 0,067), хотя на протяжении 30 и 60 минут после воздействия отсутствие боли наблюдалось статистически значимо чаще, чем в группе контроля, использовавшей прибор в плацебо-режиме (p = 0,01 и p = 0,02 соответственно) [34]. В мультицентровом исследовании PREMIUM (n = 447) при неинвазивной стимуляции блуждающего нерва у пациентов с эпизодической мигренью число дней с мигренозной ГБ в месяц статистически значимо не уменьшилось (p = 0,15) [35].

В профилактическом режиме стимуляция проводилась в рамках мультицентрового исследования EVENT (n = 52). В нем не было выявлено статистически значимого снижения количества дней с мигренью в месяц через 2 месяца использования прибора в сравнении с исходными показателями (p = 0,44). Во время терапии иногда отмечались такие побочные эффекты, как парестезия в области лица, гастроинтестинальные симптомы, фарингит [36].

Результаты исследования аурикулярной нейростимуляции блуждающего нерва при хронической мигрени (n = 46; воздействие в области наружного слухового канала по 4 часа в день импульсами частотой 25 Гц в основной группе и 1 Гц в группе контроля на протяжении 3 месяцев) показали уменьшение числа дней с ГБ в месяц в основной группе (p = 0,035). Однако в 71% случаев отмечались побочные эффекты в виде локальной боли, парестезии, пруритуса и кожной ульцерации [37].

При нейростимуляции в режиме купирующей терапии у пациентов с кластерной ГБ в мультицентровых исследованиях АСТ1 и АСТ2 не достигнуто улучшение в течение 15 минут в сравнении с плацебо-контролем (p = 0,1 в АСТ1 и p = 0,7 в АСТ2), хотя при анализе подгрупп эпизодического кластера в обоих исследованиях обнаружено статистически значимое снижение боли (p < 0,01) [38, 39]. В проспективном рандомизированном исследовании PREVA оценивалась эффективность комбинированной терапии при хроническом кластере (нейростимуляция в профилактическом режиме на фоне приема блокаторов кальциевых каналов) в сравнении с монотерапией. В группе комбинированного лечения выявлено статистически значимое снижение среднего количества атак в неделю (p = 0,02) [40].

Таким образом, нейростимуляция блуждающего нерва в основном зарекомендовала себя как эффективный способ терапии эпизодической кластерной боли и хронического кластера, особенно в сочетании с традиционной терапией верапамилом. Для лечения мигрени применяется только режим купирования приступа, что в комплексе с более дорогостоящим обслуживанием прибора при сравнительной эффективности на данный момент обуславливает проигрышание метода более изученному и доступному применению Cefaly®. Последние данные об эффективности аурикулярной стимуляции необходимо подтвердить в более крупных исследованиях, и не все побочные эффекты данной терапии приемлемы для пациентов.

В мае 2019 года FDA одобрила к использованию прибор для удаленной электрической нейромодуляции Nerivio, разработанный компанией Theranica Ltd (Нетания, Израиль). Прибор располагается на коже плеча и контролируется посредством приложения Nerivio app в iPhone и Android. Предполагается, что удаленная субпороговая стимуляция дерматомы вызывает высвобождение нейротрансмиттеров, которые ингибируют болевую афферентацию в тригемино-цервикальном комплексе [41].

Стоимость Nerivio кажется приемлемой (99 долларов США), но один прибор рассчитан только на 12 сессий терапевтического воздействия по 45 минут. Поэтому приблизительно 1 раз в месяц пациенты вынуждены приобретать новый прибор, чтобы иметь возможность продолжить лечение, причем только в режиме купирования приступов мигрени [17].

Рандомизированные контролируемые двойные слепые исследования эффективности Nerivio проводились только в США и Израиле. В первом исследовании (Израиль, n = 86) было осуществлено сравнение терапевтического воздействия в четырех купирующих режимах с режимом плацебо (суммарно выполнено 299 сессий). При применении купирующей 20-минутной терапии эпизодической мигрени снижение болевых ощущений на 50% и более в течение 2 часов после сеанса показано более чем у половины пациентов: 64% против 26% в группе контроля (p = 0,005) [42]. Во втором исследовании (США, Израиль, n = 252) через 2 часа после 30–45-минутной стимуляции, проводившейся в пределах часа от возникновения приступа мигрени, отсутствие боли выявлено у 37,4% пациентов основной группы в сравнении с 18,4% в группе контроля, где использовался режим плацебо (p = 0,003) [43]. К сожалению, при повторном анализе данных с учетом стандартной купирующей терапии статистическая значимость различий не подтвердилась: 37,4% в основной группе в сравнении с 36,3% в группе контроля (p = 0,099) [44].

Считается, что Nerivio противопоказан к использованию у лиц с сердечной недостаточностью и другой кардиоваскулярной патологией, а также при эпилепсии в случае отсутствия надлежащего контроля приступов и при наличии имплантируемых девайсов (девайсы с пейсмейкером — искусственным водителем ритма, кохлеарные импланты) [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди всех периферических нейростимуляторов, одобренных к применению FDA в настоящее время, Cefaly® занимает лидирующую позицию. Это обусловлено результата-

ми международных многоцентровых рандомизированных исследований и многочисленных исследований в Италии, США, Японии, Турции, Российской Федерации, возможностью применения в режимах купирования приступов мигрени и профилактической терапии, хорошим профилем переносимости и безопасности, удобством использования, недорого-стоящим техническим обеспечением.

Представляется актуальным планирование и проведение дальнейших исследований по изучению возможностей внешней стимуляции тройничного нерва и оценке ее места в комплексной терапии эпизодической и хронической мигрени.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.П., Парфенов В.А., Екушева Е.В., Азимова Ю.Э. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12(4): 4–14. [Filatova E.G., Osipova V.V., Tabeeva G.R., Parfenov V.A., Ekusheva E.V., Azimova Yu.E. et al. *Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations*. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(4): 4–14. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14
2. Steiner T.J., Stovner L.J., Vos T., Jensen R., Katsarava Z. *Migraine is first cause of disability in under 50s: Will health politicians now take notice?* *J. Headache Pain*. 2018; 19: 1–4. DOI: 10.1186/s10194-018-0846-2
3. Lipton R.B., Silberstein S.D. *Episodic and chronic migraine headache: Breaking down barriers to optimal treatment and prevention*. *Headache*. 2015; 55 (Suppl. 2): S103–22. DOI: 10.1111/head.12505\_2
4. Serrano D., Lipton R.B., Scher A.I., Reed M.L., Stewart W.B.F., Adams A.M. et al. *Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: Implications for diagnosis, treatment and clinical trial design*. *J. Headache Pain*. 2017; 18(1): 101. DOI: 10.1186/s10194-017-0787-1
5. Lucas C., Auray J.-P., Gaudin A.-F., Dartigues J.-F., Duru G., Henri P. et al. *Use and misuse of triptans in France: Data from the GRIM2000 population survey*. *Cephalalgia*. 2004; 24(3): 197–205. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2003.00651.x
6. Dubin A.E., Patapoutian A. *Nociceptors: The sensors of the pain pathway*. *J. Clin. Invest*. 2010; 120(11): 3760–72. DOI: 10.1172/JCI42843
7. Ropper A.H., Adams R.D., Victor M., Samuels M. *Adams and Victor's principles of neurology*, 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009: 1572 p.
8. Dodick D., Silberstein S.D., Davidoff R.A. *Migraine*, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2016: 306. DOI: 10.1111/head.13090
9. Lauritsen C.G., Silberstein S.D. *Rationale for electrical parameter determination in external trigeminal nerve stimulation (eTNS) for migraine: A narrative review*. *Cephalalgia*. 2019; 39(6): 750–60. DOI: 10.1177/0333102418796781
10. Russo A., Tessitore A., Esposito F., Marcuccio L., Giordano A., Conforti R. et al. *Pain processing in patients with migraine: An event-related fMRI study during trigeminal nociceptive stimulation*. *J. Neurol*. 2012; 259: 1903–12. DOI: 10.1007/s00415-012-6438-1
11. Fraunberger F. *Das Experiment in der Physik: Ausgewählte Beispiele aus der Geschichte*. Berlin: Springer-Verlag; 2013.
12. Weiner R.L., Reed K.L. *Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia*. *Neuromodulation*. 1999; 2(3): 217–21. DOI: 10.1046/j.1525-1403.1999.00217.x
13. Leone M., Franzini A., Bussone G. *Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache*. *N. Engl. J. Med*. 2001; 345(19): 1428–9. DOI: 10.1056/NEJM200111083451915
14. Cadalso R.T., Daugherty J., Holmes C., Ram S., Enciso R. *Efficacy of electrical stimulation of the occipital nerve in intractable primary headache disorders: A systematic review with meta-analyses*. *J. Oral Facial Pain Headache*. 2018; 32: 40–52. DOI: 10.11607/ofph.1784
15. Miller S., Watkins L., Matharu M. *Predictors of response to occipital nerve stimulation in refractory chronic headache*. *Cephalalgia*. 2018; 38(7): 1267–75. DOI: 10.1177/0333102417728747
16. Goadsby P.J., Sahai-Srivastava S., Kezirian E.J., Calhoun A.H., Matthews D.C., McAllister P.J. *Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: A double-blind, randomised controlled trial*. *Lancet Neurol*. 2019; 18(12): 1081–90. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30322-9
17. Hou A.Y., Chen A.Y., Yuan H., Silberstein S.D. *Peripheral neuromodulation for the treatment of migraine and headache: Recent advances*. *Bioelectronics in Medicine*. 2020; 2(4): 151–62. DOI: 10.2217/bem-2019-0024
18. Азимова Ю.Э., Кукушкин М.Л., Амелин А.В. *Чрескожная электростимуляция первой ветви тройничного нерва в лечении мигрени: обзор литературы и опыт применения*. *Нервные болезни*. 2019; 3: 22–4. [Azimova Yu.E., Kukushkin M.L., Amelin A.V. *Percutaneous Electrical Stimulation of the First Division of Trigeminal Nerve in Migraine Treatment: Literature Review and Personal Experience*. *Nervous diseases*. 2019; 3: 22–4. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2226-0757-2019-12121
19. Табеева Г.П. *Нейростимуляция супраорбитального нерва с помощью устройства Cefaly — новый метод лечения мигрени*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(3): 133–40. [Tabeeva G.R. *Neurostimulation of the supraorbital nerve with the Cefaly device — a new method for the treatment of migraine*. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(3): 133–40. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2019119031133
20. Stanak M., Wolf S., Jagoš H., Zebeholzer K. *The impact of external trigeminal nerve stimulator (e-TNS) on prevention and acute treatment of episodic and chronic migraine: A systematic review*. *J. Neurol. Sci*. 2020; 412: 116725. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116725
21. Magis D., D'Ostilio K., Thibaut A., De Pasqua V., Gerard P., Hustinx R. et al. *Cerebral metabolism before and after external trigeminal nerve stimulation in episodic migraine*. *Cephalalgia*. 2017; 37(9): 881–91. DOI: 10.1177/0333102416656118
22. Russo A., Tessitore A., Esposito F., Di Nardo F., Silvestro M., Trojsil F. et al. *Functional changes of the perigenual part of the anterior cingulate cortex after external trigeminal neurostimulation in migraine patients*. *Front. Neurol*. 2017; 8: 282. DOI: 10.3389/fneur.2017.00282
23. Parikh S.K., Silberstein S.D. *Preventive treatment for episodic migraine*. *Neurol. Clin*. 2019; 37(4): 753–70. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.07.004
24. Chou D.E., Shnayderman Y.M., Winegarner D., Rowe V., Kuruvilla D., Schoenen J. *Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial*. *Cephalalgia*. 2019; 39(1): 3–14. DOI: 10.1177/0333102418811573
25. Chou D.E., Gross G.J., Casadei C.H., Yugrakh M.S. *External trigeminal nerve stimulation for the acute treatment of migraine: Open-label trial on safety and efficacy*. *Neuromodulation*. 2017; 20(7): 678–83. DOI: 10.1111/ner.12623
26. Schoenen J., Vandersmissen B., Jeanette S., Herroelen L., Vandenheede M., Gérard P. et al. *Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: A randomized controlled trial*. *Neurology*. 2013; 80(8): 697–704. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182825055
27. Birlea M., Penning S., Callahan K., Schoenen J. *Efficacy and safety of external trigeminal neurostimulation in the prevention of chronic migraine: An open-label trial*. *Cephalalgia Rep*. 2019; 2: 1–10. DOI: 10.1177/2515816319856625

28. Danno D., Iigaya M., Imai N., Igarashi H., Takeshima T. The safety and preventive effects of a supraorbital transcutaneous stimulator in Japanese migraine patients. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 9900. DOI: 10.1038/s41598-019-46044-8
29. Hokenek N.M., Erdogan M.O., Hokenek U.D., Algin A., Tekyol D., Seyhan A.U. Treatment of migraine attacks by transcutaneous electrical nerve stimulation in emergency department: A randomized controlled trial. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 39: 80–5. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.01.024
30. Beh S.C. External trigeminal nerve stimulation: Potential rescue treatment for acute vestibular migraine. *J. Neurol. Sci.* 2020; 408: 116550. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116550
31. Vikelis M., Dermitzakis E.V., Spingos K.C., Vasiliadis G.G., Vlachos G.S., Kararizou E. Clinical experience with transcutaneous supraorbital nerve stimulation in patients with refractory migraine or with migraine and intolerance to topiramate: A prospective exploratory clinical study. *BMC Neurol.* 2017; 17(1): 97. DOI: 10.1186/s12883-017-0869-3
32. Jiang L., Yuan D.L., Li M., Liu C., Liu Q., Zhang Y. et al. Combination of flunarizine and transcutaneous supraorbital neurostimulation improves migraine prophylaxis. *Acta Neurol. Scand.* 2019; 139(3): 276–83. DOI: 10.1111/ane.13050
33. Haane D.Y., Koehler P.J. Nociception specific supraorbital nerve stimulation may prevent cluster headache attacks: Serendipity in a blink reflex study. *Cephalalgia.* 2014; 34(11): 920–6. DOI: 10.1177/0333102414526055
34. Tassorelli C., Grazi L., De Tommaso M., Pierangeli G., Martelletti P., Rainero I. et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology.* 2018; 91(4): e364–73. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005857
35. Diener H.C., Goadsby P.J., Ashina M., Al-Karagholi M.A., Sinclair A., Mitsikostas D. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia.* 2019; 39(12): 1475–87. DOI: 10.1177/0333102419876920
36. Silberstein S.D., Calhoun A.H., Lipton R.B., Grosberg B.M., Cady R.K., Dorlas S. et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology.* 2016; 87(5): 529–38. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002918
37. Straube A., Ellrich J., Eren O., Blum B., Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): A randomized, monocentric clinical trial. *J. Headache Pain.* 2015; 16: 543. DOI: 10.1186/s10194-015-0543-3
38. Silberstein S.D., Mechtler L.L., Kudrow D.B., Calhoun A.H., McClure C., Saper J.R. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of cluster headache: Findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study. *Headache.* 2016; 56(8): 1317–32. DOI: 10.1111/head.12896
39. Goadsby P.J., De Coo I.F., Silver N., Tyagi A., Ahmed F., Gaul C. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia.* 2018; 38(5): 959–69. DOI: 10.1177/0333102417744362
40. Gaul C., Diener H.C., Silver N., Magis D., Reuter U., Andersson A. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia.* 2016; 36(6): 534–46. DOI: 10.1177/0333102415607070
41. Bartsch T., Goadsby P.J. The trigeminocervical complex and migraine: Current concepts and synthesis. *Curr. Pain Headache Rep.* 2003; 7(5): 371–6. DOI: 10.1007/s11916-003-0036-y
42. Yarnitsky D., Volokh L., Ironi A., Weller B., Shor M., Shifrin A. et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology.* 2017; 88(13): 1250–5. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003760
43. Yarnitsky D., Dodick D.W., Grosberg B.M., Burstein R., Ironi A., Harris D. et al. Remote Electrical Neuromodulation (REN) relieves acute migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Headache.* 2019; 59(8): 1240–52. DOI: 10.1111/head.13551
44. Rapoport A.M., Bonner J.H., Lin T., Harris D., Gruper Y., Ironi A. et al. Remote electrical neuromodulation (REN) in the acute treatment of migraine: A comparison with usual care and acute migraine medications. *J. Headache Pain.* 2019; 20(1): 83. DOI: 10.1186/s10194-019-1033-9

Поступила / Received: 04.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 24.02.2021

# Диагностика болезни Паркинсона. Часть 2. Возможности структурной нейровизуализации\*

М.Р. Сапронова<sup>1</sup>, Д.В. Дмитренко<sup>1</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1, 2</sup>, А.А. Молгачев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ООО «Омега»; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** описать доступные методы структурной нейровизуализации болезни Паркинсона (БП).

**Основные положения.** БП является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием, представляющим значительную медицинскую и социально-экономическую проблему. Ранняя диагностика признана наиболее перспективной для реализации нейропротекторных стратегий и профилактической терапии при БП. Однако дифференциальная диагностика паркинсонических синдромов считается одной из самых сложных в неврологии.

В статье рассмотрено применение в диагностике БП методов структурной нейровизуализации, в частности МРТ с изображениями, взвешенными по магнитной восприимчивости, МРТ с T1-взвешенными изображениями, транскраниальной сонографии. Показано, что данные методы могут быть эффективными у пациентов с ранней и развернутой стадией БП, когда требуется подтвердить или дифференцировать диагноз.

**Заключение.** Современные методы структурной нейровизуализации помогают не только исключить причины вторичного паркинсонизма, но и подтвердить диагноз БП, в том числе на ранней стадии заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, нейровизуализация, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, транскраниальная сонография.

**Вклад авторов:** Сапронова М.Р. — постановка цели, обзор литературы, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Дмитренко Д.В. — разработка концепции обзора; Шнайдер Н.А. — разработка концепции обзора, утверждение рукописи для публикации; Молгачев А.А. — анализ данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Сапронова М.Р., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Молгачев А.А. Диагностика болезни Паркинсона. Часть 2. Возможности структурной нейровизуализации. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 33–38. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-33-38

## Parkinson's Disease Diagnostics. Part 2. Structural Neuroimaging\*

M.R. Saproнова<sup>1</sup>, D.V. Dmitrenko<sup>1</sup>, N.A. Shnyder<sup>1, 2</sup>, A.A. Molgachev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

<sup>2</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 3 Bekhterev St., St. Petersburg, Russian Federation 192019

<sup>3</sup> ООО Omega; 17 Aerovokzalnaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

Сапронова Маргарита Рафаильевна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог 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: 4097-2915. <https://orcid.org/0000-0003-4406-1780>. E-mail: [sapronova.mr@yandex.ru](mailto:sapronova.mr@yandex.ru)

Дмитренко Диана Викторовна — 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](mailto:mart2802@yandex.ru)

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279. <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: [naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

Молгачев Александр Александрович — главный врач, врач-рентгенолог ООО «Омега». 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Аэровокзальная, д. 17. E-mail: [rentgensanych@yandex.ru](mailto:rentgensanych@yandex.ru)

\* Часть 1 настоящей статьи опубликована в журнале «Доктор.Ру» Неврология Психиатрия. 2020. Т. 19. № 9. С. 6–12. — Прим. ред.

\* Part 1 of this article was published in Doctor.Ru Neurology Psychiatry. Vol. 19, No. 9 (2020), pp. 6–12.



## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To describe available methods of structural neuroimaging in Parkinson's disease (PD).

**Key Points.** PD is the second neurodegenerative disease in terms of prevalence; it is a significant medical, social and economic issue. Early diagnosis is the most promising method for the implementation of neuroprotective strategies and preventive therapy in PD. However, differential diagnosis of parkinsonian syndromes is one of the most complicated in neurology.

The article describes use of methods of structural neuroimaging in PD diagnostics, in particular of MRI images weighed by magnetic susceptibility, MRI with T1-weighted images, transcranial sonography. It is demonstrated that these methods can be efficient in patients at an early full-fledged PD stage, where differential diagnosis has to be made or confirmed.

**Conclusion.** Modern methods of structural neuroimaging help not only prevent the causes of secondary parkinsonism, but also confirm PD, also at an early stage of the disease.

**Keywords:** Parkinson's disease, neuroimaging magnetic-resonance imaging, positron emission tomography, SPECT-imaging, transcranial sonography.

**Contributions:** Sapronova, M.R. — objective setting; literature review; text of the article; approval of the manuscript for publication; Dmitrienko, D.V. — concept of the review; Shnayder, N.A. — review concept; approval of the manuscript for publication; A.A. Molgachev — data analysis.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Sapronova M.R., Dmitrenko D.V., Shnayder N.A., Molgachev A.A. Parkinson's Disease Diagnostics. Part 2. Structural Neuroimaging. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 33–38. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-33-38

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее значимых заболеваний в клинической неврологии и представляет существенную медицинскую и социально-экономическую проблему в связи с высокой распространенностью во всем мире и значительной инвалидизацией пациентов [1, 2]. В соответствии с существующей классификацией среди паркинсонических синдромов выделяют: 1) первичный паркинсонизм, 2) атипичный паркинсонизм, 3) вторичный паркинсонизм и 4) паркинсонизм при наследственных заболеваниях ЦНС [3]. БП относится к первичному паркинсонизму и является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием. В настоящее время диагностика БП базируется на разработанных клинических критериях, правильное использование которых во многом определяется квалификацией специалиста, поэтому отличить заболевание от других патологий может быть сложно, особенно на ранних стадиях [4].

Считается, что нейродегенеративные процессы при БП начинаются за несколько лет или даже десятилетий до появления двигательных симптомов [5]. В последние годы значительный интерес представляет разработка подходов к ранней диагностике заболевания как наиболее перспективной для реализации нейропротекторных стратегий и профилактической терапии у больных БП [6].

Дифференциальная диагностика паркинсонических синдромов считается одной из самых сложных в неврологии, частота ошибок в клиническом диагнозе может быть высокой даже в специализированных центрах [7]. До недавнего времени методы структурной нейровизуализации в рамках диагностики БП рассматривались как малоинформативные. Но, несмотря на ряд ограничений, МРТ за последние три десятилетия, несомненно, повысила точность дифференциальной диагностики БП, а достаточно высокие уровни чувствительности и специфичности транскраниальной сонографии (ТКС) доказаны с помощью методов функциональной нейровизуализации [7].

Технология высокопольной МРТ (3 Тл или более) характеризуется более высоким значением отношения сигнал/шум (англ. Signal-to-Noise Ratio, SNR), лучшей чувствительностью к более мелким повреждениям (рис. 1) [3, 8]. Кроме того, высокопольная МРТ позволяет лучше визуализировать серое и белое вещество головного мозга благодаря четким изображениям и плавным переходам между различными структурами, а также является более доступной

методикой в сравнении с функциональными методами нейровизуализации [9].

**Целью обзора** является описание доступных методов структурной нейровизуализации БП.

### МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С ИЗОБРАЖЕНИЯМИ, ВЗВЕШЕННЫМИ ПО МАГНИТНОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ

В настоящее время для диагностики БП предложен нейрорадиологический тест с использованием метода МРТ в SWI-режиме (англ. Susceptibility Weighted Imaging — изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости). Это относительно новая импульсная последовательность МРТ, впервые описанная Е.М. Нааске и соавт. в 2004 г. [10]. В качестве контрастных агентов используются такие вещества, как деоксигемоглобин, железо и кальций.

Британские ученые из медицинской школы университета Ноттингема и Королевского медицинского центра при изучении мозга испытуемых использовали метод МРТ в SWI-режиме на аппаратах повышенной (7 Тл) мощности и разрешающей способности [11]. Им удалось обнаружить структурные изменения тканей головного мозга в средних отделах черной субстанции (лат. *Substantia nigra*), характерные для пациентов с БП. Оказалось, что у здоровых людей эта область напоминает хвост ласточки [11, 12], тогда как у больных БП разделение черной субстанции на две доли «ласточкиного хвоста» пропадает. Для проверки своего наблюдения ученые провели 114 сканирований головного мозга с высоким разрешением, в 94% случаев им удалось поставить точный диагноз. Дальнейшие исследования показали, что «ласточкин хвост» (и его отсутствие) можно разглядеть и на аппаратах мощностью 3 Тл (рис. 2, 3) [10].

### МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С T1-ВЗВЕШЕННЫМИ ИЗОБРАЖЕНИЯМИ

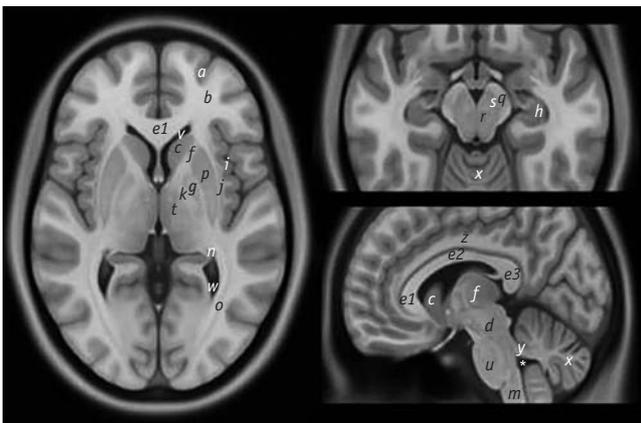
На сегодняшний день методы функциональной нейровизуализации, такие как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT ( $^{123}\text{I}$ -N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)tropane), представляют собой надежные способы раннего выявления БП и оценки прогрессирования заболевания. Их маркеры, однако, в основном свидетельствуют о проблеме в терминалях дофаминовых волокон, на что могут оказывать влияние компенсаторные механизмы — как эндогенные, так и возникающие

Рис. 1. Анатомические расположения некоторых структур и областей головного мозга, важных при болезни Паркинсона и атипичных паркинсонических синдромах, выделены на стандартном усредненном T1-взвешенном шаблоне для нормальной популяции [3, 8].

Примечание: *a* — серое вещество головного мозга (лобная доля); *b* — белое вещество головного мозга (лобная доля); *c* — головка хвостатого ядра; *d* — средний мозг; *e1* — колено мозолистого тела; *e2* — тело мозолистого тела; *e3* — валик мозолистого тела; *f* — передняя ножка внутренней капсулы; *g* — бледный шар; *h* — гиппокамп; *i* — островковая кора; *j* — клауструм; *k* — задняя ножка внутренней капсулы; *m* — продолговатый мозг; *n* — хвост хвостатого ядра; *o* — оптическая лучистость; *p* — путамен; *q* — передняя часть ножки мозга; *r* — красное ядро; *s* — черная субстанция; *t* — таламус; *u* — мост; *v* — передний рог бокового желудочка; *w* — задний рог бокового желудочка; *x* — мозжечок; *y* — верхняя мозжечковая ножка; *z* — поясная извилина; (\*) — четвертый желудочек

Fig. 1. Anatomic arrangement of some brain structures and areas essential in Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes, identified on a standard averaged T1-weighted pattern for standard population [3, 8].

Notes. *a* — grey matter (frontal lobe); *b* — alba (frontal lobe); *c* — bead of caudate nucleus; *d* — mesencephalon; *e1* — genu of corpus callosum; *e2* — callosum body; *e3* — splenium; *f* — crus anterior capsulae internae; *g* — globus pallidus; *h* — hippocampus; *i* — insular cortex; *j* — claustrum; *k* — crus posterior capsulae internae; *m* — medulla; *n* — surcingle; *o* — optic radiation; *p* — putamen; *q* — anterior part of cerebral peduncle; *r* — red nucleus; *s* — substantia nigra; *t* — thalamus; *u* — pons cerebelli; *v* — anterior horn of lateral ventricle; *w* — posterior horn of lateral ventricle; *x* — little brain; *y* — superior cerebellar peduncles; *z* — callosal gyrus; (\*) — fourth ventricle



в ответ на лечение. Депигментация черной субстанции связана прежде всего с утратой нейромеланина. Это вещество содержится в клетках черной субстанции среднего мозга — области, которая служит источником нейромедиатора дофамина. Утрата нейромеланина приводит к изменениям сигнала на T1-взвешенных изображениях высокопольной МРТ (3 Тл). Недавние исследования показали, что снижение уровня

Рис. 2. МРТ головного мозга (3 Тл, SWI-режим) здорового человека, аксиальный срез на уровне nigrosome-1 с увеличением среднего мозга (справа вверху) и схематическим изображением соответствующих анатомических структур (справа снизу) [10].

Примечание: 1 — красное ядро; 2 — покрывка среднего мозга; 3 — водопровод; 4 — околосводчатое серое вещество; 5 — медиальная петля; 6 — nigrosome-1; 7 — черное вещество; 8 — ножки мозга; 9 — сосцевидное тело; 10 — интерпедикулярная ямка; 11 — зрительная лучистость; 12 — третий желудочек; 13 — височная доля; 14 — мозжечок; 15 — лобная доля

Fig. 2. Healthy brain MRI (3 T, SWI mode), axial section at nigrosome-1 level with enlarged mesencephalon (top right) and schematic representation of respective anatomic structures (bottom right) [10].

Note. 1 — red nucleus; 2 — tegmentum; 3 — aqueductus cerebri; 4 — periaqueductal grey; 5 — medial lemniscus; 6 — nigrosome-1; 7 — substantia nigra; 8 — cerebral peduncles; 9 — corpus mammillare; 10 — interpeduncular nucleus; 11 — optic radiation, 12 — diacele; 13 — temporal lobe; 14 — little brain; 15 — frontal lobe

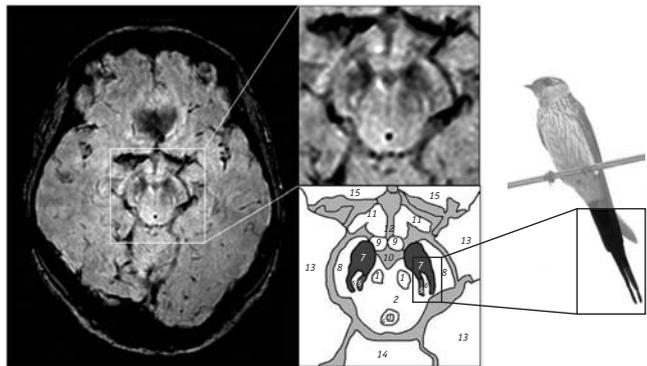
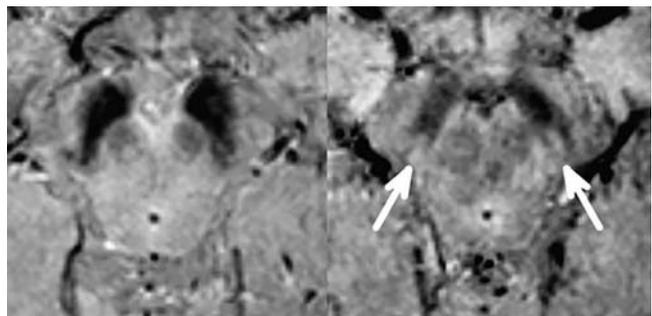


Рис. 3. Высокопольная МРТ головного мозга (SWI-режим): слева — пациентки с болезнью Паркинсона (женщина 60 лет, 53 балла по Объединенной шкале оценки болезни Паркинсона), nigrosome-1 отсутствует с обеих сторон; справа — здорового человека (женщина 61 года), nigrosome-1 присутствует с обеих сторон [10]

Fig. 3. High-field brain MRI (SWI mode): left — a patient with Parkinson's disease (60-year old female, 53 points on the Pooled Parkinson's Disease Scale); nigrosome-1 is missing on both sides; right — a healthy patient (61-year old female); nigrosome-1 can be seen on both sides [10]



нейромеланина в черной субстанции и голубоватом пятне является диагностическим критерием БП [13].

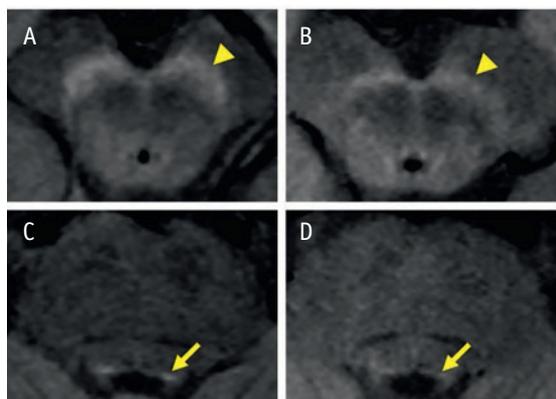
В исследование S. Reimão и соавт. (2015) были включены пациенты с впервые диагностированной БП, не получавшие лечения, с длительностью заболевания от 2 до 5 лет [14]. Была сформирована также контрольная группа, сопоставимая по полу и возрасту. Для визуализации нейромеланина использовалась высокопольная МРТ (3 Тл) в режиме T1. Основными исследуемыми переменными являлись площадь и длина повышенного сигнала в области черной субстанции и отношение нейромеланин / средний мозг, определявшиеся с помощью метода полуавтоматической оценки. Отмечено, что в группе пациентов с БП эти показатели статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой. МРТ в режиме T1 позволяла отличать больных БП от здоровых лиц с высокой чувствительностью и специфичностью. Полученные данные совпадают с более ранними результатами, свидетельствующими о стабильности содержания нейромеланина в процессе заболевания (рис. 4) [14–16].

Кроме того, S. Reimão и соавт. (2015) показали, что данный метод может быть использован для дифференциальной диагностики ранней стадии БП (с преобладанием тремора в клинической картине) и эссенциального тремора: чувствительность и специфичность метода при этом составили 66,7% и 93,3% соответственно [14].

Ряд паркинсонических синдромов из группы нейродегенеративных заболеваний «паркинсонизм-плюс» на ранних этапах часто ошибочно диагностируются как БП. С. Guevara и соавт. (2016) занимались изучением вопроса ранней дифференциальной диагностики БП и прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) с использованием SIENAX-MRT (англ. Structural Imaging Evaluation with Normalization of Atrophy — оценка структурного изображения с использованием стандартизации) [17].

Рис. 4. МРТ головного мозга (3 Тл, T1-режим), аксиальный срез на уровне среднего мозга: слева — изображение черной субстанции (А) и голубоватого пятна (С) у здоровой женщины 66 лет; справа — изображение черной субстанции (В) и голубоватого пятна (D) у пациента с БП 70 лет [16]

Fig. 4. Brain MRI (3 T, T1 mode), axial section at mesencephalon level: left — substantia nigra (A) and locus coeruleus (C) in a healthy 66-year-old female patient; right — substantia nigra (B) and locus coeruleus (D) in a 70-year-old male patient with PD [16]



SIENAX — это алгоритм, основанный на результатах проведенной МРТ, который позволяет количественно определить потерю объема мозговой ткани путем нормализации объема мозга к объему черепа. SIENAX извлекает изображения мозга из данных МРТ пациента, и затем для расчета общего объема ткани головного мозга, в том числе отдельной оценки общих объемов серого и белого вещества, выполняется сегментация с оценкой частичных объемов. В исследование были включены 21 пациент с БП, 18 пациентов с ПНП и 14 здоровых испытуемых. Установлено, что пациенты с ПНП имеют значительно меньший объем мозга, чем больные БП, а также лица контрольной группы, и уменьшение объема мозга у пациентов с ПНП происходит в основном за счет сокращения массы серого вещества. Обнаружена статистически значимая корреляция между выявляемыми изменениями и клиническим статусом у пациентов с ПНП [17].

К числу характерных изменений, обнаруживаемых с помощью методов структурной нейровизуализации, относится также церебральная атрофия в виде расширения корковых борозд и желудочковой системы мозга. Выраженность атрофии нарастает с увеличением тяжести и продолжительности заболевания. Атрофические изменения более выражены при акинетико-ригидной форме БП. При сочетании БП и деменции наиболее выраженные атрофические изменения показаны в затылочных и височных долях [18, 19].

Применение метода диффузионно-взвешенной трактографии при БП позволяет определить морфологические изменения белого вещества. Количественным показателем целостности миелиновой оболочки является фракционная анизотропия. При БП отмечается снижение фракционной анизотропии в переднем бедре внутренней капсулы, белом веществе лобных долей, мозолистом теле, мосту. У пациентов с деменцией выраженность указанных изменений выше, чем у пациентов без деменции [20].

### ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ СОНОГРАФИЯ

В последние годы в качестве неинвазивного скринингового метода структурной нейровизуализации при БП предложена ТКС.

Существует достаточно большое количество исследований, посвященных применению ТКС в диагностике БП. При БП обычно наблюдается повышенная эхогенность черной субстанции, которую можно визуализировать на мезенцефальной плоскости как увеличенную, более светлую (т. е. слабоэхогенную) область в пределах более темного мезенцефала (рис. 5) [21, 22]. Гиперэхогенность черной субстанции наблюдается у пациентов с БП как при моногенной форме заболевания (мутации в генах *LRRK2* и *GBA*), так и при идиопатической форме. Хотя точная этиология гиперэхогенности черной субстанции находится в стадии изучения, вероятно, эта гиперэхогенность связана с накоплением свободного (несвязанного) железа [3, 22, 23].

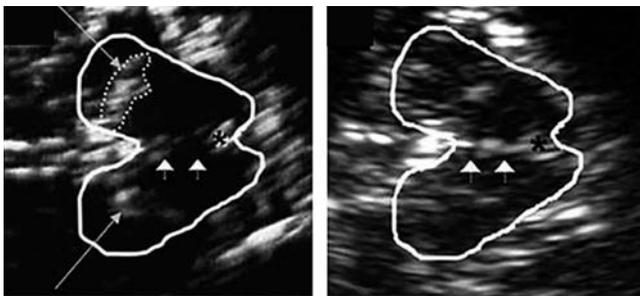
По данным D. Li и соавт. (2016), чувствительность и специфичность ТКС черной субстанции в диагностике БП составляют 64,7% и 60% соответственно (в качестве контроля использовалась ОФЭКТ), в то время как положительная и отрицательная прогностическая ценность — 91,67% и 20% соответственно [21]. Диагностическая ценность ТКС у симптомных пациентов с БП показана также в исследовании X. Li и соавт. (2013). По данным этих авторов, ТКС имеет высокую прогностическую ценность при БП. При этом положительный результат ТКС доказывает наличие БП без необходимости дополнительного проведения позитронно-эмиссионной

Рис. 5. Транскраниальное сонографическое изображение среднего мозга в форме бабочки в мезенцефальной плоскости: слева — увеличенная область эхогенности в анатомическом месте черной субстанции (длинные стрелки) и прерывистая эхогенная линия рафэ (короткие стрелки) при болезни Паркинсона; справа — нормальная эхогенность среднего мозга [3, 22].

Примечание: (\*) — водопровод

Fig. 5. Transcranial sonogram of butterfly-like mesencephalon in mesencephalic plane: left — increased echogenicity area in anatomic location of substantia nigra (long arrows) and broken echogenic line (short arrows) in Parkinson's disease; right — normal brain echogenicity [3, 22].

Note. (\*) — aqueductus cerebri



томографии (ПЭТ), однако отрицательный результат ТКС не исключает возможности БП [24].

Диагностическая точность ТКС на раннем этапе развития БП остается спорной. В исследовании, проведенном Р. Liu и соавт. (2014), в которое входили 53 пациента с ранней стадией БП (в качестве контроля использовалась ПЭТ), чувствительность и специфичность ТКС оценены в 68,75% и 40% соответственно. В 31,25% случаев получен ложноотрицательный результат. Авторы пришли к выводу, что ТКС не может быть рекомендована к применению на ранней стадии БП [25]. Схожие данные получены в исследовании А.Е. Vouwman и соавт. (2013) [26].

Р. Vártová и соавт. (2014) также исследовали диагностическую ценность ТКС на ранней стадии БП, но результаты сопоставляли с данными ОФЭКТ. Положительные результаты ТКС и ОФЭКТ достоверно коррелировали с диагнозом БП (ТКС:  $\kappa = 0,52$ , 95%-й ДИ: 0,27–0,76; ОФЭКТ:  $\kappa = 0,69$ , 95%-й ДИ: 0,49–0,90) [27].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Сапронова М.Р., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Молгачев А.А. Диагностика болезни Паркинсона. Часть 1. Возможности функциональной нейровизуализации. *Доктор.Ру*. 2020; 19(9): 6–12. [Sapronova M.R., Dmitrenko D.V., Shneider N.A., Molgachov A.A. Diagnosis of Parkinson's disease. Part 1. Possibilities of functional neuroimaging. *Doctor.Ru*. 2020; 19(9): 6–12. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-6-12
- Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). *Неврология, психиатрия, психосоматика*. 2014; 6(4): 59–64. [Sapronova M.R., Shneider N.A. The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 6(4): 59–64. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-59-64

В исследовании S. Hellwig и соавт. (2014) показана роль ТКС в дифференциальной диагностике паркинсонизма. В исследование входили 36 пациентов с клиникой атипичного паркинсонизма. Результаты ТКС сопоставлялись с данными ПЭТ, а также с клиническим диагнозом (период наблюдения — 9 месяцев). Чувствительность и специфичность ТКС в диагностике атипичного паркинсонизма составили 82% и 85% соответственно. Диагностическая точность ПЭТ и ТКС статистически значимо не различалась (90% и 83% соответственно;  $p = 0,69$ ). Таким образом, ПЭТ и ТКС показали сопоставимую точность в дифференциальной диагностике паркинсонизма [28].

Важно отметить, что у 10% здоровых людей, а также 16% пациентов с эссенциальным тремором может обнаруживаться гиперэхогенность черной субстанции при ТКС [29].

Преимуществами метода ТКС являются неинвазивность, широкая доступность в клинической практике, короткое время и относительно невысокая стоимость исследования, возможность проведения неограниченного количества исследований без риска для здоровья пациента. Кроме того, ТКС не зависит от двигательной активности обследуемых, что особенно важно для больных с экстрапирамидными расстройствами и гиперкинетической активностью. В связи с этим ТКС представляется перспективным инструментальным методом для скрининга и рутинной диагностики БП [1].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В век новых технологий требуется появление доступных и достоверных методов диагностики болезни Паркинсона (БП), что особенно актуально для ранней доклинической стадии заболевания, а также у лиц с высоким риском развития БП.

Наряду с инструментальными методами диагностики активно разрабатываются лабораторные маркеры БП, но их выбор значительно усложняется ввиду генетической и, как следствие, биохимической гетерогенности заболевания. Методы функциональной нейровизуализации достоверны в диагностике и немоторной стадии БП, но их недостатками по-прежнему являются низкая доступность, высокая стоимость, необходимость введения фармпрепаратов, лучевая нагрузка, что не позволяет широко их использовать.

В представленном обзоре приведены современные возможности структурной нейровизуализации в диагностике БП. Ее методы уступают функциональным методам в определении доклинических форм, но могут быть эффективными у пациентов с ранней и развернутой стадией БП, когда требуется подтвердить или дифференцировать диагноз.

- Saeed U., Lang A.E., Masellis M. Neuroimaging advances in Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Front. Neurol.* 2020; 11: 572976. DOI: 10.3389/fneur.2020.572976
- Postuma R.B., Poewe W., Litvan I., Lewis S., Lang A.E., Halliday G. et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2018; 33(10): 1601–8. DOI: 10.1002/mds.27362
- Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2016; 139 (Suppl. 1): 318–24. DOI: 10.1111/jnc.13691
- Lang A.E. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov. Disord.* 2011; 26(5): 775–83. DOI: 10.1002/mds.23609
- Heim B., Krismer F., De Marzi R., Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2017; 124(8): 915–64. DOI: 10.1007/s00702-017-1717-8

8. Fonov V., Evans A.C., Botteron K., Almlí C.R., McKinstry R.C., Collins D.L.; Brain Development Cooperative Group. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *Neuroimage*. 2011; 54(1): 313–27. Epub. 2010 Jul. 23. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.033
9. Chougar L., Pyatigorskaya N., Degos B., Grabli D., Lehericy S. The role of magnetic resonance imaging for the diagnosis of atypical parkinsonism. *Front. Neurol.* 2020; 11: 665. DOI: 10.3389/fneur.2020.00665
10. Haacke E.M., Makki M., Ge Y., Maheshwari M., Sehgal V., Hu J. et al. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009; 29(3): 537–44. DOI: 10.1002/jmri.21676
11. Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S., Bajaj N., Gowland P.A., Auer D.P. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome — a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS One*. 2014; 9(4): e93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814
12. Шнайдер Н.А., Сапронова М.Р., Петрова М.М., Артюхов И.П. Роль высокопольной магнитно-резонансной томографии головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Паркинсона: клинический случай. *Клиницист*. 2017; 10(1): 76–80. [Shnaider N.A., Sapronova M.R., Petrova M.M., Artyuhov I.P. The role of high-field magnetic resonance imaging of the brain in the diagnosis of early stage Parkinson's disease: a case study. *The Clinician*. 2017; 10(1): 76–80. (in Russian)]
13. Zheng D., Chen C., Song W.C., Yi Z.Q., Zhao P.W., Zhong J.G. et al. Regional gray matter reductions associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Behav. Brain Res.* 2019; 371: 111973. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.111973
14. Reimão S., Ferreira S., Nunes R.G., Lobo P.P., Neutel D., Abreu D. et al. Magnetic resonance correlation of iron content with neuromelanin in the substantia nigra of early-stage Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2016; 23(2): 368–74. Epub. 2015 Oct. 31. DOI: 10.1111/ene.12838
15. Kim E.Y., Sung Y.H., Lee J. Nigrosome 1 imaging: technical considerations and clinical applications. *Br. J. Radiol.* 2019; 92(1101): 20180842. DOI: 10.1259/bjr.20180842
16. Isaias I.U., Trujillo P., Summers P., Marotta G., Mainardi L., Pezzoli G. et al. Neuromelanin imaging and dopaminergic loss in Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2016; 8: 196. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00196
17. Guevara C., Bulatova K., Barker G.J., Gonzalez G., Crossley N.A., Kempton M.J. Whole-brain atrophy differences between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2016; 8: 218. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00218
18. Tessa C., Giannelli M., Della Nave R., Lucetti C., Berti C., Ginestroni A. et al. A whole-brain analysis in de novo Parkinson disease. *Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29(4): 674–80. DOI: 10.3174/ajnr.A0900
19. Shao N., Yang J., Li J., Shang H.-F. Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease using anatomic likelihood estimation. *Front. Hum. Neurosci.* 2014; 8: 63. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00063
20. Wiltshire K., Concha L., Gee M., Bouchard T., Beaulieu C., Camicioli R. Corpus Callosum and Cingulum Tractography in Parkinson's Disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 2010; 37(5): 595–600. DOI: 10.1017/S0317167100010751
21. Li D.-H., He Y.-C., Liu J., Chen S.-D. Diagnostic accuracy of transcranial sonography of the substantia nigra in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016; 6: 20863. DOI: 10.1038/srep20863
22. Richter D., Weitalla D., Muhlack S., Gold R., Tönges L., Krogias C. Brainstem raphe alterations in TCS: a biomarker for depression and apathy in Parkinson's disease patients. *Front. Neurol.* 2018; 9: 645. DOI: 10.3389/fneur.2018.00645
23. Barrett M.J., Hagenah J., Dhawan V., Peng S., Stanley K., Raymond D. et al. Transcranial sonography and functional imaging in glucocerebrosidase mutation Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19(2): 186–91. Epub. 2012 Oct. 10. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.09.007
24. Li X., Feng T., Ouyang Q.-H., Zhang H.-X., Li F. Comparative study on the diagnostic value of positron emission tomography and transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013; 93(25): 1944–7.
25. Liu P., Li X., Li F.-F., Ou-Yang Q.-H., Zhang H.-X., Feng T. The predictive value of transcranial sonography in clinically diagnosed patients with early stage Parkinson's disease: comparison with DAT PET scans. *Neurosci. Lett.* 2014; 582: 99–103. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.08.053
26. Bouwmans A.E.P., Vlaar A.M.M., Mess W.H., Kessels A., Weber W.E.J. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open*. 2013; 3(4): e002613. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002613
27. Bártová P., Kraft O., Bernátek J., Havel M., Rössner P., Langová K. et al. Transcranial sonography and (123)I-FP-CIT single photon emission computed tomography in movement disorders. *Ultrasound Med. Biol.* 2014; 40(10): 2365–71. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.014
28. Hellwig S., Reinhard M., Amtage F., Guschlbauer B., Buchert R., Tüscher O. et al. Transcranial sonography and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21(6): 860–6. DOI: 10.1111/ene.12394
29. Berg D., Becker G., Zeiler B., Tucha O., Hofmann E., Preier M. et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*. 1999; 53(5): 1026–31. DOI: 10.1212/wnl.53.5.1026 

Поступила / Received: 20.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 05.05.2021

# Гипомимия и методы ее диагностики у пациентов с болезнью Паркинсона

А.А. Хомченкова, С.В. Прокопенко

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** предоставить данные о проявлениях гипомимии и методах ее диагностики у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), применяемых в научных исследованиях и клинической практике.

**Основные положения.** Одним из клинически значимых проявлений БП является гипомимия. Самый распространенный метод оценки этого синдрома — использование Унифицированной рейтинговой шкалы БП, которая позволяет анализировать мимику пациента субъективно. Предпринимаются исследования, основанные на объективных методах диагностики гипомимии с применением компьютерных технологий.

**Заключение.** До сих пор недостаточно сведений, касающихся объективных характеристик гипомимии. Остается неясным вопрос о взаимосвязи гипомимии с общей гипокинезией и возможностях их перекрестной коррекции. Необходимо создание объективных недорогих и простых в использовании методов оценки мимики с целью внедрения их в повседневную неврологическую практику.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, гипокинезия, мимика, гипомимия, видеоанализ.

**Вклад авторов:** Хомченкова А.А. — сбор материала, написание и оформление статьи; Прокопенко С.В. — разработка концепции обзора, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Хомченкова А.А., Прокопенко С.В. Гипомимия и методы ее диагностики у пациентов с болезнью Паркинсона. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 39–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-39-42

## Hypomimia and Methods of Its Diagnostics in Patients with Parkinson's Disease

A.A. Khomchenkova, S.V. Prokopenko

Professor V.F. Voyno-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To present information of hypomimia manifestations and methods of its diagnostics in patients with Parkinson's disease (PD) used in scientific trials and clinical practice.

**Key Points.** One of the most significant manifestations of PD is hypomimia. Most commonly, this syndrome is evaluated using the unified PD rating scale which allows analysing patient's hypomimia subjectively. There are studies which are based on objective methods for computer-aided hypomimia diagnostics.

**Conclusion.** To the date, there is insufficient information regarding objective characteristics of hypomimia. The issue of interrelation between hypomimia and generalised hypokinesia and possible cross-correction of these syndromes remains unclear. It is necessary to develop an objective, affordable and simple method for facial expression assessment to be used in routine neurological practice.

**Keywords:** Parkinson's disease, hypokinesia, mimics, hypomimia, videoanalysis.

**Contributions:** Khomchenkova, A.A. — material collection; text and appearance of the article; Prokopenko, S.V. — review concept; approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Khomchenkova A.A., Prokopenko S.V. Hypomimia and Methods of Its Diagnostics in Patients with Parkinson's Disease. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 39–42. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-39-42

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое нейродегенеративное заболевание, возникающее в результате разрушения nigralных дофаминергических нейронов с формированием недостаточного синтеза дофамина и проявляющееся

моторными и немоторными симптомами. Развитию данного заболевания более подвержены пациенты пожилого возраста (среди них встречаемость заболевания составляет 1–2%) и старческого возраста (3–5%). Основными факторами риска развития БП выступают генетическая предрасположенность

Хомченкова Александра Андреевна (**автор для переписки**) — ассистент кафедры нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. <https://orcid.org/0000-0001-9458-1608>. E-mail: [sasha021@mail.ru](mailto:sasha021@mail.ru)

Прокопенко Семен Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом 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: 1279-7072. <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>. E-mail: [s.v.proc.58@mail.ru](mailto:s.v.proc.58@mail.ru)



к заболеванию и демографические факторы, а именно пожилой возраст и мужской пол. Немаловажную роль играют неблагоприятные экологические факторы внешней среды, в частности нейротоксины (гербициды, пестициды, инсектициды, тяжелые металлы) [1–3].

Одним из основополагающих клинических признаков БП является гипокинезия с асимметричным дебютом, которая развивается вследствие формирования недостаточности дофамина в контралатеральной области стриатума. Спектр проявлений гипокинезии включает в себя и «симптоматику лица» — гипомимию: редкое мигание, «маскообразное» лицо, взгляд исподлобья [4, 5].

При гипомимии наблюдается снижение произвольных и непроизвольных движений лицевой мускулатуры, что создает впечатление отсутствия интереса к окружающей среде. Пациентам с гипомимией сложно выражать свое эмоциональное состояние, отношение к разным ситуациям через проявление внешних эмоций, и это создает определенные трудности с общением в социальной среде [6]. В патогенезе нарушений мимики задействованы структуры экстрапирамидной системы, в большей степени базальные ганглии, что приводит к нарушению произвольных, спонтанных движений мышц лица, которые непосредственно отвечают за проявление эмоций [7]. В отличие от гипокинезии конечностей на ранней стадии заболевания, гипомимия редко бывает асимметричной. В то же время установлено, что скорость и амплитуда движения век при моргании в меньшей степени нарушаются у пациентов с БП в сравнении со скоростью и амплитудой раскрытия рта при эмоциях. Гипотетически такую особенность связывают с исходно сниженной инерцией нижнего века [8–10].

Ряд аспектов, касающихся особенностей гипомимии, до сих пор остается до конца не исследованным. В частности, требует изучения возможная взаимосвязь между общей гипокинезией и гипомимией, в том числе в процессе их перекрестной лекарственной или реабилитационной коррекции.

**Цель обзора:** предоставить данные о проявлениях гипомимии и методах ее диагностики у пациентов с БП, применяемых в научных исследованиях и клинической практике.

Результаты небольших исследований в данной области подчеркивают необходимость их продолжения и развития. Так, P.J. García-Ruiz и соавт. (2018) изучали движения лицевой мускулатуры и глобальную двигательную активность у 84 пациентов с БП. Оценка моторных проявлений проводилась с использованием Унифицированной рейтинговой шкалы БП (англ. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), гипомимия оценивалась в соответствии с пунктом 19 UPDRS. Выявлена статистически значимая корреляция между гипомимией и общими моторными симптомами у пациентов с БП. Отмечено, что гипомимия не связана с наличием моторных осложнений в виде флуктуаций и дискинезий, а также таких немоторных проявлений, как снижение когнитивных функций, возникновение галлюцинаций [11].

Таким образом, актуальным является создание и использование унифицированной методики объективной оценки проявлений гипомимии.

L. Marsili и соавт. (2014) исследовали гипомимию нижней части лица у пациентов с БП в период «включения» и «выключения» при приеме дофаминергических препаратов. Оценивали произвольные движения лицевой мускулатуры нижней части лица при демонстрации улыбки с максимальной возможной скоростью и амплитудой и имитации улыбки по предоставленной иллюстрации. Движения лица регистри-

ровались с помощью трехмерной оптоэлектронной системы SMART Motion (BTS Engineering, Милан, Италия) и анализировались с помощью специализированного программного обеспечения SMART Analyzer (BTS Engineering). В результате обработки полученных данных у пациентов с БП выявлено значительное снижение скорости и амплитуды движений мышц нижней части лица в сравнении с аналогичными характеристиками здоровых людей. Кинематические параметры лицевой мускулатуры коррелировали с проявлениями общей гипокинезии. Было отмечено также, что дофаминергические препараты не влияют на замедленность мимических движений в нижней части лица. Различий между движениями мышц правой и левой половины лица не обнаружено [12].

Тем не менее V.C. Zingler и соавт. (2005) представили клинический случай пациентки 55 лет с установленным диагнозом БП, у которой был выявлен синдром правостороннего гемипаркинсонизма в конечностях. Кроме этого, при осмотре отмечалась замедленность движений мимической мускулатуры справа, преимущественно в нижней части лица. Гемигипомимия в большей степени наблюдалась при непроизвольных движениях в разговоре, чем при произвольных движениях лицевой мускулатуры. Терапия дофаминергическими препаратами заметно уменьшала проявления как глобальной гипокинезии, так и гипомимии [13].

В исследовании S. Özekmekçi и соавт. (2007) из 353 пациентов с БП только у 13 был выявлен синдром гемигипомимии. Интересно, что у 12 человек наблюдалась правосторонняя гемигипомимия и лишь в одном случае гипомимия имела левостороннюю локализацию. Гипомимия у всех пациентов преобладала в нижней части лица [14]. Но представленные феномены гемигипомимии, видимо, следует отнести к исключениям, нежели к определенным закономерностям.

J. Kang и соавт. (2019) в своем исследовании использовали поверхностную электромиографию с целью оценки гипомимии у пациентов с БП. Регистрировались показатели работы мышц, таких как сморщивающие брови (*m. corrugator supercilii*), скуловые мышцы (*m. zygomatici*), при самопроизвольном изображении пациентом чувства гнева, радости, печали, спокойного состояния и непроизвольном, спонтанном возникновении данных эмоций при показе видеоматериалов. Было отмечено снижение работы мышц лица как при произвольных, так и при непроизвольных движениях мимической мускулатуры, а также продемонстрировано влияние гипомимии на социальные и психологические составляющие качества жизни пациентов [15].

D. Bowers и соавт. (2006) оценивали гипомимию, сравнивая произвольные движения мышц лица у пациентов с БП 2–3-й стадии по Хен и Яру, принимавших дофаминергическую терапию, с показателями мимики у клинически здоровых людей. Авторы использовали компьютерную цифровую визуализацию с оценкой количественных динамических данных. В определении показателей мимики были задействованы 20 опорных точек, выбранных эмпирическим путем. По результатам исследования, у пациентов с БП была снижена подвижность лицевой мускулатуры, затрачивалось больше времени для достижения максимальной выразительности различных эмоций в сравнении с контрольной группой. Отмечено, что эмоция страха быстрее других эмоций достигала пика своей выразительности как у пациентов с БП, так и у здоровых испытуемых [16].

Недавнее исследование L. Ricciardia и соавт. (2020) было направлено на изучение нескольких аспектов гипомимии у пациентов с БП: оценивалась связь между ослабленной

выразительностью движений лицевой мускулатуры и общей замедленностью движений; рассматривался вопрос о том, сопровождается ли гипомимия нарушением когнитивных функций и депрессией. В исследование вошло 89 пациентов с БП, из них у 64% наблюдалась гипомимия, у 36% — нет. Тестирование проводилось на исходе действия препарата L-ДОФА — после ночного сна (крайний прием осуществлялся накануне вечером), а также на пике действия препарата — через 60–90 минут после приема. Для оценки тяжести общей гипокинезии применялась шкала UPDRS-III, причем гипокинезия в конечностях оценивалась отдельно по пунктам 23–26, а аксиальная гипокинезия — по пунктам 18, 22, 27–30. Гипомимию же оценивали с использованием пункта 19 UPDRS-III. В результате было выявлено, что у пациентов, имеющих гипомимию, выраженность аксиальной моторной симптоматики в виде замедленности речи значительно выше, чем у пациентов без гипомимии. Было установлено также, что дофаминергическая терапия уменьшает проявления гипомимии; не обнаружено статистически значимой связи между выраженностью гипомимии и когнитивной дисфункцией. По данным PDQ-39 (англ. Parkinson's Disease Questionnaire 39-item version, Опросник по болезни Паркинсона из 39 пунктов), у пациентов с гипомимией снижено качество жизни из-за проблем с общением в социальной среде [17].

R. Agostino и соавт. (2008) изучали у пациентов с БП произвольное, спонтанное и рефлекторное моргание на исходе и пике действия леводопа-содержащих препаратов. Скорость и амплитуда морганий оценивались SMART-системой. Для оценки произвольного моргания пациентам предлагали в течение одной минуты моргнуть максимальное количество раз. Спонтанное моргание оценивали без выполнения команд, в спокойном, расслабленном состоянии также в течение одной минуты. Рефлекторное моргание вызывалось минутной электрической стимуляцией надглазничного нерва. Амплитуда и скорость морганий у пациентов на исходе действия дозы были ниже, чем у клинически здоровых испытуемых группы контроля, при произвольном мигании, но не при рефлекторном или спонтанном. После приема леводопа-содержащих препаратов скорость произвольных морганий увеличивалась. В сравнении с контрольной группой у пациентов с БП наблюдалась более длительная пауза между фазами открытия и закрытия глаз во время произвольного моргания, что говорит о его замедленности. У пациентов имелись также нарушения спонтанного и рефлекторного моргания [18].

Для оценки мимики A. Vandini и соавт. (2017) использовали видеоанализ лица у 17 пациентов с БП 1.5–3-й стадии по Хен и Яру, регулярно принимавших дофаминергическую терапию, и 17 клинически здоровых участников. Автоматическое распознавание лиц происходило по 20 опорным точкам, охватывавшим брови, глаза и рот. Видеокадры нейтрально-го выражения лица пациента сравнивались с видеокадрами,

на которых пациент воспроизводил эмоции по запросу врача и имитировал по предложенным изображениям, — смещение опорных лицевых ориентиров показывало движение лицевой мускулатуры в момент воспроизведения эмоции. Рассчитывались средний показатель, стандартное отклонение, максимальное и минимальное значения и диапазон. Констатировано, что пациенты с БП хуже здоровых людей выражают свои эмоции как самостоятельно, так и в ходе имитации. Пациенты с БП имели более низкие амплитудные показатели при выражении эмоций счастья и печали: уменьшение диапазона движений мышц бровей, глаз и рта, максимальных и минимальных значений [19].

N. Vinokurov и соавт. (2015) предложили методику оценки гипомимии в домашних условиях у пациентов с БП с использованием 3D-системы (видеокамера, датчик PrimeSense Carmine 1.09, Израиль), а также специального программного обеспечения FaceShift (Швейцария). 3D-камера была расположена на расстоянии 50 см от лица испытуемого, на 10 см выше уровня глаз. С использованием шкалы UPDRS гипомимия оценивалась от 0 до 4 баллов. Совершалось 5 сеансов видеозаписи, наиболее значимым из них был последний: пациенту демонстрировался короткометражный фильм в течение одной минуты, при этом его мимику фиксировала камера. В результате проведенного исследования было сделано заключение о снижении выраженности мимики лица при БП [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетические особенности гипомимии до конца не исследованы. Достоверно установлена связь между замедленностью, снижением амплитуды произвольных и непроизвольных движений лицевой мускулатуры и проявлением гипокинезии в туловище и конечностях.

Противоречивые данные получены в отношении влияния дофаминергической терапии на коррекцию гипомимии. В большинстве исследований препараты L-ДОФА уменьшали степень выраженности как глобальной гипокинезии, так и гипомимии, но в части исследований чувствительность гипомимии к противопаркинсоническим препаратам не подтверждена.

Вызывает интерес латерализация симптомов гипокинезии при болезни Паркинсона. В конечностях она четко выражена и представлена гемипаркинсонизмом на ранних стадиях заболевания, в мышцах же лица проявления гемипомимии встречаются редко. Возникновение гипомимии в мышцах нижней части лица также требует объяснения; ведущую гипотезу в настоящее время представляет особенность иннервации верхних и нижних этажей лицевой мускулатуры.

Актуальным является создание универсальных объективных методов исследования мимики с возможностями объективной оценки произвольных и непроизвольных мимических движений, расчетом количественных кинематических параметров.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simon D.K., Tanner C.M., Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin. Geriatr. Med.* 2019; 36(1): 1–12. Epub. 2019; Aug. 24. DOI: 10.1016/j.cger.2019.08.002
2. Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Сухорукова Е.Г., Гусельникова В.В. Иммуногистохимическая характеристика нейронов черного вещества головного мозга человека. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117(4): 50–55. [Korzhevskii D.E., Grigor'ev I.P., Sukhorukova E.G., Gusel'nikova V.V. Immunohistochemical characteristics of the substantia nigra neurons of the human. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni*

S.S. Korsakova. 2017; 117(4): 50–55. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20171174150-55

3. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина.* 2017; 1(102): 45–51. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezni-parkinsona-sovremennye-podhody-k-diagnostike-i-lecheniyu> (дата обращения — 15.03.2021). [Levin O.S., Artemyev D.V., Bril E.V., Kulua T.K. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Practical medicine.* 2017; 1(102): 45–51. (in Russian)]
4. Sánchez-Ferro A., Elshehabi M., Godinho C., Salkovic D., Hobert M.A., Domingos J. et al. New methods for the assessment of Parkinson's

- disease (2005 to 2015): A systematic review. *Mov. Disord.* 2016; 31(9): 1283–92. DOI: 10.1002/mds.26723
5. Lang A.E., Espay A.J. *Disease Modification in Parkinson's Disease: Current Approaches, Challenges, and Future Considerations.* *Mov. Disord.* 2018; 33(5): 660–77. DOI: 10.1002/mds.27360
  6. Ma H.-I., Gunnery S.D., Stevenson M.T., Saint-Hilaire M., Thomas C.A., Tickle-Degnen L. 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
  7. Livingstone S.R., Vezzer E., McGarry L.M., Lang A.E., Russo F.A. Deficits in the Mimicry of Facial Expressions in Parkinson's Disease. *Front. Psychol.* 2016; 7: 780. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00780
  8. Bologna M., Berardelli I., Paparella G., Marsili L., Ricciardi L., Fabbrini G. et al. Altered Kinematics of Facial Emotion Expression and Emotion Recognition Deficits Are Unrelated in Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* 2016; 7: 230. DOI: 10.3389/fneur.2016.00230
  9. Phillips O., D'Abreu A., Friedman J.H., Akbar U. Recognising hemihypomimia as a mimic of 'facial weakness'. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020; 91(12): 1357–8. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323201
  10. Bologna M., Paparella G., Fasano A., Hallett M., Berardelli A. Evolving concepts on bradykinesia. *Brain.* 2020; 143(3): 727–50. DOI: 10.1093/brain/awz344
  11. 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. *Rev. Neurol.* 2018; 66(2): 45–8. URL: <https://www.researchgate.net/publication/322527450> (дата обращения — 15.03.2021).
  12. Marsili L., Agostino R., Bologna M., Belvisi D., Palma A., Fabbrini G. et al. Bradykinesia of posed smiling and voluntary movement of the lower face in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20(4): 370–5. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.013
  13. Zingler V.C., Strupp M., Jahn K., Brandt T. Hemihypomimia in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 2005; 53(2): 92–3. DOI: 10.1159/000085505
  14. Özekmekçi S., Benbir G., Özdoğan F.Y., Ertan S., Kiziltan M.E. Hemihypomimia, a rare persistent sign in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2007; 254(3): 347–50. DOI: 10.1007/s00415-006-0372-z
  15. Kang J., Derva D., Kwon D.-Y., Wallraven C. Voluntary and spontaneous facial mimicry toward other's emotional expression in patients with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0214957. DOI: 10.1371/journal.pone.0214957
  16. Bowers D., Miller K., Bosch W., Gokcay D., Pedraza O., Springer U. et al. Faces of emotion in Parkinson's disease: Micro-expressivity and bradykinesia during voluntary facial expressions. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2006; 12(6): 765–73. DOI: 10.1017/S135561770606111X
  17. Ricciardi L., De Angelis A., Marsili L., Faiman I., Pradhan P., Pereira E.A. et al. Hypomimia in Parkinson's disease: an axial sign responsive to levodopa. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27(12): 2422–9. DOI: 10.1111/ene.14452
  18. Agostino R., Bologna M., Dinapoli L., Gregori B., Fabbrini G., Accornero N. et al. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23(5): 669–75. DOI: 10.1002/mds.21887
  19. Bandini A., Orlandi S., Escalante H.J., Giovannelli F., Cincotta M., Reyes-Garcia C.A. et al. Analysis of facial expressions in parkinson's disease through video-based automatic methods. *J. Neurosci. Methods.* 2017; 281: 7–20. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.02.006
  20. Vinokurov N., Arkadir D., Linetsky E., Bergman H., Weinshall D. Quantifying Hypomimia in Parkinson Patients Using a Depth Camera. In: Serino S., Matic A., Giakoumis D., Lopez G., Cipresso P. (eds). *Pervasive Computing Paradigms for Mental Health: 5th International Conference, MindCare 2015, Milan, Italy. Part of the Communications in Computer and Information Science book series.* Vol. 604. Springer, Cham, Switzerland; 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-32270-4 

Поступила / Received: 18.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 18.02.2021

# Нейро-ортопедические критерии дорсопатии беременных

Е.В. Радзинская<sup>1</sup>, И.В. Дамулин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр А Medclinic; Россия, г. Москва

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** повысить эффективность диагностики и лечения дорсопатии беременных путем внедрения нейро-ортопедического алгоритма обследования.

**Дизайн:** проспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включена 171 беременная: 87 с дорсопатией (основная группа), 84 — без нее (контроль). Критерий включения в обе группы — прогрессирующая одноплодная маточная беременность; критерий включения в основную группу — боль в пределах нижней части спины (БНЧС) или тазового кольца (БТК). Нейро-ортопедическое обследование соответствовало отечественным клиническим рекомендациям.

**Результаты.** Нейро-ортопедическими критериями, дифференцирующими беременных с дорсопатией и без нее, стали меньшие показатели краниосакрального ритма ( $7,37 \pm 1,53$  против  $8,14 \pm 1,46$  цикла/мин,  $p = 0,002$ ); контрнугация крестца (отношение шансов (ОШ) = 2,66); соматические дисфункции (СД) нижней и/или средней трети правой голени, правого колена, Th11 NSRL, правой ключицы, атлanto-окципитального сочленения, клиновидной кости (левая торсия), твердой мозговой оболочки. СД правого тазобедренного сустава и лонного симфиза отнесены к гестационно обусловленным изменениям, не сопряженным с дорсопатией (БНЧС и БТК). Шанс возникновения БНЧС и БТК во время беременности повышен при СД правого крестцово-подвздошного сочленения (ОШ = 13,28; 95%-ный доверительный интервал: 1,69–104,59).

**Заключение.** Остеопатические методики целесообразно использовать при дорсопатии (БНЧС и БТК) беременных. Нейро-ортопедическая дифференциальная диагностика болевого синдрома в области поясницы и тазового кольца снижает риски необоснованной терапии, направленной на пролонгирование беременности.

**Ключевые слова:** дорсалгия, дорсопатия, соматическая дисфункция, беременность, нейро-ортопедическое обследование.

**Вклад авторов:** Радзинская Е.В. — формулировка рабочей гипотезы, выкопировка данных, отбор единиц наблюдения, анализ результатов, статистический анализ, подбор литературы, написание текста; Дамулин И.В. — разработка дизайна, определение цели и задач исследования, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Радзинская Е.В., Дамулин И.В. Нейро-ортопедические критерии дорсопатии беременных. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 43–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-43-48

## Neuro-Orthopedic Criteria of Dorsopathy in Pregnant Women

E.V. Radzinskaya<sup>1</sup>, I.V. Damulin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A Medclinic Medical centre; 102/ 23 Prospect Mira, Moscow, Russian Federation 129626

<sup>2</sup> V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 3 Poteshnaya St., Moscow, Russian Federation 107076

## ABSTRACT

**Study Objective:** To improve the diagnostic and therapeutic efficiency of dorsopathy in pregnant women by introducing a neuro-orthopedic examination algorithm.

**Study Design:** prospective cohort study.

**Materials and Methods.** The study enrolled 171 pregnant women: 87 dorsopathy patients (study group) and 84 healthy women (controls). Inclusion criteria in both groups were progressive single uterine pregnancy, while the inclusion criterion for the study group was lower back pain (LBP) or pelvic ring pain (PRP). Neuro-orthopedic examination complied with the Russian clinical recommendations.

**Study Results.** Neuro-orthopedic criteria to differentiate between pregnant women with or without dorsopathy were lower craniocervical rhythm ( $7.37 \pm 1.53$  vs.  $8.14 \pm 1.46$  cycle/min,  $p = 0.002$ ); sacral counterrotation (odds ratio (OR) = 2.66); somatic dysfunctions (SD) in the lower and/or middle third of the right shank, right knee, Th11 NSRL, right clavicle, atlantooccipital joint, cuneiform bone (left torsion), dura mater. SD in the right hip and pubic symphysis was included into gestation-associated changes which were unrelated to dorsopathy (LBP and PRP). A probability of LBP and PRP during pregnancy is higher in right sacroiliac joint SD (OR = 13.28; 95% CI: 1.69-104.59).

**Conclusion.** It is reasonable to use osteopathic methods in dorsopathy (LBP and PRP) during pregnancy. Neuro-orthopedic differential diagnosis of lower back and pelvic ring pain reduces the risk of unjustified therapy to prolong pregnancy.

**Keywords:** dorsalgia, dorsopathy, somatic dysfunction, pregnancy, neuro-orthopedic examination.

Радзинская Елена Викторовна (автор для переписки) — врач-osteopat медицинского центра А Medclinic. 129626, Россия, г. Москва, пр-т Мира, д. 102, стр. 23. <http://orcid.org/0000-0002-4137-1233>. E-mail: [elenaradzinskaya@gmail.com](mailto:elenaradzinskaya@gmail.com)

Дамулин Игорь Владимирович — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России, филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2614-7850. <http://orcid.org/0000-0003-4826-5537>. E-mail: [damulin\\_igor@mail.ru](mailto:damulin_igor@mail.ru)



**Contributions:** Radzinskaya, E.V. — working hypothesis wording; data extraction; subjects selection; analysis of results; statistical analysis; selection of references; text of the article; Damulin, I.V. — design, objective and purpose of the study, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Radzinskaya E.V., Damulin I.V. Neuro-Orthopedic Criteria of Dorsopathy in Pregnant Women. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 43–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-43-48

## ВВЕДЕНИЕ

Стремительный прогресс современных диагностических и лечебных технологий не искоренил проблему боли [1, 2]. Боль в спине, или дорсалгия, — тому пример. Объединяя ряд болевых синдромов в области спины невисцеральной этиологии, связанных с дегенеративными и/или воспалительными заболеваниями позвоночника и прилегающих к нему мышц [2], термин «дорсалгия» утрачивает конкретику патогенеза, затрудняет диагностический поиск и, соответственно, выбор лечебных подходов.

Дорсопатия беременных, изучаемая во многих научных и клинических исследованиях [3–5], остается нерешенной проблемой мировой медицины. До настоящего времени четко не разграничены физиологические изменения в опорно-двигательном аппарате (ОДА), характерные для беременных, и соматические дисфункции (СД).

Согласно определению, приведенному в клинических рекомендациях по остеопатии, СД — обратимое функциональное нарушение, проявляющееся биомеханическим (нарушением подвижности, податливости и равновесия тканей тела человека), ритмогенным (нарушением выработки, передачи и восприятия эндогенных ритмов) и нейродинамическим (нарушением нервной регуляции) компонентами [6]. Согласно другому определению, СД — это нарушенная или измененная функция взаимосвязанных компонентов соматического остова, скелетных, суставных, миофасциальных и связанных с ними сосудистых, лимфатических и нервных элементов [7].

СД отражает адаптацию организма к различным факторам внешнего и внутреннего воздействия и подразумевает потенциальную обратимость. Аналогичные изменения происходят при беременности. Грань, отделяющая норму от нарушения, пока не очевидна. Причины болей в области поясницы и тазового кольца при беременности, к сожалению, не всегда ясны. Рутинно (и не всегда оправданно) они причисляются к симптомам невынашивания, что влечет за собой назначение лишних лекарственных препаратов.

Вызываемые беременностью изменения, как и СД, могут носить глобальный характер или ограничиваться локальным и региональным уровнями. Несоответствие локализации и клинической симптоматики СД [6] предопределяет равнозначные по вреду риски недо- или переоценки проблемы. До сегодняшнего дня для неврологов и акушеров-гинекологов остается крайне востребованной четкая дифференцировка критериев дорсопатии беременных.

**Цель исследования:** повысить эффективность диагностики и лечения дорсопатии беременных путем внедрения нейро-ортопедического алгоритма обследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное когортное исследование проведено на базе Городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана. Период выполнения: январь 2019 г. — июль 2020 г. В исследование включена 171 беременная: 87 с дорсопатией (основная группа), 84 — без нее (контроль). Критерий включения в обе группы — прогрессирующая одноплод-

ная маточная беременность; критерий включения в основную группу — боль в пределах нижней части спины (БНЧС) или тазового кольца (БТК). Из исследования исключались беременные с иной формой дорсопатии.

Нейро-ортопедическое обследование строго соответствовало отечественным клиническим рекомендациям [6]. Проводилось исследование осанки пациенток, дуг позвоночника, особенностей положения надплечий, стояния остей лопаток, задних верхних остей подвздошных костей, ягодичных складок, разницы длины ног, отклонения различных отделов позвоночника. Оценивался объем активных движений позвоночника: повороты, наклон, прогиб в шейном, грудном и поясничном отделах. Амплитуду подвижности в суставах определяли при активных и пассивных движениях.

Оценивали мышечный тонус и находили триггерные точки паравerteбральных и грушевидных мышц, а также точки над остистыми отростками позвонков, передними и задними верхними подвздошными остями и большими вертелами. Выявлялись активные висцеро-кутаные зоны гипер- или гипестезии, которые часто обнаруживаются у пациентов с висцеральными заболеваниями и соответствуют следующим органам: почки — T10-T12; аппендикс — T8-T9 или L2 справа; яичник — L3; матка — L4.

Выяснялось наличие или отсутствие неврологической симптоматики: патологических рефлексов, симптомов натяжения, изменений температурной, болевой, вибрационной чувствительности.

В дополнение к стандартному нейро-ортопедическому обследованию проводилось остеопатическое исследование, полностью соответствующее отечественным клиническим рекомендациям [6], с акцентом на костно-мышечную систему (давались характеристики боли: времени начала, продолжительности, возможностей купирования, давности возникновения, симптомов, характера; отека, деформации, ограничения подвижности суставов). Производились оценка соматического статуса, осмотр, пальпация и перкуссия по проекции мышц для определения их тонуса/состояния; с целью поиска СД (M99.0 по МКБ-10) выполнялись специфические ортопедические тесты (флексионный тест стоя и сидя, оценка длины конечностей стоя и сидя, тест ригидности суставов нижних и верхних конечностей и пр.), исследовалась частота дыхания, сердцебиения и краниосакрального ритма (КСР) (двухфазное движение костей черепа и крестца, обусловленное взаимодействием между объемом и давлением крови и объемом и давлением спинномозговой жидкости [8, 9]; в норме — 8–14 циклов/мин).

Статистический анализ данных выполняли при помощи программ Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007. Фиксировали число женщин (n); при параметрических данных — среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), при непараметрических данных — медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>); минимальное и максимальное значения.

Значимость различий (p) определяли при нормальности распределения значений показателя и однородности дисперсий по t-критерию Стьюдента, при ненормальности распределения — по U-критерию Манна — Уитни. Оценку различий

частоты исходов в зависимости от воздействия фактора производили на основании критерия  $\chi^2$ , при  $p < 10$  —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Тесноту связи фактора риска с исходом оценивали на основании ОШ и его 95%-го ДИ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Возраст женщин основной и контрольной групп ( $31,52 \pm 8,05$  и  $31,27 \pm 5,42$  года,  $p = 0,74$ ), срок беременности ( $22,64 \pm 8,05$  и  $20,73 \pm 8,17$  нед) были сопоставимы. По другим параметрам исследуемая выборка оказалась однородной лишь отчасти, несмотря на тщательный отбор. Выявлены клинико-анамнестические и репродуктивные характеристики, вносящие значимые различия. Несмотря на нормальные средние

значения в обеих группах, ИМТ у беременных с дорсопатией был выше ( $22,97 \pm 4,28$  кг/м<sup>2</sup> против  $21,53 \pm 2,58$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,009$ ) (рис. 1).

Из данных рисунка 1 следует, что беременных с дорсопатией отличали более молодой возраст мужа/партнера ( $32,64 \pm 3,71$  против  $35,3 \pm 7,41$  года,  $p = 0,007$ ), более длительная суммарная продолжительность приема КОК ( $42,6 \pm 36,13$  против  $5,57 \pm 4,02$  мес,  $p = 0,00002$ ).

Отмечена зависимость между развитием БНЧС и БТК и некоторыми данными репродуктивного анамнеза.

Как видно из рисунка 2, при дорсопатии прошло больше времени после предыдущих родов ( $82,75 \pm 59,85$  и  $33,16 \pm 12,94$  мес,  $p = 0,00002$ ); было больше беременностей

Рис. 1. Клинико-анамнестические характеристики участниц исследования

Fig. 1. Clinical and anamnestic characteristics of study subjects

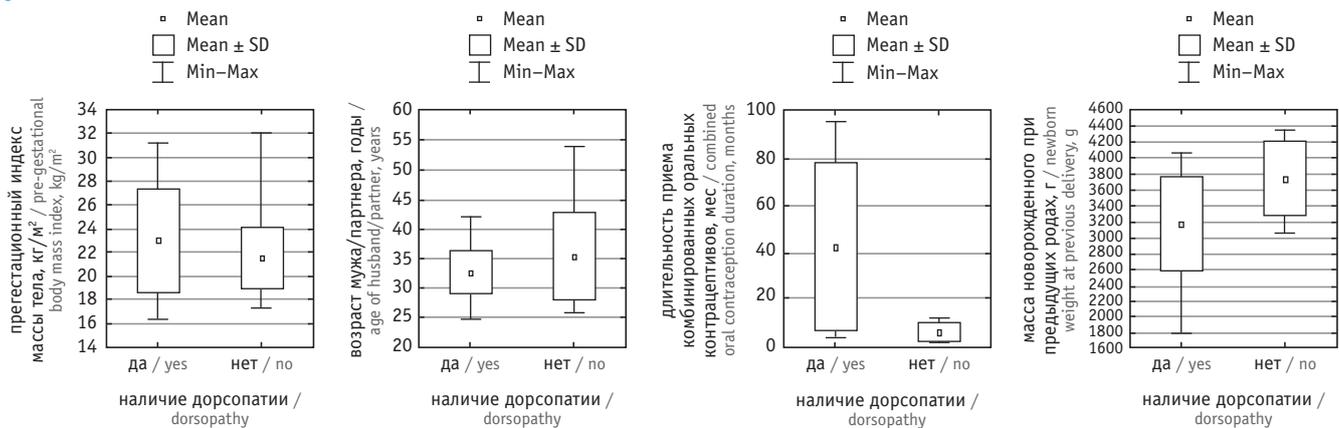
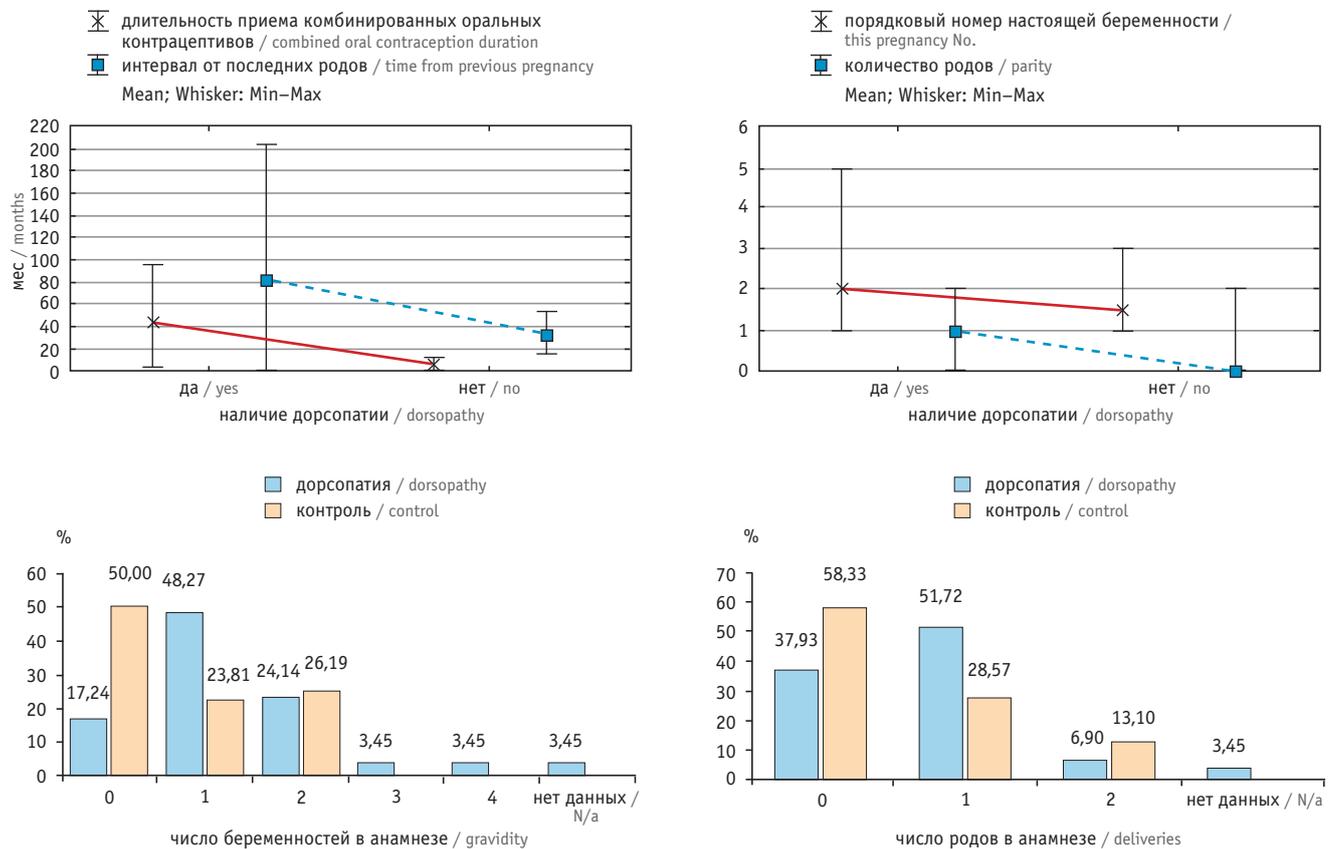


Рис. 2. Репродуктивные характеристики участниц исследования

Fig. 2. Reproductive characteristics of study subjects



в анамнезе (до 4 при дорсопатии (Me = 2, Q25-Q75: 2–3), при ее отсутствии — до 2 (Me = 1,5, Q25-Q75: 1–3),  $p = 0,001$ ), но число родов оказалось сопоставимым (до 2 при дорсопатии (Me = 1, Q25-Q75: 0–1), при ее отсутствии — тоже до 2 (Me = 0, Q25-Q75: 0–1),  $p = 0,12$ ).

Среди женщин, не страдавших болью в пояснице, было больше первобеременных (42 (50%) против 15 (17,24%),  $\chi^2 = 20,64$ ,  $p < 0,001$ ) и первородящих (49 (58,33%) против 33 (37,93%),  $\chi^2 = 7,13$ ,  $p = 0,008$ ). Гестационно обусловленная дорсопатия оказалась сопряжена с репродуктивными событиями: перенесенными ранее беременностью (69 (79,32%) против 42 (50%);  $\chi^2 = 16,12$ ,  $p < 0,001$ ; ОШ = 3,83, 95%-ный ДИ: 1,96–7,51) и родами (51 (58,62%) против 35 (41,67%);  $\chi^2 = 4,91$ ,  $p = 0,03$ ; ОШ = 1,98, 95%-ный ДИ: 1,08–3,64).

Установлен средний срок дебюта обусловленного дорсопатией болевого синдрома —  $22,26 \pm 8,95$  нед. Диапазон же был намного шире — от 5 до 38 нед.

Исследование нейро-ортопедического статуса было оправданным лишь отчасти: у всех обследованных женщин отсутствовала какая-либо неврологическая симптоматика, а именно симптомы натяжения, изменения чувствительности, патологические рефлексы. При исследовании ортопедических особенностей ожидаемо выявлено преобладание поясничного гиперлордоза, объясняемого характерными гестационными изменениями, асимметрия плеч и лопаток. Асимметрия положения подвздошных костей, вопреки распространенным представлениям, отсутствовала. Объем активных движений сохранялся полностью, невзирая на наличие или отсутствие боли в пояснице. Объем пассивных движений был неизменным.

Большая разница в тоне грушевидных мышц у женщин с болью и без нее не зафиксирована, и напротив, тонус паравертебральных мышц имел значимые различия: 71 (81,61%) в основной группе и 40 (47,62%) в группе контроля;  $\chi^2 = 20,21$ ,  $p < 0,001$ ; ОШ = 4,88, 95%-ный ДИ: 2,45–9,74. Определение триггерных точек также можно считать, согласно результатам нашей работы, бесперспективной процедурой, поскольку

они определялись одинаково в обеих группах (45 (51,72%) и 41 (48,81%),  $\chi^2 = 0,15$ ,  $p = 0,82$ ).

Несмотря на большой размах значений, при дорсопатии показатели КСР были значительно меньше:  $7,37 \pm 1,53$  (5–12) против  $8,14 \pm 1,46$  (6–10) цикла/мин,  $p = 0,002$  (рис. 3).

Контрнутация крестца (дорсальное отклонение крестца, которое происходит вокруг поперечной оси, проходящей через тело второго крестцового сегмента [8]), традиционно рассматриваемая как физиологическое изменение биомеханики ОДА при беременности [10], была более присутствующей у беременных с дорсопатией (ОШ = 2,66; 95%-ный ДИ: 1,43–4,94) (табл.).

Рис. 3. Краниосакральный ритм  
Fig. 3. Craniosacral rhythm

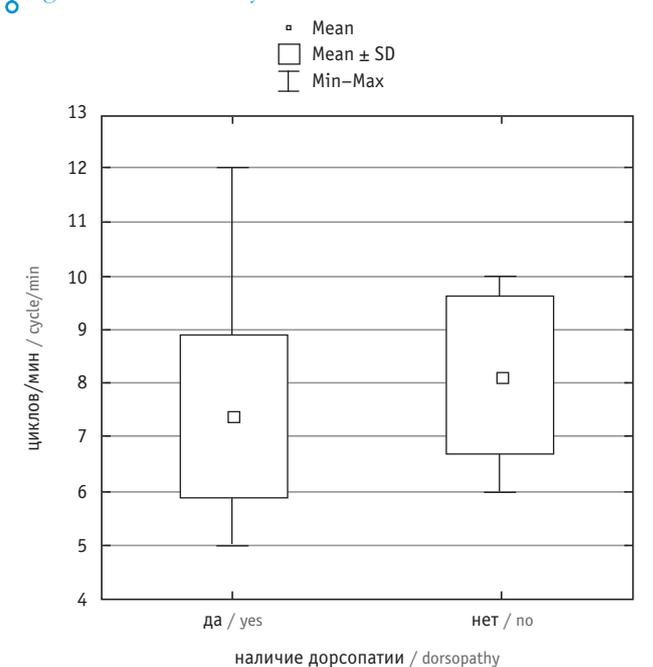


Таблица / Table

Нейро-ортопедические параметры участников исследования, n (%)  
Neuro-orthopedic parameters of study subjects, n (%)

Параметры / Parameter	Основная группа / Main group (n = 87)	Группа контроля / Control group (n = 84)	P
Контрнутация крестца / Sacral counternutation	57 (65,52)	35 (41,67)	$\chi^2 = 9,78$ ; $p = 0,002$
Соматическая дисфункция / Somatic dysfunction	24 (27,59)	47 (55,95)	$\chi^2 = 14,16$ ; $p < 0,001$
Правая голень, нижняя треть / Right tibia, lower third	3 (3,45)	0	$\chi^2 = 1,29$ ; $p = 0,26$
Правая голень, средняя треть / Right tibia, middle third	3 (3,45)	0	$\chi^2 = 1,29$ ; $p = 0,26$
Правая голень, верхняя треть / Right tibia, upper third	9 (10,35)	6 (7,14)	$\chi^2 = 0,55$ ; $p = 0,46$
Левая голень, верхняя треть / Left tibia, upper third	3 (3,45)	5 (5,95)	$\chi^2 = 0,17$ ; $p = 0,68$
Левое бедро, средняя треть / Left hip, middle third	3 (3,45)	6 (7,14)	$\chi^2 = 0,55$ ; $p = 0,46$
Правое колено / Right knee	3 (3,45)	0	$\chi^2 = 1,29$ ; $p = 0,26$
Правый тазобедренный сустав / Right hip	0	6 (7,14)	$\chi^2 = 4,50$ ; $p = 0,03$
Правое крестцово-подвздошное сочленение / Right sacroiliac joint	12 (13,79)	1 (1,19)	$\chi^2 = 7,95$ ; $p = 0,005$
Th11	3 (3,45)	0	$\chi^2 = 1,29$ ; $p = 0,26$
Сердце / Heart	0	7 (8,33)	$\chi^2 = 5,59$ ; $p = 0,02$
Правая ключица / Right clavicle	3 (3,45)	0	$\chi^2 = 1,29$ ; $p = 0,26$

Параметры / Parameter	Основная группа / Main group (n = 87)	Группа контроля / Control group (n = 84)	P
Атлanto-окципитальное сочленение / Atlantooccipital joint	3 (3,45)	0	$\chi^2 = 1,29$ ; p = 0,26
L5-S1	6 (6,90)	10 (11,91)	$\chi^2 = 0,74$ ; p = 0,39
Лонный симфиз / Pubic symphysis	0	6 (7,14)	$\chi^2 = 4,50$ ; p = 0,03
Тазовая диафрагма / Pelvic floor	12 (13,79)	0	$\chi^2 = 10,44$ ; p = 0,002
Грудо-поясничная диафрагма / Respiratory diaphragm	3 (3,45)	5 (5,95)	$\chi^2 = 0,17$ ; p = 0,68
Верхняя апертура грудной клетки / Upper thoracic inlet	0	6 (7,14)	$\chi^2 = 4,50$ ; p = 0,03
Подъязычная кость / Hyoid bone	3 (3,45)	6 (7,14)	$\chi^2 = 0,55$ ; p = 0,46
Затылочная кость / Occipital bone	12 (13,79)	6 (7,14)	$\chi^2 = 1,36$ ; p = 0,24
Клиновидная кость (компрессия) / Sphenoid bone (compression)	3 (3,45)	5 (5,95)	$\chi^2 = 0,17$ ; p = 0,68
Клиновидная кость (левосторонняя торсия) / Sphenoid bone (left torsion)	6 (6,90)	0	$\chi^2 = 4,14$ ; p = 0,04
Твердая мозговая оболочка / Dura mater	9 (10,35)	0	$\chi^2 = 7,22$ ; p = 0,008

Таблица демонстрирует иные нейро-ортопедические критерии у беременных с дорсопатией и без нее, позволяя разграничить изменения, вероятно, обусловленные беременностью (присущие группе контроля) и сопряженные с дорсопатией (в основной группе).

Уникальными маркерами дорсопатии беременных, ограниченной БНЧС и БТК, стали СД нижней и/или средней трети правой голени, правого колена, Th11 (остеопатическое поражение второй степени по Фрайетту [8] — нейтральное положение, правый боковой наклон и левая ротация, NSR<sub>r</sub>), правой ключицы, атлanto-окципитального сочленения (C0-C1), клиновидной кости (левосторонняя торсия<sup>1</sup>), твердой мозговой оболочки (ТМО).

Гестационно обусловленными изменениями, не сопряженными с дорсопатией (БНЧС и БТК), оказались (p < 0,05) СД правого тазобедренного сустава и лонного симфиза.

Повышен шанс возникновения БНЧС и БТК во время беременности при СД правого крестцово-подвздошного сочленения (КПС) (ОШ = 13,28 (95%-ный ДИ: 1,69–104,59)).

Таким образом, представилось возможным обозначить и систематизировать не только клинично-анамнестические, но и нейро-ортопедические критерии у беременных с дорсопатией в области поясницы и тазового пояса.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дорсопатия представляет собой мультидисциплинарную проблему, не имеющую географических, экономических и медико-социальных границ. Сколиоз, спондилолистез, спондилоартрит, миофасциальный синдром, артроз фасеточных суставов, спондилез, межпозвоночные грыжи, диффузный идиопатический гиперостоз скелета, остеопороз, метаболические поражения и др. — вот лишь некоторые состояния, которым присуща боль в пояснице [2]. Беременность — физиологический период жизни женщины, в который ожидаемо может впервые возникнуть дорсопатия (в 25–90% случаев), причем чаще всего боль локализуется в нижней части спины и тазовом кольце [4]. Это определило критерии отбора пациенток для настоящего исследования.

Ключевыми триггерами дорсопатии признаны женские половые гормоны, как натуральные, так и синтетические (КОК, заместительная гормонотерапия и пр.) [11]. Настоящее исследование показало значимость суммарной продолжительности приема КОК (p = 0,00002): при более длительном приеме риск возникновения дорсопатии во время беременности выше.

Во время беременности естественно повышается уровень прогестерона, на фоне чего неизбежно происходят разрушение коллагеновых и эластиновых волокон и, как следствие, изменение/нарушение соединительнотканых структур [12]. Считается, что репродуктивный опыт повышает риски дорсопатии при последующей беременности. Настоящее исследование это подтвердило: значимы более продолжительное время после предыдущих родов (p = 0,00002); перенесенные ранее беременность (ОШ = 3,83) и роды (ОШ = 1,98), число беременностей (p = 0,001), но не количество родов (p = 0,12).

Существует и множество немаловажных прегестационных факторов риска дорсопатии. И если росто-весовые показатели беременных с дорсопатией оказались ожидаемо выше (p = 0,009), то более молодой возраст мужа/партнера (p = 0,007) пациенток с болью в спине подает повод для размышлений, последующего исследования и анализа.

Дифференциальная диагностика БНЧС и БТК при беременности крайне важна, так как возможны диаметрально противоположные лечебные тактики: при угрозе невынашивания — терапия, направленная на пролонгирование беременности, при дорсопатии — соответствующая фармакологическая (весьма ограниченная), физиотерапевтическая, игло-рефлекторная, мануальная терапия.

Диагностика дорсопатии предельно сложна, и не только по причине гестационных ограничений. Физиологическая беременность подразумевает изменение биомеханики ОДА, не исключая, однако, нарушения кровоснабжения нижней части спины и гестационно обусловленных сосудистых изменений. Несмотря на ожидаемость изменений, степень нарушения фасциальных связей между ОДА и внутренними органами непредсказуема, и границы «норма — нарушение» четко

<sup>1</sup> Положение клиновидной кости относительно затылочной, при котором клиновидная кость вращается вокруг сагиттальной оси. Сторона обозначает, какое из больших крыльев клиновидной кости расположено выше (в данном случае левое, поэтому торсия левосторонняя) [8].

не обозначены. Вот почему нейро-ортопедическое обследование представляется крайне востребованным в акушерстве, так как позволяет выявить локализацию и степень выраженности подвижности тканей ОДА, дисфункции позвоночника [13] и другие СД, которые могут стать причиной БНЧС и БТК.

Настоящее исследование отразило спровоцированные беременностью риски глобальных и региональных изменений ОДА, осложненных БНЧС и БТК и без нее, и обозначило нейро-ортопедические критерии дифференциальной диагностики. Гестационной нормой (компенсаторная реакция ОДА на увеличение массы женщины, рост матки, последующее смещение центра тяжести и наклона таза кпереди и шеи вперед, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, разгибания головы и верхней части спины назад, переразгибания коленей, уплощения стоп) оказались СД «акушерской» локализации: правого тазобедренного сустава и лонного симфиза.

Установлена тесная связь ( $p < 0,05$ ) БНЧС и БТК на сроке беременности  $22,26 \pm 8,95$  нед с СД нижней и/или средней трети правой голени, правого колена, Th11 (NSR), правой ключицы, С0-С1, клиновидной кости (левосторонняя торсия),

ТМО. Шанс дорсопатии выше, если выявлена СД правого КПС. Последнее снова демонстрирует отсутствие топографической привязанности нейро-ортопедических нарушений к симптоматике БНЧС или БТК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные сведения дифференцируют прегестационные клинико-анамнестические (ИМТ, возраст мужа/партнера, суммарная продолжительность приема КОК, время после предыдущих родов, наличие в анамнезе беременностей и родов и их число) и нейро-ортопедические (контрнутация крестца, краниосакральный ритм, различные соматические дисфункции) критерии дорсопатии беременных, предполагающие не универсальное лечение, а необходимость персонализированного его выбора (коррекции доминирующей соматической дисфункции). Подчеркнуто, что дифференциальная нейро-ортопедическая диагностика болевого синдрома, обусловленного болью в пределах нижней части спины или тазового кольца, у беременных является мерой предотвращения ятрогении — необоснованной терапии, направленной на пролонгирование беременности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(9995): 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
2. Хитров Н.А. Возрастные аспекты дорсопатий. *Consilium Medicum*. 2015; 17(9): 97–102. [Khitrov N.A. Age aspects of dorsopathies. *Consilium Medicum*. 2015; 17(9): 97–102. (in Russian)]
3. Casagrande D., Gugala Z., Clark S.M. et al. Low back pain and pelvic girdle pain in pregnancy. *Am. Acad. Orthop. Surg.* 2015; 23(9): 539–49. DOI: 10.5435/JAAOS-D-14-00248
4. Беляева Е.В., Лапшина Л.В., Шапошникова Е.В. и др. Опыт ведения беременных с патологией нервной системы в условиях дневного стационара консультативно-диагностического отделения. *Лечащий врач*. 2019; 3: 56–9. [Beliyeva E.V., Lapshina L.V., Shaposhnikova E.V. et al. Experience in management of pregnant women with the pathology of nervous system at the consultation and diagnostic department in a day hospital. *Lechashchii Vrach*. 2019; 3: 56–9. (in Russian)]
5. Bishop A., Holden M.A., Ogollah R.O. et al.; EASE Back Study Team. Current management of pregnancy-related low back pain: a national cross-sectional survey of U.K. physiotherapists. *Physiotherapy*. 2016; 102(1): 78–85. DOI: 10.1016/j.physio.2015.02.003
6. Мохов Д.Е., Белаш В.О., Кузьмина Ю.О. и др., ред. *Остеопатическая диагностика соматических дисфункций. Клинические рекомендации*. СПб.: Невский ракурс; 2015. 90 с. [Mokhov D.E., Belash V.O., Kuzmina Yu.O. et al., eds. *Osteopathic diagnosis of somatic dysfunctions. Clinical recommendations*. SPb.: Nevsky rakurs; 2015. 90 p. (in Russian)]

7. Educational Council on Osteopathic Principles. *Glossary of osteopathic terminology*. Chicago: American Association of Colleges of Osteopathic Medicine; 2002.
8. Парсонс Дж., Мерсер Н. *Остеопатия (модели для диагностики, лечения и практики)*. СПб.: ООО «Меридиан-С»; 2010. 469 с. [Parsons J., Merser N. *Osteopathy (diagnosis, therapy and prevention)*. SPb.: Meridian-S LLC; 2010. 469 p. (in Russian)]
9. Кравченко Т.И., ред. *Остеопатия: учебник для медицинских вузов*. Т. 1. СПб.: СпецЛит; 2018. 335 с. [Kravchenko T.I., ed. *Osteopathy: textbook for medical universities and colleges*. Vol. 1. SPb.: Special Literature; 2018. 335 p. (in Russian)]
10. Kiapour A., Joukar A., Elgafy H. et al. Biomechanics of the sacroiliac joint: anatomy, function, biomechanics, sexual dimorphism, and causes of pain. *Int. J. Spine Surg.* 2020; 14(suppl.1): S3–13. DOI: 10.14444/6077
11. Taylor Y., Preston-Hsu E. Back pain: clinical updates in women's health care primary and preventive care review. *Obstet. Gynecol.* 2019; 134(3): 664. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003423
12. Дженина О.В., Богачев В.Ю., Боданская А.Л. Вульварный и промежностный варикоз у беременных. *Амбулаторная хирургия*. 2019; 1–2: 14–18. [Dzhenina O.V., Bogachev V.Yu., Bodanskaya A.L. Vulvar and perineal varicose veins in pregnant women. *Ambulatory Surgery*. 2019; 1–2: 14–18. (in Russian)]. DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-14-18
13. Егорова И.А., Червоток А.Е., ред. *Остеопатия в разделах. Часть II. Методики остеопатической диагностики и коррекции дисфункций позвоночника, крестца, таза, верхней и нижней конечности: руководство для врачей*. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2010. 200 с. [Egorova I.A., Chervotok A.E., eds. *Osteopathy in sections. Part II. Methods of osteopathic diagnosis and correction of dysfunctions of spine, sacrum, hip, upper and lower limbs: guidelines for medical professionals*. SPb.: Publishing House of St. Petersburg Medical Academy of Further Education; 2010. 200 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 03.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 27.01.2021

# Влияние гармонического звучания на депрессивный эпизод с деперсонализацией в структуре рекуррентного депрессивного расстройства

Е.А. Григорьева, А.Л. Дьяконов

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



## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** попытка расшатать устойчивое патологическое состояние (депрессию с деперсонализацией) гармоническим звуковым воздействием с целью возможного ослабления или устранения и депрессии, и деперсонализации.

**Дизайн:** описательное динамическое клинико-физиологическое исследование.

**Материалы и методы.** Обследован 31 пациент в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст —  $29,3 \pm 1,2$  года) с депрессивным эпизодом в структуре рекуррентного депрессивного расстройства. У всех пациентов регистрировалась фоновая электроэнцефалограмма (ЭЭГ) (16 каналов). В дальнейшем по программе Brainlog проводился спектральный анализ ЭЭГ, в результате которого выделялись экстремумы максимум (превышающие по амплитуде соседние частоты-гармоники) и экстремумы минимум (уступающие по амплитуде соседним частотам-гармоникам). Клиническое состояние пациента оценивалось, согласно субъектным переживаниям, после каждого звучания. Шкала депрессии Гамильтона заполнялась перед первым звучанием и после сеанса (4–6 звучаний). Каждый пациент проходил от 5 до 15 сеансов звукового воздействия.

**Результаты.** Стабильный результат после 15 сеансов гармоничного звучания отсутствовал в 9 (29,03%) случаях. У 5 (16,13%) обследованных после гармонического звукового воздействия наступила полная ремиссия с редукцией деперсонализационных расстройств, которые не возобновлялись в течение 6 месяцев последующего наблюдения. Неполная ремиссия наблюдалась у 17 (54,84%) человек. В течение 6 месяцев катamnестического наблюдения не проходила противорецидивное лечение только одна пациентка с астенической ремиссией. Остальные 16 человек получали противорецидивную терапию. Выход в полную ремиссию с устранением деперсонализации наступил в 4 случаях; в других 10 наблюдениях депрессивная симптоматика приняла флуктуирующий характер. При ухудшении настроения деперсонализация могла появляться, но была менее выраженной. Автономные, не зависящие от колебаний депрессивного настроения, стабильные деперсонализационные расстройства сохранялись только у 2 человек.

**Заключение.** В ответ на воздействие гармоническим звуком в соответствии с экстремумами максимум и минимум с коэффициентом кратности  $2^n$  в 70,97% случаев происходит ослабление или полное устранение депрессии с деперсонализацией. Регистрируемая перестройка амплитудно-частотных колебаний и мощности всех ритмов ЭЭГ способствует расшатыванию устойчивых патологических связей в головном мозге.

**Ключевые слова:** депрессия, деперсонализация, гармонический звук.

**Вклад авторов:** Григорьева Е.А. — разработка концепции исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и утверждение текста рукописи для публикации; Дьяконов А.Л. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Григорьева Е.А., Дьяконов А.Л. Влияние гармонического звучания на депрессивный эпизод с деперсонализацией в структуре рекуррентного депрессивного расстройства. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 49–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-49-54

## Effect of Harmonic Sounds on a Depressive Episode with Depersonalization in Recurrent Depressive Disorder

E.A. Grigorieva, A.L. Dyakonov

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, Russian Federation 150000

## ABSTRACT

**Study Objective:** To attempt to impair steady pathological condition (depression with depersonalization) with harmonic sounds in order to potentially reduce or eliminate both depression and depersonalization.

**Study Design:** descriptive study, clinical and physiological study.

**Materials and Methods.** We examined 31 patients aged 18 to 40 years (mean age:  $29.3 \pm 1.2$  years) with a depressive episode in recurrent depressive disorder. All patients had background electroencephalogram (EEG) (16 channels) recorded. Then, EEGs were subjected to spectral analysis using Brainlog, which identified maximum extremes (with the amplitude exceeding adjacent harmonic frequencies) and minimum extremes (with the amplitude lower than adjacent harmonic frequencies). Clinical condition of patients was assessed following each piece of sounds (using subjective feelings). Hamilton depression scale was filled out before first sounds and after the session (4–6 sound pieces). Each patient had 5 to 15 sound exposure sessions.

Дьяконов Алексей Львович — к. м. н., доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, Революционная ул., д. 5. E-mail: ald.68@mail.ru

Григорьева Елена Алексеевна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, Революционная ул., д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 8294-4308. E-mail: prof.grigorieva@mail.ru



**Study Results.** A stable result after 15 sessions of harmonic sounds was absent in 9 (29.03%) cases. 5 (16.13%) subjects had complete remission with depersonalization reduction after harmonic sound exposure, that did not recur during 6-month follow-up. Partial remission was recorded in 17 (54.84%) individuals. During the 6-month follow-up, only one patient with asthenic remission did not have any anti-relapse treatment. The other 16 subjects had anti-relapse treatment. Complete remission with elimination of depersonalization was recorded in 4 cases; 10 other observations demonstrated fluctuating depressive symptoms. Bad mood could cause depersonalization, but it was less marked. Stable depersonalization disorders, independent of depressed mood, persisted only in 2 individuals.

**Conclusion.** Exposure to harmonic sounds in accordance with minimum and maximum extremes (repetition factor 2<sup>n</sup>) results in reduction or complete disappearance of depression with depersonalization in 70.97% of cases. The recorded reorganisation of amplitude-frequency fluctuations and all EEG rhythm intensity facilitate impairment of stable pathological associations in brain.

**Keywords:** depression, depersonalization, harmonic sound.

**Contributions:** Grigorieva, E.A. — study concept; data collection, analysis and interpretation; text of the article and approval of article for publication; Dyakonov, A.L. — data collection, analysis and interpretation; manuscript preparation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Grigorieva E.A., Dyakonov A.L. Effect of Harmonic Sounds on a Depressive Episode with Depersonalization in Recurrent Depressive Disorder. *Doctor.Ru.* 2021; 20(5): 49–54. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-49-54

## ВВЕДЕНИЕ

Деперсонализационное расстройство, не обладая строгой нозологической специфичностью, является частым феноменом в структуре депрессии [1–5]. Синдром деперсонализации-дереализации — один из самых трудных для терапии, он обуславливает резистентность к антидепрессантам и другим психофармакологическим препаратам [6, 7]. Редукция психопатологических расстройств с деперсонализацией в структуре депрессии происходит у 33,3% больных в случае непрерывного и длительного лечения [8]. По результатам исследования [9], у 80% пациентов с депрессией и деперсонализацией была резистентность к монотерапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), у 100% — к амитриптилину. Близкие результаты получены в работе [10]: эффективность серотонинергических антидепрессантов при депрессии без деперсонализации составляет более 70%, а при депрессии, осложненной деперсонализацией, не превышает 30%.

В целом можно утверждать [11, 12], что стандартизированные методы лечения синдрома деперсонализации-дереализации до настоящего времени не разработаны.

**Цель настоящего исследования:** попытка расшатать устойчивое патологическое состояние (депрессию с деперсонализацией) гармоническим звуковым воздействием с целью возможного ослабления или устранения депрессии, и деперсонализации.

Это новое направление в виде комплексной обратной связи от биопотенциалов мозга на коррекцию устойчивого патологического состояния гармоническим звучанием, те есть это технология нейроинтерфейсов, включая интерфейс «мозг — компьютер — нейробиоуправление». По мнению авторов работы [13], она может служить новым методом в лечении психических, а также неврологических расстройств [14, 15].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 31 пациент в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст — 29,3 ± 1,2 года) с депрессивным эпизодом в структуре рекуррентного депрессивного расстройства. Давность последнего нелеченого эпизода — 1–2 недели. Клиническая оценка больных дополнялась оценкой по Шкале депрессии Гамильтона (17 пунктов).

У всех пациентов регистрировалась фоновая ЭЭГ (16 каналов, согласно международному стандарту). В дальнейшем по программе Brainlog проводился спектральный анализ ЭЭГ, в результате которого выделялись экстремумы максимум (превышающие по амплитуде соседние частоты-гар-

моники) и экстремумы минимум (уступающие по амплитуде соседним частотам-гармоникам).

Для каждого пациента характерен свой спектр фоновой ЭЭГ, свои экстремумы в данный момент времени. В связи с этим гармонический звук был индивидуален, имел свой диапазон в соответствии с экстремумами максимум и минимум.

При воздействии звуком с частотой, равной частоте экстремума максимума, возникает синхронизация биопотенциалов мозга, при воздействии звуком с частотой, равной по частоте экстремуму минимуму, — десинхронизация. Кроме того, синхронизация/десинхронизация имела место и при воздействии звуком с частотой, кратно отличающейся от частоты соответствующего экстремума при коэффициенте кратности  $k = 2^n$ . Кратность гармонического звука использовалась в диапазоне от 200 до 1500 Гц.

Звук подавался бинаурально со стандартной для всех больных громкостью и продолжительностью (1 мин). Количество звучаний за один сеанс — от 4 до 6. ЭЭГ записывалась до гармонического звучания (фон), во время и после звучания.

Естественно, во время и после звучания ЭЭГ перестраивалась; как следствие, изменялись частота экстремумов и частота подавляемого звука. Перерыв между звучаниями — 2–3 минуты.

Клиническое состояние пациента оценивалось, согласно субъективным переживаниям, после каждого звучания. Шкала депрессии Гамильтона заполнялась перед первым звучанием и после сеанса (4–6 звучаний). Каждый пациент проходил от 5 до 15 сеансов звукового воздействия. Как правило, повторные сеансы осуществлялись в течение 1–5 суток после возврата депрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень депрессии в момент первого обследования: тяжелый (в среднем 27,3 балла) без психотических симптомов — 17 (54,84%) человек, умеренный с соматическими симптомами (в среднем 23,8 балла) — 14 (45,16%). Показатель в целом по группе — 25,5 балла. Доминирующий тоскливый аффект определялся у 12 (38,71%) больных, тосливо-тревожный — у 3 (9,68%); 16 пациентов (51,61%) затруднялись выделить доминирующий аффект.

Возраст начала болезни — 22 ± 2,04 года, стаж заболевания — 4 ± 2,01 года. Количество депрессивных эпизодов — 3 ± 1,96. Затяжные эпизоды за период болезни (до настоящего исследования) выявлены у 7 (22,58%) участников, из них у 2 (6,45%) было два затяжных повторных эпизода.

Продолжительность ремиссии, предшествующей изучаемому эпизоду, — 8,74 ± 0,09 месяца. Типы последней неполной

ремиссии: гипотимическая ( $n = 18$ ; 58,07%), астеническая ( $n = 7$ ; 22,58%), психопатоподобная ( $n = 2$ ; 6,45%), апатическая ( $n = 2$ ; 6,45%). Только у 2 (6,45%) пациентов наблюдалась полная ремиссия. В 14 (45,16%) случаях появление деперсонализации в структуре рекуррентной депрессии констатировано впервые.

Изолированная аутопсихическая деперсонализация выявлена у 10 (32,26%) больных, она характеризовалась разными сочетаниями чувства измененности, чуждости своего «Я» — 7 (22,58%), расщеплением «Я» — 1 (3,23%), чувством болезненно переживаемого бесчувствия — 8 (25,81%), отчуждением представлений — 2 (6,45%), мыслей и памяти — 1 (3,23%). Сочетание аутопсихической деперсонализации в виде измененности собственного «Я» и чувства болезненно переживаемого бесчувствия с гипопатической дереализацией наблюдалось у 5 (16,13%) пациентов. Аутопсихическая деперсонализация в сочетании с соматопсихической была у 4 (12,9%) человек: в виде неопределенной измененности своего тела — у 2 (6,45%), тела и головы — у 1 (3,23%), в виде неопределенной измененности своего тела и конкретного, четко определяемого изменения головы — у 1 (3,23%) (разбухает, исчезает).

Сочетание гипопатической дереализации (неестественное, чуждое восприятие окружающего, как через туман) и соматопсихической деперсонализации (отсутствие чувства сна) зафиксировано у 2 (6,45%) обследованных. У остальных 10 (32,26%) пациентов выявлены все три вида деперсонализационных расстройств в различных сочетаниях: чувство болезненно переживаемого бесчувствия — 7 (22,58%) или полная, остро прорезиваемая «потеря» чувств («осталась одна бездушная оболочка») — 1 (3,23%); чувство измененности «Я» — 2 (6,45%), чуждость при восприятии окружающего мира — 10 (32,26%), отчуждение витальных чувств — 10 (32,26%), в виде отсутствия чувства сна — 10 (32,26%), чувства голода, жажды, насыщения — 3 (9,68%), чувства завершенности при мочеиспускании, дефекации — 3 (9,68%).

В целом по группе, как и с учетом подгрупп (тяжелые и умеренные депрессии), ослабление депрессии после сеансов гармоничного звучания наступало на срок от 10–30 минут до 1–2 недель (если не происходил полный выход из депрессии). Улучшение отмечали сами пациенты, и оно подтверждено опросом по Шкале депрессии Гамильтона. Количество проведенных сеансов в целом по группе и по подгруппам — в среднем 10. Катамнез — 6 месяцев после последнего звучания.

Стабильный результат после 15 сеансов гармоничного звучания отсутствовал в 9 (29,03%) случаях (5 тяжелых, 4 умеренные депрессии). Ослабление депрессии параллельно с ослаблением некоторых видов деперсонализации (чувства измененности своего «Я», дереализации) продолжалось максимум 5–8 дней, а в последующем депрессия возвращалась примерно на тот же уровень, что субъективно больными воспринималось более тяжело.

Четверо пациентов даже в период некоторого уменьшения депрессии не отмечали ослабления деперсонализации.

В дальнейшем всем больным были назначены антидепрессанты группы СИОЗС. В течение последующих 6 месяцев у 2 пациентов депрессия приняла затяжной характер с переходом из тяжелой в умеренную с формированием апатического аффекта. Явления деперсонализации сохранялись, но стали менее переживаемыми.

В 7 наблюдениях (3 тяжелых, 4 умеренные депрессии) наступила ремиссия, которая была идентична предыдущей (гипотимическая — 3, апатическая — 2, астеническая — 2).

У 5 (16,13%) обследованных после гармонического звукового воздействия наступила полная ремиссия (3 тяжелые, 2 умеренные депрессии) с редукцией деперсонализационных расстройств, которые не возобновлялись в течение 6 месяцев последующего наблюдения (у 2 при отказе от лечения, у 3 при приеме противорецидивных доз СИОЗС).

Неполная ремиссия наблюдалась у 17 (54,84%) человек (9 тяжелых, 8 умеренных депрессий). Типы ремиссии: гипотимическая — 9 (52,94%; 5 тяжелых, 4 умеренные); апатическая — 4 (23,53%; 3 тяжелые, 1 умеренная депрессия); астеническая — 3 (17,65%; 1 тяжелая, 2 умеренные), психопатоподобная — 1 (5,88%; умеренная). Типы ремиссий чаще всего дублировали те, что определялись перед эпизодом первого обследования. Исключение: увеличилось количество апатических ремиссий за счет ранее регистрируемых астенических (4 случая против 2); у одной пациентки после звукового воздействия зарегистрирован психопатоподобный тип ремиссии (до звука — интермиссия).

Данные о динамике деперсонализации при ремиссиях в ответ на гармоничное звучание неоднозначны. В случаях выхода в гипотимическую ремиссию в 3 наблюдениях и в 1 случае при выходе в астеническую она принимала автономный от депрессии характер, несколько тускнея; у 7 больных исчезла полностью (3 — гипотимическая ремиссия, 4 — апатическая), у 6 ослабевала (3 — гипотимическая, 2 — астеническая, 1 — психопатоподобная). Переход в бредовую деперсонализацию в наших наблюдениях не зарегистрирован.

В течение 6 месяцев катамнестического наблюдения не проходила противорецидивное лечение только одна пациентка с астенической ремиссией. Остальные 16 человек получали противорецидивную терапию.

Выход в полную ремиссию с устранением деперсонализации наступил в 4 случаях; в других 10 наблюдениях деперсонализационная симптоматика приняла флуктуирующий характер, обостряясь при малейших жизненных трудностях (в основном аутопсихическая деперсонализация). При ухудшении настроения деперсонализация могла появляться, но была менее выраженной.

Автономные, не зависящие от колебаний депрессивного настроения, стабильные деперсонализационные расстройства сохранялись только у двух человек.

Воздействие гармоническим звуком в соответствии с частотами, кратными экстремумам, в том числе с коэффициентом кратности 2<sup>n</sup>, вызывает смещение амплитудно-частотного спектра дельта-волн ЭЭГ на шаг 0,5–1 Гц влево. В ответ на звук появилась двугорбость тета-ритма, но исчезла двугорбость альфа-ритма с максимальной амплитудой на 8,5 Гц. Во время гармонического звучания выявлено в основном небольшое уменьшение амплитуды бета-ритма с шагом от 0,5 до 2 Гц.

При сравнении отмечено более значительное снижение амплитуды на 26,5 Гц и повышение амплитуды в ответ на звук высокочастотного бета (28,5 Гц) с резким снижением до 32 Гц.

В целом во время звукового воздействия происходит перестройка биоэлектрической активности мозга по всем регистрируемым ритмам. После звукового воздействия на ЭЭГ, как и во время звучания, максимальная амплитуда дельта-ритма сохраняется на частоте 1 Гц с постепенным снижением до частоты тета-ритма 4 Гц. Амплитуда тета-ритма увеличивается ступенчато до частоты 6,5 Гц с падением на 7 Гц. Вновь, как и в фоне, появляется двугорбый альфа-ритм с повышением амплитуды (но более низкой, чем в фоне) на те же частоты 8 и 10 Гц. Уменьшение амплитуды на частоты 11,5 Гц до 13,5 Гц дублировало фоновую запись, но на более низком амплитудном уровне.

Амплитуда бета-ритма, как и в фоне, колебалась с небольшим размахом и была несколько ниже, чем в фоне, или дублировала фон. Кроме того, после звучания установилось амплитудное плато на частотах 18–20 Гц.

Следовательно, в ответ на гармоническое звучание у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, депрессивным эпизодом с деперсонализацией происходит значительная перестройка амплитудно-частотных показателей биопотенциалов мозга, которая, по всей вероятности, способна расшатывать устойчивые патологические связи между нейронами различных областей мозга, способствуя ослаблению или устранению депрессии.

Общая мощность ритмов ЭЭГ у больных депрессивными расстройствами с деперсонализацией во время звукового воздействия значимо падает ( $p < 0,01$ ), окончательно не восстанавливаясь до исходной после гармоничного звучания ( $p < 0,1$ ). При этом мощность дельта-ритма практически не изменяется, тета- — незначительно увеличивается при звучании ( $p < 0,1$ ), восстанавливается, не доходя до исходной, после звука. Такова же динамика мощности альфа- и высокочастотного бета-ритма. Мощность низкочастотного бета-ритма, снизившись в ответ на звучание, после звучания не восстанавливается.

Если брать во внимание максимальную мощность отдельных частот, то у дельта- (3 Гц) и тета-ритма (7 Гц до звука и 7,5 Гц во время и после звука) она находится на частотах, пограничных к переходу на другой спектр выделяемых ритмов. У альфа-ритма максимальная мощность во время гармонического звучания — на частоте 8,5 Гц, в то время как до звучания и после него — на 10 Гц. Максимальная мощность низкочастотного бета-ритма немного возрастает и приходится на частоту 21 Гц (до звука и во время звука — 19,5 Гц). Максимальная мощность высокочастотного бета-ритма непостоянна: возрастая во время звука (с 26 Гц до 28,5 Гц), после него она немного опускается (до 25,5 Гц).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гармоническое звучание использовано не случайно. Депрессия — устойчивое патологическое состояние со своей системой связей между различными областями мозга. Звуковые сигналы вызывали перестройку активности связей не только в высших областях слуховой коры, в первичном слуховом поле, но и в других областях мозга. Были задействованы все регистрируемые частоты биопотенциалов мозга, а изменения зависели и от частоты подаваемого звука. Это согласуется с результатами исследований [16–18].

В нашей работе не затрагивался сложный и неоднозначный вопрос о различных ролях правого и левого полушарий в восприятии слуховой информации, о вовлечении того или иного полушария в депрессивный процесс.

Системно-динамическая локализация функций предусматривает, что в осуществлении любой функции участвует системная организация нейронов всего мозга, которая далеко не всегда носит стабильный характер и крайне индивидуальна [19–21].

Большое значение придается также и мощности ритмов. В нашем исследовании мощность альфа-ритма по сравнению с исходной падала в ответ на звук и полностью не восстанавливалась после звучания. Возникает закономерный вопрос: возможно, падение мощности осуществляется за счет других (не 10–12 Гц) диапазонов альфа-ритма? В связи с этим проанализирована максимальная и минимальная мощность отдельных частот ритма. Выявлено, что, действительно, мак-

симальная мощность приходилась на частоту 10 Гц до звучания и после звучания (полностью не восстанавливаясь); во время звука максимальная мощность определена на частоте 8,5 Гц, и она не достигала мощности альфа-ритма частотой 10 Гц до звука и после звука.

По всей вероятности, при ослаблении депрессии гармоническим звучанием задействованы и другие механизмы, и только мощностью альфа-ритма их не объяснишь. Формирования «альфа-состояния» не происходит.

В работе [22] подчеркивается, что мощность альфа-, тета-ритма на внешние стимулы (звук) реагирует реципрокно: мощность альфа-ритма снижается, тета-ритма — увеличивается. В данной работе реципрокность выдержана только во время гармонического звучания: мощность тета-ритма по сравнению с фоном увеличивалась, а мощность альфа-ритма падала.

Увеличение мощности тета-ритма, возможно, соотносится с нарушением деятельности корковых структур и разобщением корково-подкорковых взаимодействий [23, 24]. Во время звучания в нашем исследовании, вероятно, повышение мощности тета-ритма необходимо для расшатывания устойчивого патологического состояния.

Указанные в нашей работе изменения мощности альфа- и тета-ритма не свидетельствуют об их специфичности в процессе ослабления депрессии. Они могут отражать не только эмоциональный фон, но и глубину мотивации, внимания [25, 26], быть коррелятом ориентировочной реакции, признаком готовности к выполнению деятельности, отражением рабочего напряжения, кодирования в памяти новой информации и ее последующего воспроизведения [27, 28], наблюдаться у пациентов на разных стадиях нервно-психической патологии, с острыми психозами [29]. Увеличение мощности тета-ритма во время звучания по сравнению с фоном, согласно данным авторов [29], можно рассматривать как маркер избыточной эмоционально-вегетативной активации, обусловленной недостаточностью таламо-кортикальных синхронизирующих систем, избыточным влиянием ретикулярной формации на кору, реализующимся по экстраталамическим ретикуло-кортикальным и септогипокампульным путям активации. Ряд других авторов [30, 31] также связывали увеличение мощности тета-ритма с реакцией активации в коре.

В ответ на гармоническое звучание снижается мощность бета1- и бета2-ритмов, несколько повышаясь, не доходя до фона, после гармоник. Согласно результатам исследований [32, 33], уменьшение мощности этих ритмов по сравнению с таковой до терапии может характеризовать ослабление депрессии в момент звучания, причем депрессия не возвращается на прежний уровень после звука.

Естественно, это не единственные механизмы, способствующие ослаблению депрессии. Системная организация нейронов всего мозга обеспечивается структурно-функциональной организацией звеньев различной степени жесткости [34]. Жесткое звено характеризует относительно постоянное вовлечение нейронов в обеспечение текущей деятельности. Чем сложнее деятельность, тем меньше жестких звеньев вовлекается.

В работах [35–37] подчеркивается, что при применении математических приемов (в том числе факторного анализа) не удалось выделить жесткое звено ЭЭГ-характеристик у больных депрессиями, хотя оно хорошо выделяется при анализе клинических симптомов депрессивных расстройств. «Ансамбли ЭЭГ-характеристик», созвучно с «рабочими конструкциями мозга», «нейрогенными ансамблями» [38], были выделены и в нашей работе, но они крайне непостоянны.

Эти данные созвучны с идеей о скрытых звеньях мозговых систем, которые в настоящее время недоступны для исследователей [39]. наших знаний о психической энергии явно не хватает. Возможно, жесткое звено сосредоточено на другом энергетическом уровне. Кроме того, не исключено (на уровне наших знаний), что характер участия жесткого или гибкого звена в работе системы меняется (жесткое звено утрачивает жесткость, гибкое приобретает ее) не только в связи с разными видами психической деятельности, но и на разных ее этапах [40]. Гигантская разница в частотах, регистрируемых в настоящее время с мозга, и в сверхчастотных волновых процессах является камнем преткновения [41].

Выдающийся физик Ричард Фейнман утверждал: «Природа плетет узоры только длинными нитями, поэтому всякий, даже самый маленький, образчик может открыть нам глаза на строение целого» [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ответ на воздействие гармоническим звуком в соответствии с экстремумами максимум и минимум с коэффициентом кратности  $2^n$  происходит ослабление депрессии с деперсонализацией или полный выход из нее (в структуре рекуррентного депрессивного расстройства) в 70,97% случаев.

Ослабление и устранение депрессии сопровождается в основном уменьшением или устранением деперсонализационных переживаний, но не всегда. В ряде случаев деперсо-

нализация (в основном при выходе в ремиссию) принимает автономный характер. Переход в бредовую деперсонализацию не зарегистрирован.

Данные катamnестического исследования свидетельствовали: при возникновении рецидива депрессии деперсонализация не возобновлялась или принимала флукутирующий характер — обострялась вместе с ухудшением настроения, но была менее выраженной. В единичных случаях деперсонализация сохраняла автономный характер и не зависела от настроения.

При отсутствии эффекта от терапии гармоническим звуком при катamnестическом исследовании депрессия могла принимать затяжное течение с усилением апатического аффекта и сохранением деперсонализации на менее переживаемом уровне. В случаях полного выхода из ремиссии в катamnезе эпизоды депрессии и деперсонализации не возобновлялись.

Установлено, что воздействие звуковыми гармониками на пациента с депрессивным эпизодом, в структуре которого имела место деперсонализация, приводит к значительной перестройке биоэлектрической активности мозга по всем регистрируемым ритмам. Это касается как отдельных амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ, так и мощности ритмов, которые изменяются по сравнению с фоном, во время и после звука, способствуя расшатыванию устойчивых патологических связей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дубницкая Э.Б., Смуглевич А.Б. Непсихотическая аффективная патология и расстройства аффективного спектра. В кн.: Тиганов А.С., ред. Психиатрия. Научно-практический справочник. М.: МИА; 2016: 328–49. [Dubnitskaya E.B., Smulevich A.B. Non-psychotic affective pathology and affective disorders. In: Tiganov A.S., ed. *Psychiatry. Academic and research guide*. М.: МИА; 2016: 328–49. (in Russian)]
2. Краснов В.Н. Рекуррентное депрессивное расстройство. В кн.: Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г., ред. Национальное руководство. Психиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 333–44. [Krasnov V.N. Recurrent depressive disorder. In: Alexandrovskiy Yu.A., Neznanov N.G., eds. *National guidance. Psychiatry*. М.: GEOTAR-Media; 2018: 333–44. (in Russian)]
3. Тиганов А.С. Основные психопатологические синдромы. В кн.: Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г., ред. Национальное руководство. Психиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 186–208. [Tiganov A.S. Main psychopathologic syndromes. In: Alexandrovskiy Yu.A., Neznanov N.G., eds. *National guidance. Psychiatry*. М.: GEOTAR-Media; 2018: 186–208. (in Russian)]
4. Хритинин Д.Н. Лекции по психиатрии. М.: БИНО-МЕМ; 2017. 251 с. [Khrutin D.N. *Lectures in psychiatry*. М.: BINO-MEM; 2017. 251 p. (in Russian)]
5. Шамрей В.К., Марченко А.А. Психиатрия. Учебник для медицинских вузов. СПб.; 2019. 381 с. [Shamrey V.K., Marchenko A.A. *Psychiatry. Textbook for medical universities and colleges*. Spb.; 2019. 381 p. (in Russian)]
6. Вовин Р.Я., Аксенова М.О. Затяжные депрессивные состояния. М.: Медицина; 1982. 187 с. [Vovin R.Ya., Aksenova M.O. *Long-lasting depressions*. М.: Medicine; 1982. 187 p. (in Russian)]
7. Макаров И.В. Деперсонализация: развитие учения, клинические и возрастные аспекты. В кн.: Инновационные подходы к диагностике и лечению психических расстройств. СПб.; 2018: 32–40. [Makarov I.V. *Depersonalization: evolution, clinical and age-related aspects*. In: *Innovative approaches to diagnosis and therapy of mental disorders*. Spb.; 2018: 32–40. (in Russian)]
8. Мосолов С.Н. Клинические применения современных антидепрессантов. СПб.: МИА; 1995: 568. [Mosolov S.N. *Clinical application of innovative antidepressants*. Spb.: MIA; 1995: 568. (in Russian)]
9. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтические резистентные депрессии. СПб.: Береста; 2012. 444 с. [Mazo G.E., Neznanov N.G.

*Therapeutic resistant depressions*. Spb.; Beresta; 2012. 444 p. (in Russian)]

10. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. Л.: Медицина; 1981. 207 с. [Nuller Yu.L. *Depression and depersonalization*. L.: Medicine; 1981. 207 p. (in Russian)]
11. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Велаксин в капсулах: представление новой пролонгированной формы и обзор новейших данных об эффективности и безопасности. Часть 2. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20(1): 36–43. [Bekker R.A., Bykov Yu.V. *Velaxin® in capsules: a presentation of a new prolonged release form and a review of the latest data on the efficacy and tolerability of venlafaxine*. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2018; 20(1): 36–43. (in Russian)]
12. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. М.; 2013. 373 с. [Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Depression and resistivity*. М.; 2013. 373 p. (in Russian)]
13. Costa E Silva J.A., Steffen R.E. The future of psychiatry: brain devices. *Metabolism*. 2017; 69S: S8–12. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.010
14. Боброва Е.В., Решетникова В.В., Фролов А.А. и др. Воображения движений нижних конечностей для управления системами «интерфейс мозг–компьютер». Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2019; 69(5): 529–40. [Bobrova E.V., Reshetnikova V.V., Frolov A.A. et al. *Motor imagery of lower limbs movements to control brain–computer interface*. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2019; 69(5): 529–40. (in Russian)]. DOI: 10.1134/S0044467719050034
15. Левицкая О.С., Лебедев М.А. Интерфейс мозг–компьютер: будущее в настоящем. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2016; 2: 4–15. [Levitskaya O.S., Lebedev M.A. *Brain–computer interface: the future in the present*. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2016; 2: 4–15. (in Russian)]
16. Шкловский В.М., Варламов С.А., Петрушевский А.Г. и др. ФМРТ-корреляты категоризации речевой и неречевой природы в слуховой коре. Физиология человека. 2019; 45(6): 5–15. [Shklovskiy V.M., Varlamov S.A., Petrushevskiy A.G. et al. *Speech and non-speech sound categorization in auditory cortex: fMRI correlates*. *Human Physiology*. 2019; 45(6): 5–15. (in Russian)]. DOI: 10.1134/S0131164619060122
17. Polley D.B., Read H.L., Strorace D.A. et al. *Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in the albino*

- rat. *J. Neurophysiol.* 2007; 97(5): 3621–38. DOI: 10.1152/jn.01298.2006
18. Yuan G., Liu G., Wei D. et al. Functional connectivity corresponding to the tonotopic differentiation of the human auditory cortex. *Hum. Brain Mapp.* 2018; 39(5): 2224–34. DOI: 10.1002/hbm.24001
  19. Вайтулевич С.Ф., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б. и др. Функциональная межполушарная асимметрия мозга человека и слуховая функция. *Физиология человека.* 2019; 45(2): 103–14. [Vaitulevich S.F., Petropavlovskaya E.A., Shestopalova L.B. et al. Functional interhemispheric asymmetry of human brain and audition. *Human Physiology.* 2019; 45(2): 103–14. (in Russian)]. DOI: 10.1134/S0131164619020127
  20. Шмуклер А.Б. Биомаркеры шизофрении. В сб.: Костюк Г.П., ред. *Психическое здоровье, социальные, клинико-организационные и научные аспекты.* М.; 2017: 167–74. [Shkumler A.B. Schizophrenia biomarkers. In: Kostyuk G.P., ed. *Mental health, social, clinical-organisational, and academic aspects.* М.; 2017: 167–74. (in Russian)]
  21. Salone A.D., Geacinto A., Lai C. et al. The interface between neuroscience and neuro-psychoanalysis: focus on brain connectivity. *Fron. Hum. Neurosci.* 2016; 10: 20. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00020.
  22. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillation reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res.* 1999; 29(2–3): 169–95. DOI: 10.1016/S0165-0173(98)00056-3
  23. Тарасова И.В., Акбиров Р.М., Тарасов Р.С. и др. Изменения показателей электрической активности головного мозга у пациентов, перенесших одномоментное коронарное шунтирование и каротидную эндартерэктомию. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(7): 41–7. [Tarasova I.V., Akbirov R.M., Tarasov R.S. et al. Electric brain activity in patients with simultaneous coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019; 119(7): 41–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911907141
  24. Gartner M., Grimm S., Bajbouj M. Frontal midline theta oscillation during mental arithmetic: effects of stress. *Front. Behav. Neurosci.* 2015; 9: 96. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00096
  25. Иванитский А.М. Распознавание типа решаемых в уме задач по нескольким секундам ЭЭГ с помощью обучаемого классификатора. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 1997; 4: 743–7. [Ivanitskiy A.M. Recognition of mental challenge types using several seconds of EEG recording and a trained classifier. *Higher Nervous Function Journal named after I.P. Pavlov.* 1997; 4: 743–7. (in Russian)]
  26. Sauseng P., Griesmayr B., Freunberger R. et al. Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 34(7): 1015–19. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.006
  27. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Наука; 1968. 547 с. [Anokhin P.K. *Acquired reflex biology and neurophysiology.* М.: Наука; 1968. 547 p. (in Russian)]
  28. Krause C.M., Viemerö V., Rosenquist A. et al. Relative electroencephalographic desynchronization and synchronization in humans to emotional film content: an analysis of the 4–6, 6–8, and 8–10 Hz frequency band. *Neurosci. Lett.* 2000; 286(1): 9–12. DOI: 10.1016/S0304-3940(00)01092-2
  29. Неробоккова Л.Н., Авакян Г.Г., Воронина Т.А. и др. Клиническая электроэнцефалография, фармакоэнцефалография. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 280 с. [Nerobokova L.N., Avakyan G.G., Voronina T.A. et al. *Clinical electroencephalography, pharmacoelectroencephalography.* М.: GEOTAR-Media; 2020. 280 p. (in Russian)]
  30. Галкин С.А., Пешковская А.Г., Симуткин Г.Г. и др. Нарушения функции пространственной рабочей памяти при депрессии легкой степени тяжести и их нейрофизиологические корреляты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(10): 56–61. [Galkin S.A., Peshkovskaya A.G., Simutkin G.G. et al. Disorders of spatial working memory in affective disorders with mild current depression and their neurophysiological correlates. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019; 119(10): 56–61. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911910156
  31. Лапин И.А., Алфимова М.В. ЭЭГ-маркеры депрессивных состояний. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2014; 24(4): 81–9. [Lapin I.A., Alfimova M.V. EEG-markers for depressive conditions. *Social and Clinical Psychiatry.* 2014; 24(4): 81–9. (in Russian)]
  32. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Абрамова Л.И. и др. Модели количественного прогноза терапевтического ответа больных депрессией по параметрам исходной ЭЭГ. *Физиология человека.* 2019; 45(6): 36–43. [Iznak A.F., Iznak E.V., Abramova L.I. et al. Models for the quantitative prediction of therapeutic responses based on the baseline EEG parameters in depressive patients. *Human Physiology.* 2019; 45(6): 36–43. (in Russian)]. DOI: 10.1134/S0131164619060055
  33. Knott V., Mahoney C., Kennedy S. et al. Pre-treatment EEG and its relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome. *Pharmacopsychiatry.* 2000; 33(6): 201–5. DOI: 10.1055/s-2000-8356
  34. Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности. Л.: Наука; 1971. 119 с. [Bekhtereva N.P. *Neurophysiological aspects of mental performance.* Л.: Наука; 1971. 119 p. (in Russian)]
  35. Григорьева Е.А., Дьяконов А.Л., Левзнер А.А. Звуковые гармоника, перспективы использования для преодоления устойчивого патологического состояния. Ярославль: Аверс-плюс; 2017. 244 с. [Grigorieva E.A., Dyakonov A.L., Pevzner A.A. Harmonic sounds, outlooks of using to overcome a stable pathological condition. Yaroslavl: Avers-plus; 2017. 244 p. (in Russian)]
  36. Grigorieva E., Dyakonov A., Volovenko V. System organization of clinical symptoms and EEG-characteristics of patients with depressive disorders in harmonic sound therapy. *Clin. Neurol. Neurosci.* 2018; 2(3): 46–55. DOI: 10.11648/j.cnn.20180203.11
  37. Grigorieva E.A., Dyakonov A.L., Pevzner A.A. Sould harmonics. Application potential for coping with sable pathological condition. LAMBERT Academic Publishing; 2019. 243 p.
  38. Коган А.Б., Горян О.Г. Вероятностные механизмы нервной деятельности. Ростов-на-Дону; 1980. 176 с. [Kogan A.B., Goryan O.G. *Possible neural activity mechanisms.* Rostov-on-Don; 1980. 176 p. (in Russian)]
  39. Медведев С.В., Коротков А.Д., Киреев М.В. Скрытые звенья мозговых систем. *Физиология человека.* 2019; 45(5): 110–15. [Medvedev S.V., Korotkov A.D., Kireev M.V. Hidden nodes of the brain systems. *Human Physiology.* 2019; 45(5): 110–15. (in Russian)]. DOI: 10.1134/S0131164619050102
  40. Гоголицын Ю.Л. Компонентный анализ импульсной активности нейронов. Л.: Наука; 1987. 142 с. [Gogolitsyn Yu.L. *Component analysis of impulse activity of neurons.* Л.: Наука; 1987. 142 p. (in Russian)]
  41. Соловьев Н.А. Квантовая нейрофилософия и реабилитация картезианской модели сознания. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2019; 69(1): 113–22. [Solovuyev N.A. *Quantum neurophilosophy and the rehabilitation of the Cartesian model of consciousness.* *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova.* 2019; 69(1): 113–22. (in Russian)]. DOI: 10.1134/S0044467719010106
  42. Бредесен Д. Нестареющий мозг. М.: Эксмо; 2020. 304 с. [Bredesen D. *Unageing brain.* М.: Эксмо; 2020. 304 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 17.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 01.03.2021



# Применение параметрических и опросниковых методов исследования депрессивных и тревожных расстройств при шизофрении

М.А. Новицкий<sup>1</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1,2</sup>, В.А. Бугай<sup>2</sup>, Р.Ф. Насырова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** описание шкал и опросников, используемых для диагностики депрессивных расстройств у пациентов с шизофренией.

**Основные положения.** Проведен анализ русскоязычной и зарубежной литературы с глубиной поиска 10 лет (2010–2020) в следующих базах данных: Clinicalkeys, Google Scholar, PubMed, Springer, Wiley Online Library, Taylor & Francis Online, US National Library of Medicine National Institutes of Health, ScienceDirect и eLIBRARY.RU. Для диагностики тревожно-депрессивных расстройств и оценки особенностей их течения в динамике используются как стандартизированное исследование психического статуса, так и валидные шкалы и опросники. Для своевременной диагностики и наблюдения за развитием депрессивных расстройств у пациентов с шизофренией предложен широкий круг шкал и опросников. Однако это не только помогает диагностировать и оценить тяжесть и/или выраженность депрессивных расстройств, но в ряде случаев усложняет сопоставление результатов исследований в различных клиниках, странах и в мире в целом. До настоящего времени нет единого методологического подхода или алгоритма использования тех или иных шкал и опросников для диагностики депрессивных расстройств при шизофрении в целом и в зависимости от стадии развития заболевания или его тяжести в частности.

**Заключение.** Диагностика депрессивных расстройств у больных шизофренией в психоневрологической практике требует междисциплинарного подхода с участием психиатров, неврологов и клинических фармакологов, что важно для улучшения результатов терапии и повышения качества жизни пациентов. Для диагностики тревожно-депрессивных расстройств и оценки особенностей их течения в динамике используются стандартизированное исследование психического статуса и валидные шкалы и опросники. Однако в настоящее время нет единого протокола использования широкого арсенала диагностических шкал и опросников для пациентов с шизофренией, имеющих высокий риск развития депрессивных расстройств, что затрудняет преемственность при ведении рассматриваемой категории больных на госпитальном и амбулаторном этапах здравоохранения.

**Ключевые слова:** методы исследования, депрессивные расстройства, шизофрения, шкала, опросник.

**Вклад авторов:** Новицкий М.А, Шнайдер Н.А. — подбор материалов по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Бугай В.А. — подбор источников и техническое оформление рукописи; Насырова Р.Ф. — разработка дизайна, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Новицкий М.А., Шнайдер Н.А., Бугай В.А., Насырова Р.Ф. Применение параметрических и опросниковых методов исследования депрессивных и тревожных расстройств при шизофрении. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 55–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-55-61

## Use of Parametric Methods and Questionnaires for the Study of Depressive and Anxiety Disorders in Schizophrenia

M.A. Novitskiy<sup>1</sup>, N.A. Shnyder<sup>1,2</sup>, V.A. Bugay<sup>2</sup>, R.F. Nasyrova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 3 Bekhterev St., St. Petersburg, Russian Federation 192019

<sup>2</sup> Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznik St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

<sup>3</sup> Kazan (Privolzhsky) Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan, Russian Federation 420008

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To develop scales and questionnaires used to diagnose depressive disorders in schizophrenia patients.

**Key Points.** We have analysed Russian and foreign publications for a period of 10 years (2010–2020) in the following databases: Clinicalkeys, Google Scholar, PubMed, Springer, Wiley Online Library, Taylor & Francis Online, US National Library of Medicine National Institutes of Health,

Новицкий Максим Александрович (автор для переписки) — врач-невролог, аспирант ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. <https://orcid.org/0000-0003-2001-6432>. E-mail: [scorpiona188@yandex.ru](mailto:scorpiona188@yandex.ru) (Окончание на с. 56.)



ScienceDirect, and eLIBRARY.RU. Depression and anxiety disorders are diagnosed and their dynamics is evaluated using both standardised psychiatric screening and valid scales and questionnaires. Timely diagnosis and follow-up of depressive disorders in schizophrenia patients are based on a wide range of scales and questionnaires. However, they are useful not only for diagnosis and evaluation of the severity and/or the rate of depressive disorders, but also sometimes complicate comparison of observation results in different clinics, countries and globally. There is currently no unified methodology or algorithm for using of scales and questionnaires for depressive disorders in schizophrenia in general and depending on the condition stage and severity.

**Conclusion.** Depressive disorders diagnosis in schizophrenia patients requires a multidisciplinary approach with participation of psychiatrists, neurologists and clinical pharmacologists to improve therapy results and patients' quality of life. Depression and anxiety disorders are diagnosed and their dynamics is evaluated using both standardised psychiatric screening and valid scales and questionnaires. However, currently there is no a unified protocol for using a wide range of diagnostic scales and questionnaires for schizophrenia patients at high risk of depressive disorders, thus complicating continuation in follow-up of these patients both in inpatient and outpatient settings.

**Keywords:** research methods, depressive disorders, schizophrenia, scale, questionnaire.

**Contributions:** Novitskiy, M.A. and Shnayder, N.A. — thematic material selection; data analysis and interpretation; text of the article; Bugay, V.A. — selection of sources and technical preparation of the manuscript; Nasyrova, R.F. — article design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Novitskiy M.A., Shnayder N.A., Bugay V.A., Nasyrova R.F. Use of Parametric Methods and Questionnaires for the Study of Depressive and Anxiety Disorders in Schizophrenia. *Doctor.Ru.* 2021; 20(5): 55–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-55-61

Депрессивные расстройства — это группа нарушений с доминирующим симптомом субъективного ощущения сниженного настроения. Они являются одними из наиболее распространенных психических расстройств и присутствуют при широком круге заболеваний: расстройствах настроения (аффективных); соматических нарушениях; адаптационных расстройствах, вызванных трудной ситуацией; отравлениях и побочных действиях лекарств; других психических патологиях, таких как шизоаффективные расстройства, постпсихотическая депрессия и смешанные депрессивно-тревожные состояния, неврастения, абстинентные синдромы<sup>1</sup>.

Исторически депрессия была признана одним из симптомов при шизофрении. Выделение шизоаффективного расстройства — один из способов разрешить проблему симбиоза психотических симптомов с нарушениями настроения [1]. Депрессивные симптомы представляют собой важную часть симптомокомплекса у пациентов с шизофренией, частота встречаемости которых может достигать 80% [2].

Симптомы депрессии связаны с нарушением социальных и профессиональных функций, снижением качества жизни и повышенным риском рецидива. Доказано, что они увеличивают смертность пациентов с шизофренией, внося свой вклад в тревожное повышение числа самоубийств. Депрессивные расстройства чаще встречаются у женщин, в том числе с попытками самоубийства, но риск завершения самоубийства у женщин ниже, чем у мужчин. Для клиницистов важно провести тщательное обследование пациентов с депрессивным расстройством, чтобы исключить суицидальные мысли или поведение.

Однако отмечена сложность оценки депрессивных симптомов при шизофрении, в основном из-за отсутствия специально разработанных рейтинговых шкал, что объясняет рост научного интереса и числа исследований, посвященных методологии диагностики депрессивных расстройств у лиц, страдающих шизофренией.

Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных Clinicalkeys, Google Scholar, PubMed, Springer, Wiley Online Library, Taylor & Francis Online, US National Library of Medicine National Institutes of Health, ScienceDirect и eLIBRARY.RU с помощью ключевых слов и комбинированного поиска слов (депрессия, депрессивные расстройства, шизофрения, диагностика, методология, шкала, опросник) за последнее десятилетие. Кроме того, в обзор включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Несмотря на наш всесторонний поиск по этим часто используемым базам данных и поисковым терминам, нельзя исключить, что некоторые публикации могли быть пропущены.

Диагностика депрессивных расстройств у пациентов, страдающих шизофренией, в психоневрологической практике требует междисциплинарного подхода с участием психиатров, неврологов и клинических фармакологов, что важно для улучшения результатов терапии и повышения качества жизни больных. Для диагностики тревожно-депрессивных расстройств и оценки особенностей их течения в динамике используются как стандартизированное исследование психического статуса, так и валидные шкалы и опросники (табл.).

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: [nataliashnayder@gmail.com](mailto:nataliashnayder@gmail.com)

Бугай Владислав Алексеевич — учащийся 1-го курса Малой медицинской академии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-6986-0901>. E-mail: [vlad\\_bugay@list.ru](mailto:vlad_bugay@list.ru)

Насырова Регина Фаритовна — д. м. н., главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; главный научный сотрудник ФГАУ ВО КФУ. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>. E-mail: [nreginaf77@gmail.com](mailto:nreginaf77@gmail.com)

(Окончание. Начало см. на с. 55.)

<sup>1</sup> Depression definition and DSM-5 diagnostic criteria. URL: <https://www.psychom.net/depression-definition-dsm-5-diagnostic-criteria/> (дата обращения — 15.04.2021).

**Шкалы и опросники для диагностики депрессивных  
и тревожных расстройств у пациентов с шизофренией**  
**Scales and questionnaires for diagnostics of depressive and  
anxiety disorders in schizophrenia patients**

Шкалы / Scales	Годы / Years	Возможности / Application
<i>Тревожные расстройства / Anxiety disorders</i>		
Личностная шкала проявлений тревоги Тейлора / Taylor Manifest Anxiety Scale [3]	1953	Шкала для измерения проявлений тревожности / Anxiety manifestations scale
Шкала Гамильтона для оценки тревоги / The Hamilton Anxiety Rating Scale [4]	1959	Шкала оценки состояния пациентов с уже установленным диагнозом тревожного расстройства / Scale for assessment of patients diagnosed with depressive disorders
Шкала самооценки тревоги Цунга / Zung Anxiety Rating Scale [5]	1965	Шкала оценки различных фобий и тревожных расстройств / Phobia and depressive disorders scale
Шкала тревоги Спилбергера / State-Trait Anxiety Inventory [6]	1970	Шкала самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека) / Self-assessment scale for momentary anxiety (state anxiety as a condition) and trait anxiety (as a stable personal characteristic)
Шкала для оценки тревоги Кови / Covy Anxiety Scale [7]	1979	Шкала для определения интенсивности тревоги / Anxiety intensity scale
Госпитальная шкала тревоги и депрессии Зигмонда / The Hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond [8]	1983	Шкала разработана для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общей медицинской практики / Scale for identification and severity evaluation of depression and anxiety in general medical settings
Шкала тревоги, депрессии и стресса 21 / Depression Anxiety Stress Scale 21 [9]	1998	Шкала оценки тяжести поведенческих и эмоциональных симптомов, которые коррелируют с депрессией, тревожным расстройством и стрессом / Scale for behavioural and emotional symptoms correlating with depression, anxiety disorder and stress
<i>Депрессивные расстройства / Depressive disorders</i>		
Опросник депрессии Бека / Beck's Depression Inventory [10]	1961	Шкала оценки уровня депрессии / Depression severity scale
Шкала Гамильтона для оценки депрессии / Hamilton Rating Scale for Depression [4]	1959	Шкала оценки тяжести депрессии в динамике / Dynamic depression severity scale
Шкала Цунга для самооценки депрессии / The Zung Self-Rating Depression Scale [11]	1965	Шкала оценки для клинической диагностики депрессии / Clinical depression diagnosis scale
Ньюкастлская шкала оценки эндогенной и реактивной депрессии / Newcastle Endogenous Depression Reactive Scale [12]	1965	Шкала для диагностики и оценки терапии эндогенной и реактивной депрессии / Scale for diagnosis and therapy evaluation in endogenous and situational depression
Шкала Раскина / Raskin Depression Rating Scale [13]	1969	Шкала оценки прогрессирования/регресса заболевания на фоне терапии депрессии / Scale for disorder progression/ regression with therapy
Шкала Монтомгери — Асберга / Montgomery — Asberg Depression Rating Scale [14]	1979	Шкала оценки эффективности лечения депрессии / Depression therapy efficiency scale
Гериатрическая шкала депрессии / Geriatric Depression Scale [15]	1982	Шкала оценки депрессии у пожилых людей / Depression scale for elderly people
Госпитальная шкала тревоги и депрессии Зигмонда / The Hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond [8]	1983	Шкала разработана для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общей медицинской практики / Scale for identification and severity evaluation of depression and anxiety in general medical settings
Опросник депрессивной симптоматики 16 / Inventory of Depressive Symptomatology 16 [16]	1986	Шкала оценки степени тяжести депрессивных расстройств / Depressive disorders severity scale
Шкала позитивной и негативной симптоматики / Positive and Negative Syndrome Scale [17]	1987	Шкала оценки позитивных и негативных симптомов при шизофрении / Scale for assessment of positive and negative schizophrenia symptoms

Шкалы / Scales	Годы / Years	Возможности / Application
Шкала депрессии при шизофрении Калгари / Calgary Depression Scale for Schizophrenia [18]	1992	Шкала оценки депрессии при шизофрении / Scale for assessment of depression in schizophrenia
Опросник депрессии Бека II / Beck Depression Inventory II [19]	1996	Шкала оценки уровня депрессии (включает изменения в диагностических критериях большого депрессивного расстройства) / Depression severity scale (includes changes in diagnostic criteria of a severe depressive disorder)
Шкала тревоги, депрессии и стресса 21 / Depression Anxiety Stress Scale 21 [9]	1998	Шкала оценки тяжести поведенческих и эмоциональных симптомов, которые коррелируют с депрессией, тревожным расстройством и стрессом / Scale for behavioural and emotional symptoms correlating with depression, anxiety disorder and stress
Опросник о состоянии здоровья пациента / The Patient Health Questionnaire [20]	2001	Инструмент скрининга и диагностики психического здоровья, тревоги, злоупотребления алкоголем, нарушения пищевого поведения, соматоформных расстройств и средство для измерения тяжести депрессии / Tool for screening and diagnosis of mental health, anxiety, alcohol abuse, eating disorders, somatoform disorders, and depression severity tool

### Шкалы для оценки тревожных расстройств

*Личностная шкала проявлений тревоги Тейлора (Taylor Manifest Anxiety Scale)* включает в себя 50 утверждений, на которые можно ответить «да» или «нет». Оценка результатов исследования по опроснику происходит путем подсчета количества ответов обследуемого, свидетельствующих о тревожности.

*Шкала Гамильтона для оценки тревоги (The Hamilton Anxiety Rating Scale)* основана на субъективной оценке пациента, являющейся важным критерием для характеристики заболевания до начала терапии и улучшения состояния после лечения. Среднее время заполнения данной шкалы — от 20 до 30 минут. Она включает в себя 14 пунктов с варьированием баллов от 0 до 4. Суммарный балл принимает значения от 0 до 56.

*Шкала самооценки тревоги Цунга (Zung Anxiety Rating Scale)* — инструмент для измерения степени выраженности различных фобий и тревожных расстройств. В данной шкале пять пунктов предназначены для оценки аффективных симптомов, остальные пятнадцать — для оценки соматических симптомов.

*Шкала тревоги Сталбергега (State-Trait Anxiety Inventory)* включает в себя две подшкалы для измерения двух форм тревожности: подшкалу оценки ситуативной тревожности, диагностирующую самочувствие в данный момент; подшкалу оценки личностной тревожности, определяющую обычное самочувствие человека. В каждой из подшкал имеется по 20 утверждений, включающих 4 различных варианта оценки. Итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов.

*Шкала для оценки тревоги Кови (Covi anxiety Scale)* предназначена для определения интенсивности тревоги по таким параметрам, как жалобы пациента, его поведение и соматические проявления. Каждый параметр оценивается по степени выраженности симптомов в градации от 1 до 5 баллов. Шкала Кови обычно применяется как дополнительная к основным оценочным шкалам для депрессий (Шкале депрессии Гамильтона, Шкале Монтгомери — Асберга). Она позволяет выполнять общую, хотя и относительно грубую оценку тревоги, прежде всего ее тяжести.

*Госпитальная шкала тревоги и депрессии Зигмонда (The Hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond)* относится

к субъективным шкалам и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Отличается простотой применения и обработки, что позволяет рекомендовать ее к использованию в общемедицинской практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов с различными заболеваниями, включая шизофрению. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих подшкалу А (тревога) и подшкалу В (депрессия). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 баллов (максимальная выраженность).

*Шкала тревоги, депрессии и стресса 21 (Depression Anxiety Stress Scale 21 — DASS 21)* — это инструмент для оценки тяжести поведенческих и эмоциональных симптомов, которые коррелируют с депрессией, тревожным расстройством и стрессом. DASS разработана в 1995 году [21] и изначально состояла из 42 пунктов. В 1998 году М.М. Antony и соавт. [9] усовершенствовали шкалу, и ее современная версия содержит 21 пункт, из которых 7 пунктов отражают уровень депрессии, 7 пунктов — уровень тревоги, 7 пунктов — уровень стресса. Врач советует пациенту подумать о том, что он пережил на прошлой неделе и в настоящее время, и выбрать ответ, который приходит в голову первым. Тест обычно занимает от 3 до 5 минут.

### Шкалы для оценки депрессивных расстройств

*Опросник депрессии Бека (Beck's Depression Inventory)* включает 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из 4–5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В зависимости от степени выраженности симптома каждому пункту присвоены значения от 0 до 3 баллов. Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 баллов в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл варьирует от 0 до 62 и снижается по мере улучшения состояния.

*Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression — HAMD)* используется для количественной оценки

состояния пациентов с депрессивными расстройствами до, во время и после лечения (в динамике). Она применяется и в клинических испытаниях и является стандартом для определения эффективности медикаментозных средств в лечении депрессивных расстройств.

Суммарный балл высчитывают по 17 первым пунктам, четыре последних пункта шкалы (с 18 по 21) используются для оценки дополнительных симптомов депрессии и определения подтипов депрессивного расстройства. Чем выше балл, тем тяжелее депрессивное расстройство.

*Шкала Цунга для самооценки депрессии (The Zung Self-Rating Depression Scale)* — это опросник, состоящий из 20 пунктов, который широко применяется в качестве инструмента скрининга, охватывающего аффективные, психологические и соматические симптомы, связанные с депрессией. На заполнение анкеты уходит около 10 минут, а вопросы оформляются в виде положительных и отрицательных утверждений. Каждый элемент оценивается по шкале Лайкерта от 1 до 4 баллов. Общая оценка ставится путем суммирования баллов по отдельным элементам и варьирует от 20 до 80 баллов. Большинство пациентов с депрессивными расстройствами набирают от 50 до 69 баллов, тогда как оценка от 70 баллов и выше указывает на тяжелую депрессию.

*Ньюкастлская шкала оценки эндогенной и реактивной депрессии (Newcastle Endogenous Depression Reactive Scale)* — ее валидность заключается в разделении депрессии с биологическим нарушением (эндогенной) и депрессии с психосоциальной этиологией (реактивной). Пять пунктов, которые определяют эндогенный аспект: качество депрессии, наилучшее утреннее состояние, раннее пробуждение, потеря веса и сохранение клинической картины. Каждый из этих пунктов характеризуется следующим образом: «нет», «легкая или сомнительная» и «от средней до тяжелой». Еще 5 пунктов определяют реактивную депрессию: психосоциальные стрессоры, реактивность симптомов, личностные отклонения, соматическое беспокойство и продолжительность эпизода. Здесь варианты ответа — от «нет» до «тяжелая».

*Шкала Раскина (Raskin Depression Rating Scale)* представляет собой инструмент для клинического определения тяжести депрессивных расстройств, причем их проявления оцениваются как объективно, так и субъективно. Шкала состоит из трех категорий (зон) для оценки: вербальных жалоб, поведения, вторичных симптомов (в том числе соматических). Каждая зона оценивается от 1 балла (расстройство не выражено) до 5 баллов (выраженность максимальная). На основании баллов по трем пунктам высчитывается суммарная оценка (общий балл) шкалы. О наличии расстройства депрессивного спектра свидетельствуют 9 баллов и выше.

*Шкала Монтгомери — Асберга (Montgomery — Asberg Depression Rating Scale)* основана на шкале оценки психопатологии — стандартной скрининговой шкале для общего выявления основных типов психопатологических расстройств. В шкале выделены 17 пунктов, ассоциированных с расстройствами депрессивного спектра, которые были валидизированы на конвергентную и дискриминативную значимость, в результате чего отобрали 10 наиболее чувствительных утверждений. Данные 10 вопросов оцениваются от 0 до 6 баллов. Чем тяжелее состояние пациента, тем больший балл ему присваивается. Общая оценка тяжести депрессивных расстройств по шкале варьирует от 0 до 60 баллов и снижается при улучшении состояния.

*Гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale — GDS)* включает 30 вопросов, на которые можно отве-

тить «да» или «нет». Достоинство шкалы GDS состоит в том, что она создана для работы с пожилыми людьми. Это очень важно с клинической точки зрения, поскольку депрессивные переживания у людей пожилого и старческого возраста могут существенно отличаться от таковых у людей молодого и среднего возраста. Шкала GDS обладает высокими надежностью и достоверностью, проверенными в крупномасштабных исследованиях, ее чувствительность — 92%, специфичность — 89%.

*Госпитальная шкала тревоги и депрессии Зигмонда (The Hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond)* разработана для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Время заполнения шкалы составляет 10–15 минут. По всем пунктам должны быть выбраны ответы. Каждому утверждению шкалы соответствуют четыре варианта ответа. Каждый ответ оценивается в диапазоне от 0 до 3 баллов. При интерпретации результатов исследования чем выше общая оценка в баллах, тем более выражены тревога и депрессия.

*Шкала позитивной и негативной оценки симптоматики (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS)* предназначена специально для типологической и многомерной оценки психопатологической симптоматики у больных шизофренией, в частности для выявления и регистрации позитивных и негативных синдромов. Современная версия шкалы состоит из 33 признаков, оцениваемых на основании формального полуструктурированного или полностью структурированного клинического интервью и других источников информации. Выраженность симптома оценивается по 7-балльной системе. Для каждого симптома и градаций его выраженности даются тщательное рациональное определение и точная инструкция по его выявлению. Шкала позволяет давать стандартизованную характеристику различных векторов психопатологической симптоматики шизофрении, определять клинический профиль больного и проследить динамику состояния в процессе терапии.

*Шкала депрессии при шизофрении Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia — CDSS)* разработана для оценки выраженности расстройств депрессивного спектра у больных шизофренией вне зависимости от этиологии депрессивных расстройств, стадии и фазы заболевания. Шкала состоит из 9 пунктов. Первые 8 пунктов содержат вопрос, прямо задаваемый испытуемому (при необходимости по каждому пункту пациенту задаются уточняющие вопросы в свободной форме), 9-й пункт оценивается на основании наблюдения за поведением больного во время структурного интервью. Каждый пункт оценивается в баллах от 0 до 3. Общая оценка по шкале CDSS равна сумме всех баллов по пунктам. Уже 6 баллов по шкале CDSS являются признаком депрессивного расстройства с вероятностью 82% и специфичностью 85%.

*Опросник депрессии Бека II (Beck Depression Inventory II)* аналогичен по выполнению и функциям опроснику депрессии Бека I, но включает изменения в диагностических критериях большого депрессивного расстройства.

*Опросник депрессивной симптоматики 16 (Inventory of Depressive Symptomatology 16)* позволяет дифференцировать эндогенную депрессию от депрессии невротической, большую депрессию от дистимии и оказывается полезным в выявлении больных общего профиля, страдающих депрессией. Опросник можно использовать при работе с пациентами с психотической депрессией, посттравматическим стрессовым расстройством, дистимией, субдепрессией, соматизированной и соматогенной депрессией. Все баллы, полученные

по каждому из пунктов, суммируются. Исключение составляют вопросы, касающиеся аппетита и веса: под каждый из этих симптомов отводится два взаимоисключающих пункта, и оценивается только один из них. По каждому пункту можно получить от 0 до 3 баллов, и общее количество баллов варьирует от 0 до 84. Чем выше балл, тем серьезнее депрессия.

*Опросник о состоянии здоровья пациента (The Patient Health Questionnaire — PHQ)* в популяционной группе используется в качестве инструмента скрининга и диагностики расстройств психического здоровья, депрессии, тревоги, злоупотребления алкоголем, нарушения пищевого поведения, соматоформных расстройств. Состоит из 9 пунктов с вариацией из 4 возможных ответов на каждый пункт. Каждый ответ оценивается от 0 до 3 баллов, на основе которых определяется выраженность депрессии. Если пациент набирает минимальное количество баллов (0–4), то депрессия является минимально выраженной, если максимум (20–27) — депрессия крайне тяжелая. PHQ существует на более чем 20 языках. Как исходная анкета о состоянии здоровья пациента, так и более поздние варианты являются общедоступными; для использования или копирования мер не требуется никаких сборов или разрешений.

*DASS 21*, как уже сказано ранее, предназначена для оценки тяжести поведенческих и эмоциональных симптомов, которые коррелируют с депрессией, тревожным расстройством и стрессом. Шкала содержит 21 пункт, из которых 7 пунктов отражают уровень депрессии. Стресс-тест депрессии и тревожности *DASS 21* сам по себе не является диагностическим средством, это просто схема самоотчета пациента, по ней врачу следует провести полную психологическую или психиатрическую оценку [22, 23].

Важно отметить сложность симптоматики шизофрении, при которой не всегда очевидны депрессивные проявления, в то время как они многое определяют в выборе терапии, прогнозе и т. п. Тревожно-депрессивные расстройства усугубляют тяжесть течения шизофрении, степень социальной и трудовой дезадаптации пациентов.

Для своевременной диагностики и наблюдения за развитием депрессивных расстройств в динамике и их регрессом на фоне проводимой терапии предложен широкий круг шкал и опросников, рассмотренных в настоящем обзоре. Однако такое обилие созданных ранее и разрабатываемых в последние десятилетия валидизированных методик не только помогает диагностировать и оценить тяжесть и/или выраженность депрессивных расстройств, но в ряде случаев усложняет сопоставление результатов исследований в различных клиниках, странах и в мире в целом, поскольку до настоящего времени нет единого методологического подхода или

алгоритма использования тех или иных шкал и опросников для диагностики депрессивных расстройств при шизофрении в целом и в зависимости от стадии развития заболевания или его тяжести в частности.

Наиболее часто применяется *HAMD*, разработанная в конце 1950-х годов в качестве стандартизированной шкалы для измерения тяжести депрессивных симптомов у пациентов стационара с депрессивными расстройствами [24]. Однако обнаружено, что на общую оценку *HAMD* значительно влияют негативные и экстрапирамидные симптомы при шизофрении, что ставит под сомнение ее использование у этой когорты пациентов [25].

Проблема применения шкал в психиатрии при конкретных нозологиях и отдельных синдромах, для которых они не были разработаны изначально, уже критически обсуждалась самим Гамильтоном, поэтому с целью преодоления этих ограничений специально для оценки депрессивных расстройств у пациентов с шизофренией разработана шкала *CDSS* [26]. Превосходство *CDSS* проистекает из ее психометрических особенностей [27, 28], а ее дискриминантная и конвергентная валидность подтверждена во многих исследованиях [29]. *D. Addington* и соавт. [30] были одними из первых, кто исследовал симптомы депрессии у госпитализированных больных с шизофренией; авторы показали, что *HAMD* объясняет большую дисперсию положительных и отрицательных симптомов по сравнению с *CDSS*, предполагая изначально, что *CDSS* является более специфическим инструментом для диагностики депрессии, чем *HAMD*.

В то же время в большинстве исследований, посвященных изучению распространенности депрессивных расстройств среди больных шизофренией, чаще используются шкалы *PANSS* и *CDSS*. Опросник *Спилбергера* удобен и может иногда применяться при непсихотических формах шизофрении, но он более адекватен при исследовании невротических расстройств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на синтез антипсихотиков и антидепрессантов нового поколения и внедрения их в реальную клиническую практику, ранняя диагностика депрессивных расстройств у пациентов, страдающих шизофренией, и оценка их динамики остаются актуальными проблемами современной психиатрии, далекими от разрешения. В настоящее время нет единого протокола использования широкого арсенала диагностических шкал и опросников для пациентов с шизофренией, имеющих высокий риск развития депрессивных расстройств, что затрудняет преемственность при ведении рассматриваемой категории больных на госпитальном и амбулаторном этапах здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Collaborative working group on clinical trial evaluations. Atypical antipsychotics for treatment of depression in schizophrenia and affective disorders. *J. Clin. Psychiatry*. 1998; 59(suppl.12): S41–5.
2. Остроглазов В.Г. Маскированная депрессия в амбулаторно-поликлинической практике в общей медицинской сети. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1979; 79(4): 438–44. [Ostroglov V.G. Masked depression in outpatient facilities of the general medical health network. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1979; 79(4): 438–44. (Russian)]
3. Taylor J.A. A personality scale of manifest anxiety. *J. Abnorm. Psychology*. 1953; 48(2): 285–90. DOI: 10.1037/H0056264
4. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 1959; 32(1): 50–5. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x

5. Zung W.W.K. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*. 1971; 12(6): 371–9. DOI: 10.1016/S0033-3182(71)71479-0
6. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1970.
7. Covi L., Lipman R., McNair D.M. et al. Symptomatic volunteers in multicenter drug trials. *Prog. Neuropsychopharmacol.* 1979; 3(5–6): 521–33. DOI: 10.1016/0364-7722(79)90006-7
8. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983; 67(6): 361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
9. Antony M.M., Bieling P.J., Cox B.J. et al. Psychometric properties of the 42-item and 21-item versions of the depression anxiety stress scales in clinical groups and a community sample. *Psychol. Assessment*. 1998; 10(2): 176–81. DOI: 10.1037/1040-3590.10.2.176

10. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1961; 4: 561–71. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
11. Zung W.W.K. A self-rating depression scale. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1965; 12(1): 63. DOI: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008
12. Carney M.W., Roth M., Garside R.F. The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of e.c.t. response. *Br. J. Med. Psychol*. 1965; 111: 659–74. DOI: 10.1192/bjp.111.477.659
13. Raskin A., Schulerbrandt J., Reatig N. et al. Replication of factors of psychopathology in interview, ward behavior and self-report ratings of hospitalized depressives. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1969; 148(1): 87–98. DOI: 10.1097/00005053-196901000-00010
14. Montgomery S.A., Asberg M.A. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Med. Psychol*. 1979; 134: 382–9. DOI: 10.1192/bjp.134.4.382
15. Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* 1982–1983; 17(1): 37–49. DOI: 10.1016/0022-3956(82)90033-4
16. Rush A.J., Giles D.E., Schlesser M.A. et al. The inventory for depressive symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psychiatry Res.* 1986; 18(1): 65–87. DOI: 10.1016/0165-1781(86)90060-0
17. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13(2): 261–76. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261
18. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. et al. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.* 1992; 6(3): 201–8. DOI: 10.1016/0920-9964(92)90003-n
19. Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. Beck depression inventory second edition manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1996.
20. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J. Gen. Intern. Med.* 2001; 16(9): 606–13. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
21. Lovibond S.H., Lovibond P.F. Manual for the depression anxiety stress scales. Sydney: Psychology Foundation Australia; 1995.
22. Beaufort I.N., De Weert-Van Oene G.H, Buwalda V.A.J. et al. The Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS-21) as a screener for depression in substance use disorder inpatients: a pilot study. *Eur. Addict. Res.* 2017; 23(5): 260–8. DOI: 10.1159/000485182
23. Золотарева А.А. Систематический обзор психометрических свойств Шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS-21). Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020; 2: 26–37. [Zolotareva A.A. Systematic review of the psychometric properties of the Depression Anxiety and Stress Scale-21 (DASS-21). V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2020; 2: 26–37. (in Russian)]. DOI: 10.31363/2313-7053-2020-2-26-37
24. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1960; 23(1): 56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56
25. Goldman R.S., Tandon R., Liberzon I. et al. Measurement of depression and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology*. 1992; 25(1): 49–56. DOI: 10.1159/000284753
26. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.* 1990; 3(4): 247–51. DOI: 10.1016/0920-9964(90)90005-r
27. Sarró S., Dueñas R.M., Ramírez N. et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004; 68(2–3): 349–56. DOI: 10.1016/S0920-9964(02)00490-5
28. Reine G., Bernard D., Auquier P. et al. Psychometric properties of French version of the Calgary depression scale for schizophrenics (CDSS) (in French). *Encephale*. 2000; 26(1): 52–61.
29. Bernard D., Lançon C., Auquier P. et al. Calgary Depression Scale for Schizophrenia: a study of the validity of a French-language version in a population of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998; 97(1): 36–41. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1998.tb09960.x
30. Addington D., Addington J., Atkinson M. A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Schizophr. Res.* 1996; 19(2–3): 205–12. DOI: 10.1016/0920-9964(95)00070-4 

Поступила / Received: 10.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.02.2021



# Клинико-социальные характеристики пациентов с шизофренией и органическими психическими расстройствами, совершивших повторные общественно опасные деяния

С.Н. Попов<sup>1</sup>, И.Н. Винникова<sup>2</sup>, А.С. Берёзкин<sup>3, 4</sup>, Е.В. Мохова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> КУЗ ВО «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер»; Россия, Воронежская область, Хохольский район, пос. Орловка

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 5 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** анализ клинико-социальных характеристик пациентов с шизофренией и органическими психическими расстройствами, совершивших повторные общественно опасные деяния (ООД), не только для сравнения, но и для выявления специфических для каждой группы факторов риска повторного ООД.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 86 больных с диагнозом шизофрении (основная группа) и 45 пациентов с органическими психическими расстройствами (группа сравнения), совершивших ООД, которые были признаны невменяемыми и 2 и более раз отбыли принудительное лечение различного вида, назначенное им судом. В качестве основных в работе использованы клинико-психопатологический метод исследования с учетом данных патопсихологического обследования и клинико-статистический метод.

**Результаты.** Анализ наследственной отягощенности показал, что в основной группе (А) из 86 пациентов наследственная отягощенность экзогенными заболеваниями присутствует у 35 (40,7%) ( $p_i < 0,05$ ), в группе сравнения (Б) — из 45 человек у 9 (20%) ( $p_i < 0,01$ ). Количество пациентов с неотягощенной наследственностью в обеих группах было почти одинаковым — 45 (52,3%) и 24 (53,3%) соответственно. Среди больных шизофренией всего лишь 6 (7%) имели подтвержденную наследственность по эндогенным заболеваниям, а в группе сравнения (Б) таких участников было 9 (20%). Сочетанная отягощенность имела место только в группе сравнения — у 3 (6,6%) пациентов.

Почти все больные группы сравнения (Б) вообще нигде не работали (44 (97,8%);  $p_i < 0,01$ ), тогда как в основной группе (Б) неработающих был 51,1%.

В основной группе (А) на момент исследования 45 (52,3%) больных страдали сопутствующими зависимостями (алкоголизмом и наркоманией), у 14 (16,3%) человек они сочетались. В группе сравнения (Б) различные зависимости были у 23 (51,1%), а сочетанная зависимость встречалась в 8 (17,8%) случаях. Алкогольная и наркотическая зависимость отсутствовала у 20 (23,2%) больных основной группы и у 4 (8,9%) в группе сравнения.

**Заключение.** Анализ полученных данных демонстрирует, какие клинико-социальные факторы встречаются в изучаемых группах и влияют на криминальное поведение и возможность совершения повторных ООД в будущем (с выделением специфических для каждой нозологической группы факторов). Получены также данные о различиях во влиянии одних и тех же факторов риска совершения повторного ООД у больных с органическими психическими расстройствами и шизофренией.

**Ключевые слова:** шизофрения, органические психические расстройства, повторные общественно опасные деяния.

**Вклад авторов:** Попов С.Н., Мохова Е.В. — сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Винникова И.Н., Берёзкин А.С. — проверка критически важного содержания, утверждение текста рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Попов С.Н., Винникова И.Н., Берёзкин А.С., Мохова Е.В. Клинико-социальные характеристики пациентов с шизофренией и органическими психическими расстройствами, совершивших повторные общественно опасные деяния. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 62–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-62-66

Попов Сергей Николаевич (автор для переписки) — к. м. н., врач-психиатр КУЗ ВО ВОКПНД. 397478, Россия, Воронежская область, Хохольский район, пос. Орловка, ул. Центральная, д. 14. E-mail: popovsn79@mail.ru

Винникова Ирина Николаевна — д. м. н., руководитель отделения эндогенных психозов ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119992, Россия, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: IrVINa1@yandex.ru

Берёзкин Александр Сергеевич — к. м. н., доцент, главный врач ГБУЗ «Психиатрическая КБ № 5 ДЗМ», декан факультета непрерывного медицинского образования, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Милухо-Маклая, д. 10, корп. 3. E-mail: Asberezkin@yandex.ru

Мохова Елена Владимировна — врач-психиатр КУЗ ВО ВОКПНД. 397478, Россия, Воронежская область, Хохольский район, пос. Орловка, ул. Центральная, д. 14. E-mail: tokhovlana@yandex.ru

# Clinical and Social Characteristics of Patients with Schizophrenia and Organic Mental Conditions Who Committed a Repeated Socially Dangerous Act

S.N. Popov<sup>1</sup>, I.N. Vinnikova<sup>2</sup>, A.S. Berezkin<sup>3, 4</sup>, E.V. Mokhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Voronezh Regional Clinical Psychoneurological Dispensary; 14 Tsentralnaya St., Orlovka, Khokholsky district, Voronezh region, Russian Federation 397478

<sup>2</sup> V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 23 Kropotkinsky Pereulok, Moscow, Russian Federation 119992

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

<sup>4</sup> Clinical Mental Hospital No. 5 of the Moscow Department of Health; 5 Troitskoe village, Chekhovskiy district, Moscow, Russian Federation 142370

## ABSTRACT

**Study Objective:** To compare clinical and social characteristics of patients with schizophrenia and organic mental conditions who committed a repeated socially dangerous acts (SDAs), not only in order to compare, but also to identify specific SDA risk factors.

**Study Design:** comparative study.

**Materials and Methods.** The study included 86 schizophrenia patients (study group) and 45 patients with organic mental conditions who committed SDAs, were found insane and were forced to undergo various court-appointed therapies for 2 and more times. In this study, we used the clinical psychopathologic method with due account to psychopathology and clinical statistic method as the main methods.

**Study Results.** Hereditary load study demonstrated that in the study group (A) 35 (40.7%) out of 86 patients had hereditary exogenous conditions ( $p_i < 0.05$ ), while in controls (B) 9 (20%) out of 45 patients had such conditions ( $p_i < 0.01$ ). The number of patients without hereditary load was comparable in both groups: 45 (52.3%) vs. 24 (53.3%), respectively. In schizophrenia patients, only 6 (7%) patients had confirmed hereditary endogenous conditions, while in comparison group (B) this value was 9 (20%). Combined hereditary load was recorded only in controls: 3 (6.6%) patients.

Almost all patients in comparison group (B) did not have a place work (44 (97.8%);  $p_i < 0.01$ ), while in the study group (A) the unemployed made 44 (51.1%).

During the study, 45 (52.3%) patients in group (A) had associated bad habits (alcohol and drug abuse); 14 (16.3%) patients had both alcohol and drug abuse. 23 comparison group (B) patients had various bad habits; combined abuses were recorded in 8 (17.8%) cases. Alcohol and drug abuse were not diagnosed in 20 (23.2%) patients in study group and in 4 (8.9%) patients in controls.

**Conclusion.** Data analysis demonstrates the clinical-social factors are noted in study groups and affect criminal behaviour and a probability of repeated SDAs in the future (with identification of factors specific for each nosological factor group). We have also identified differences in risk factors of a repeated SDA between patients with organic mental disorders and schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, organic mental disorders, repeated socially dangerous acts.

**Contributions:** Popov, S.N. — clinical materials collection; thematic publications reviewing; manuscript preparation; Vinnikova, I.N. — review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Berezkin, A.S. — review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Mokhova, E.V. — clinical materials collection; thematic publications reviewing; manuscript preparation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Popov S.N., Vinnikova I.N., Berezkin A.S., Mokhova E.V. Clinical and Social Characteristics of Patients with Schizophrenia and Organic Mental Conditions Who Committed a Repeated Socially Dangerous Act. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 62–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-62-66

## ВВЕДЕНИЕ

В судебной психиатрии пациенты с шизофренией и органическими психическими расстройствами составляют большинство среди направляемых на судебно-психиатрическую экспертизу, что, во-первых, соотносится с их распространенностью в популяции в целом, а во-вторых, обусловлено спектром психопатологических продуктивных и негативных проявлений.

Среди лиц, признанных невменяемыми в 2017 г., больных шизофренией было 48,5%, органическими психическими расстройствами — 23,3%, умственной отсталостью — 23,2%, остальные 5% составили люди с иными психическими расстройствами [1].

Высокая криминогенность больных именно этих нозологических групп определяется клиническими и психопатологическими проявлениями, характерными для указанных заболеваний, а также обусловлена значительным влиянием внешних факторов на их динамику. С учетом количества пациентов с этими нозологиями среди находящихся на принудительном лечении (как амбулаторном, так и стационар-

ном) важность проблемы не вызывает сомнений, уже давно подтверждена научным сообществом и требует более детального анализа для разработки максимально эффективных форм реабилитации и предотвращения повторных общественно опасных деяний (ООД) [2–4].

Именно комплексный подход к организации лечебно-реабилитационных мероприятий в условиях принудительного лечения становится приоритетным в настоящее время [5].

Данная работа является логическим продолжением начатого нами в 2013 году исследования в отношении лиц с органическими психическими расстройствами. В ней мы оценивали влияние различных факторов на особенности криминального поведения психически больных с этим диагнозом [5]. Результатами нашего исследования стали кандидатская диссертация и «Программа для прогнозирования повторного совершения общественно опасного деяния», зарегистрированная в реестре программ для ЭВМ 29.09.2015 г. № 2015660349, имеющая только модуль для лиц с органическими психическими расстройствами.

В настоящей работе мы исследуем те же признаки, что и в группе с органическими психическими расстройствами, сравнивая их влияние на пациентов с шизофренией.

В исследовании будет дана сравнительная характеристика лиц, совершивших повторное ООД и отбывших повторное принудительное лечение, с диагнозом органического психического расстройства и шизофрении.

Изучение клинических и социальных признаков, использованных нами в предыдущих исследованиях, применительно к новой нозологической группе имеет значение для создания стандартизированного подхода к оценке риска совершения как первичного, так и повторного ООД и к рекомендациям принудительных мер медицинского характера для каждого отдельного пациента, а также для усовершенствования уже существующего программного продукта.

**Цель исследования:** анализ клинико-социальных характеристик пациентов с шизофренией и органическими психическими расстройствами, совершивших повторные ООД, не только для сравнения, но и для выявления специфических для каждой группы факторов риска повторного ООД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследован 131 пациент, 2 и более раз совершивший ООД. В каждом случае больные были признаны невменяемыми и отбыли принудительное лечение различного вида, назначенное им судом. Диагноз шизофрении имели 86 пациентов (основная группа — А), органического психического расстройства — 45 больных (группа сравнения — Б).

В исследование включены пациенты, проходившие амбулаторное, а также стационарное принудительное лечение в психиатрическом стационаре общего и специализированного типов на базе ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 5» ДЗМ и Воронежского областного клинического психоневрологического диспансера в период 2007–2013 гг.

Отбор больных проводился методом сплошной выборки в соответствии с критериями включения:

- верифицированный (по критериям МКБ-10) диагноз шизофрении (F-20) и органического психического расстройства (F04–07);
- решение судебно-психиатрической экспертной комиссии о невменяемости пациента на момент совершения ООД;
- решение суда о применении принудительной меры медицинского характера;
- прохождение больным принудительных мер медицинского характера и длительность наблюдения после этого 5–15 лет.

В качестве основных в работе были использованы клинико-психопатологический метод исследования с учетом данных патопсихологического обследования и клинико-статистический метод.

Для определения статистической значимости различий между группами в исследовании использовался U-критерий Манна — Уитни [7, 8]. С помощью критерия Манна — Уитни сравнивали значения характеристик  $P_{iA}$  в группе пациентов, совершивших повторное ООД, в обеих нозологических группах. Оценка по критерию Манна — Уитни производилась с помощью программы Statistica 6.1. В результате для каждой характеристики  $P_i$  был рассчитан уровень статистической значимости  $p_i$ , по значению которого в дальнейшем принималось решение о значимости того или иного фактора (в случае превышения уровня 95% или 99%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Прежде всего, нас интересовало, какие из преморбидных факторов в большей или меньшей степени представлены в каждой из нозологических групп, нашей целью было сравнить их значимость и влияние у пациентов с конкретной патологией, но с учетом того, что обе группы объединяет факт совершения повторного ООД.

Сравнительный анализ проводился по 14 признакам при помощи анкеты, разработанной нами ранее, включающей в себя 40 различных параметров. Исследование осуществлялось на основе данных архивов и личного анкетирования пациентов. Изучались следующие параметры:

- наследственность;
- акцентуация;
- школьная успеваемость;
- условия воспитания;
- семейное положение;
- образование;
- характеристика места жительства;
- фактическая занятость;
- наличие инвалидности;
- сопутствующие заболевания;
- наличие зависимостей, возраст начала употребления алкоголя, наркотиков;

Анализ наследственной отягощенности показал, что в основной группе (А) из 86 пациентов наследственная отягощенность экзогенными заболеваниями присутствует у 35 (40,7%) ( $p_i < 0,05$ ), в группе сравнения (Б) — из 45 человек у 9 (20%) ( $p_i < 0,01$ ).

Количество пациентов с неотягощенной наследственностью в обеих группах было почти одинаковым — 45 (52,3%) и 24 (53,3%) соответственно. Удивительно, что среди больных шизофренией всего лишь 6 (7%) пациентов имели подтвержденную наследственность по эндогенным заболеваниям, а в группе сравнения (Б) таких участников было 9 (20%). Сочетанная отягощенность имела место только в группе сравнения — у 3 (6,6%) пациентов.

Поскольку под экзогенной наследственностью мы понимали такие факторы, как алкоголизм, наркомания и эпилептиформные расстройства, вполне возможно, что у лиц с шизофренией эти проявления у родственников были признаками эндогенного процесса.

При анализе преморбидных черт ожидаемо обнаружено преобладание эксплозивной акцентуации у пациентов с органическими психическими расстройствами — 27 человек (60%).

В основной группе (с диагнозом шизофрении) не выявлено значительного, как мы ожидали, преобладания шизоидной акцентуации, ее частота составила всего лишь 23 (26,7%) (табл. 1).

Из данных, изложенных выше, логично следует, что школьная успеваемость оказалась заметно выше в основной группе (А): хорошая — у 8 (9,3%) участников, удовлетворительная — у 58 (67,4%) неудовлетворительная — у 18 (20,9%), и у 2 (2,4%) пациентов была отличная успеваемость.

В группе сравнения (Б) хорошая школьная успеваемость отмечена у 3 (6,7%) больных, удовлетворительная — у 23 (51,1%), а неудовлетворительная — у 19 (42,2%).

Примечательно, что в основной группе (А) заметно меньше пациентов воспитывались в полной семье — 52 из 86 (60,4%) против 34 из 45 (75,5%) в группе сравнения (Б) ( $p_i < 0,01$ ). По другим условиям воспитания статистически значимая разница отсутствовала.

Таблица 1 / Table 1

**Преморбидные акцентуации в группах исследования, n (%)**  
Premorbid accentuations in study groups, n (%)

Акцентуации / Accentuation	Группа А / Group A (n = 86)	Группа Б / Group B (n = 45)
Циклотимическая / Cyclothymic	3 (3,5)	0
Гармоничная / Harmonic	16 (18,6)	13 (28,9)
Истерическая / Hysterical	17 (19,8)	1 (2,22)
Мозаичная / Mosaic	3 (3,5)	2 (4,44)
Психастеническая / Psychasthenic	7 (8,1)	0
Шизоидная / Schizoid	23 (26,7)	2 (4,44)
Эксплозивная / Explosive	17 (19,8)	27 (60,0)

Как ни странно, мы не нашли значимого различия в семейном положении больных обеих групп. В браке (как в первый, так и во второй раз, а также в гражданском браке) в основной группе (А) состояли 16 (18,6%) человек, а в группе сравнения (Б) — 13 (28,9%), проживали одни (т. е. холосты или разведены) 29 (33,7%) и 32 (71,1%) соответственно. Жили в родительской семье только участники основной группы (А) — 41 (47,7%).

Пациентов со среднеспециальным образованием в основной группе (А) было 32,6%, в группе сравнения (Б) — 20%, со средним образованием — 37,5% и 22,2% соответственно. Неполное среднее образование значительно преобладало в группе сравнения (44,5%), тогда как в основной группе таких больных было всего 8,1% (табл. 2).

Изучение места жительства показало гораздо больший процент городского населения в основной группе — 61 (70,9%) против 23 (51,1%) в группе сравнения. Но при этом все пациенты имели собственное жилье.

Интересные результаты дал анализ занятости в исследуемых группах. Так, почти все больные группы сравнения (Б) вообще нигде не работали, хотя и были трудоспособного возраста (44 (97,8%);  $p_i < 0,01$ ), тогда как в основной группе (Б) неработающих был 51,1% (n = 44). Неквалифицированным трудом в основной группе (А) занимались 38 (44,2%) человек из 86, квалифицированным — 4 (4,7%).

При этом в основной группе А всего 3 (3,5%) человека не имели инвалидности, а в группе Б — 26 (57,8,3%) ( $p_i < 0,01$ ) (рис.).

В целом ожидаемые результаты дал анализ сопутствующей патологии. В основной группе (А) на момент исследования 45 (52,3%) больных страдали сопутствующими зависимостями (алкоголизмом и наркоманией), у 14 (16,3%) человек они сочетались. В группе сравнения (Б) различные зависимости были у 23 (51,1%), а сочетанная зависимость встречалась в 8 (17,8%) случаях.

Алкогольная и наркотическая зависимость отсутствовала у 20 (23,2%) больных основной группы и у 4 (8,9%) в группе сравнения. Частота сопутствующей соматической патологии

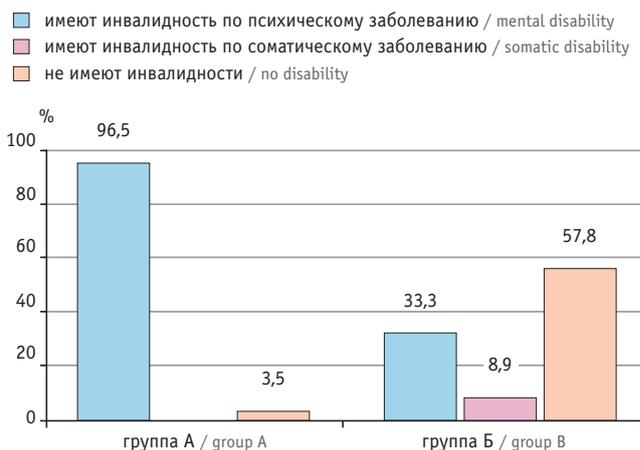
Таблица 2 / Table 2

**Уровень образования в исследуемых группах, n (%)**  
Educational level in study groups, n (%)

Образование / Education	Группа А / Group A (n = 86)	Группа Б / Group B (n = 45)
Вспомогательная школа / Specialised school	7 (8,1)	2 (4,4)
Неполное среднее / Secondary school not completed	7 (8,1)	20 (44,5)
Среднее / Secondary school	32 (37,2)	10 (22,2)
Среднеспециальное / Vocational secondary education	28 (32,6)	9 (20,0)
Неоконченное высшее / Higher education not completed	6 (7,0)	2 (4,4)
Высшее / Higher education	6 (7,0)	2 (4,4)

Рис. Анализ инвалидизации в группах исследования

Fig. Incapacitation analysis in study groups



в первом случае составила 4,6% (4 пациента), а во втором — 15,5% (7 пациентов).

Имелись различия и в возрасте начала употребления ПАВ. В основной группе (А) из 86 человек начали употреблять ПАВ в возрасте до 19 лет 54 (62,8%) пациента, 20–29 лет — 13 (15,1%), после 30 лет — 6 (7%), вообще не употребляли ПАВ 13 (15,1%), а в группе сравнения (Б) — 36 (80%), 2 (4,4%), 4 (8,9%) и 3 (6,7%) соответственно.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Сравнительный анализ полученных данных позволяет установить определенные клиничко-социальные факторы у пациентов с конкретной патологией, их значимость и влияние на формирование криминального поведения, но с учетом того, что обе группы объединяет факт совершения повторного общественно опасного деяния. Определение таких факторов поможет разработать тактику профилактических мероприятий, направленных на минимизацию их воздействия.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мохонько А.Р., Макушкин Е.В., Муганцева Л.А. Основные показатели деятельности судебно-психиатрической службы РФ в 2017 г. М.; 2018. [Mokhonko A.R., Makushkin E.V., Mugantseva L.A. Key performance indicators of the Russian Forensic Psychiatric Service in 2017. M.; 2018. (in Russian)]
2. Осанова А.В., Винникова И.Н., Дмитриев А.С. и др. Клинико-социальные и личностные особенности у больных шизофренией на этапе перехода со стационарного на амбулаторное принудительное наблюдение и лечение у психиатра. Психическое здоровье. 2017; 15(9): 40–7. [Osanova A.V., Vinnikova I.N., Dmitriev A.S. et al. Clinico-social and personality traits in patients with schizophrenia in the transition from inpatient to outpatient compulsory observation and treatment by a psychiatrist. 2017; 15(9): 40–7. (in Russian)]
3. Дмитриев А.С., Морозова М.В., Савина О.Ф. и др. Актуальные социально-психологические аспекты осуществления принудительного лечения в психиатрическом стационаре общего типа. Российский психиатрический журнал. 2007; 2: 4–9. [Dmitriev A.S., Morozova M.V., Savina O.F. et al. Relevant social and mental aspects of forced treatment in general psychiatric inpatient clinic. Russian Journal of Psychiatry. 2007; 2: 4–9. (in Russian)]
4. Винникова И.Н., Макушкина О.А., Дмитриев А.С. Вторичная профилактика общественно опасных действий лиц с психическими расстройствами. М.: ФГБУ «НМИЦПнИ имени В.П. Сербского»; 2018. [Vinnikova I.N., Makushkina O.A., Dmitriev A.S. Secondary prevention of socially dangerous acts by mentally ill individuals. M.: V.P. Serbskiy National Medical Research Institute of Psychiatry and Narcology; 2018. (in Russian)]
5. Винникова И.Н. Вопросы предикции общественно опасных действий больных шизофренией на современном этапе. Российский психиатрический журнал. 2008; 3: 4–9. [Vinnikova I.N. Modern aspects of prediction of socially dangerous acts by schizophrenia patients. Russian Journal of Psychiatry. 2008; 3: 4–9. (in Russian)]
6. Ткаченко А.А., ред. Руководство по судебной психиатрии. Т. 1: М.; 2019. 449 с.; Т. 2: М.; 2020. 379 с. [Tkachenko A.A., ed. Forensic psychiatry guidelines. Vol. 1: M.; 2019. 449 p.; Vol. 2: M.; 2020. 379 p. (in Russian)]
7. Попов С.Н., Винникова И.Н. Клинико-криминологическая характеристика лиц с органическими психическими расстройствами, совершивших общественно опасные деяния. Казанский медицинский журнал. 2014; 95(1): 49–54. [Popov S.N., Vinnikova I.N. Clinical and criminological characteristics of patients with organic mental disorders who had repeatedly committed socially dangerous acts. Kazan Medical Journal. 2014; 95(1): 49–54. (in Russian)]
8. Бикел П., Доксам К. Математическая статистика. Вып. 1. М.: Финансы и статистика; 1983. 278 с. [Biekel P., Docsam K. Mathematical statistics. Issue 1. M.: Finance and Statistics; 1983. 278 p. (in Russian)]
9. Ллойд Э., Ледерман У., Тюрин Ю.Н., ред. Справочник по прикладной статистике. Т. 1: М.; 1989. 510 с.; Т. 2: М.; 1990. 526 с. [Lloyd E., Lederman W., Tyurin Yu.N., eds. Applied statistics reference book. Vol. 1: M.; 1989. 510 p.; Vol. 2: M.; 1990. 526 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 09.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 08.02.2021

# Особенности психотического инсайта и его отражение в дневниках пациентов

С.О. Бышок<sup>1</sup>, Г.Е. Рупчев<sup>1, 2</sup>, Н.Д. Семёнова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить формы проявления инсайта (осознания болезни) у больного параноидной формой шизофрении; показать динамику критичности в процессе личностно-социального восстановления и возможность ее актуализации (или реактуализации).

**Дизайн:** описательное исследование, анализ единичного случая.

**Материалы и методы.** Изучены неструктурированные самоотчеты (дневники) пациента с параноидной формой шизофрении на трех временных отрезках: февраль 2000 г., октябрь — декабрь 2000 г. и ноябрь — декабрь 2002 г. Работа включала фиксацию фрагментов дневниковых записей, соответствовавших хотя бы одной характеристике инсайта, патопсихологический анализ фрагментов, выявление психопатологических объектов в фокусах инсайтов и анализ качественных изменений, происходивших с фокусами инсайтов.

**Основные положения.** Существует ряд отечественных и зарубежных подходов к пониманию инсайта при психических заболеваниях. Качественный анализ неструктурированных самоотчетов больного позволил сделать ряд важных предположений, одним из которых явилась гипотеза о существовании особой формы критичности, названной авторами психотической.

**Заключение.** Проблема инсайта при тяжелых психических заболеваниях, в частности при шизофрении, остается малоизученной и актуальной проблемой психиатрии и клинической психологии.

**Ключевые слова:** инсайт при психических заболеваниях, дневники больных шизофренией, метод анализа клинического случая, критичность у психически больных.

**Вклад авторов:** Бышок С.О. — сбор и обработка научного материала, проведение клинико-психологического анализа; Рупчев Г.Е. — разработка дизайна исследования и научное руководство; Семёнова Н.Д. — обзор новейших публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Бышок С.О., Рупчев Г.Е., Семёнова Н.Д. Особенности психотического инсайта и его отражение в дневниках пациентов. Доктор.Ру. 2021; 67–73. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-67-73

## Peculiarities of Psychotic Insight and Its Presentation in Patient's Diary

S.O. Byshok<sup>1</sup>, G.E. Rupchev<sup>1, 2</sup>, N.D. Semenova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University; 11 Mokhovaya St., Bld. 9, Moscow, Russian Federation 125009

<sup>2</sup> Scientific Centre of Mental Health; 34 Kashirskoe Shosse, Moscow, Russian Federation 115230

<sup>3</sup> V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 3 Poteshnaya St., Moscow, Russian Federation 107076

## ABSTRACT

**Study Objective:** To study manifestations of insight (disease awareness) in paranoid schizophrenia patients; to demonstrate criticality dynamics during individual and social development and its possible actualisation (or re-actualisation).

**Study Design:** descriptive study, case study.

**Materials and Methods.** We have studied unstructured self-reports (diaries) of a patient with paranoid schizophrenia during three periods: February 2000, October — December 2000, and November — December 2002. Our work involved identification of diary entries which corresponded to at least one insight characteristic; psychopathological analysis of fragments; identification of psychopathological objects in insight focuses; and analysis of quality changes in insight focus.

**Key Points.** There are a number of Russian and foreign approaches to the notion of insight in mental disorders. A quality analysis of unstructured self-reports of the patient facilitated a number of important assumptions, including a hypothesis of a specific form of criticality, which we call psychotic.

Бышок Станислав Олегович — кафедра нейро- и патопсихологии факультета психологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». 125009, Россия, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 2820-5046. <https://orcid.org/0000-0002-2441-4975>. E-mail: sbyshok@gmail.com  
Рупчев Георгий Евгеньевич — к. п. н., старший научный сотрудник кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ. 125009, Россия, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 8523-1306. <https://orcid.org/0000-0002-4440-095X>. E-mail: rupchevgeorg@mail.ru  
Семёнова Наталья Дмитриевна (автор для переписки) — к. п. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России, филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2206-6374. <https://orcid.org/0000-0001-7698-1018>. E-mail: niyami2020@gmail.com



Оригинальная  
статья



Original  
Paper

**Conclusion.** The issue of insight in severe psychiatric disorders, especially in schizophrenia, has been studied poorly and is a burning aspect in psychiatry and clinical psychology.

**Keywords:** insight in psychiatric disorders, diaries by schizophrenia patients, clinical case analysis method, criticality in mentally ill individuals.

**Contributions:** Byshok, S.O. — collection and processing of scientific materials; clinical and psychological analysis; Rupchev, G.E. — study design and academic advising; Semenova, N.D. — review of latest thematic publications; approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Byshok S.O., Rupchev G.E., Semenova N.D. Peculiarities of Psychotic Insight and Its Presentation in Patient's Diary. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 67-73. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-67-73

## ВВЕДЕНИЕ

Критичное отношение психически больных к своим психопатологическим переживаниям, мыслям, действиям, к своей личности в целом — важный фактор, влияющий на их позицию по отношению к лечебному процессу, на функционирование в социальной среде. При этом любой акт самоисследования, взгляд как бы со стороны на те или иные элементы внутреннего опыта, суть проявление критичного отношения, критичности [1]. Подразумевается наличие у субъекта минимальных ресурсов социального опыта, наличие представлений о «нормальности» и «ненормальности» тех или иных внутренних переживаний. Вслед за С.С. Корсаковым (1890) психиатры выделяют признаки, указывающие на выздоровление, среди них появление критичности и осознание болезни.

До недавнего времени в психиатрии отсутствовали четкие критерии и методики, с помощью которых можно было бы оценить степень критичности больных. Затем появились такие методики, созданные на основе *структурированных* самоотчетов и опросников [2]. Не умаляя важности подобного рода методик, следует указать на особую значимость оценки критичности и осознания болезни на основе *неструктурированных* самоотчетов пациентов, о чем писали еще классики психиатрии [1, 3].

### Клиническая эмпирия

В рамках клинического подхода нарушение критичности больного, нарушение осознания болезни рассматривались через врачебный опыт непосредственного наблюдения за пациентом. Вводились описательные понятия, такие как «осознание болезни», «установки больного по отношению к собственной болезни» [4]. Клиницисты говорили и о рефлексии, благодаря которой больной может «видеть себя», «судить о себе», «формировать себя» [4].

К. Ясперс указывал на такой момент внутренней жизни пациента, как «решимость заболеть» — некая грань, отделяющая осознание себя здоровым от осознания себя больным. В каждом отдельном случае существует своя, индивидуальная грань, до которой человек осознает собственные переживания как нормальные, а после которой — как патологические; имеется определенный момент между здоровьем и болезнью, когда все зависит от самого человека [1].

### Подход теории деятельности к критичности

В отечественной психологии личность исследовалась преимущественно через анализ ее деятельности. Некритичность рассматривалась как перестройка личностных особенностей, приводящая к невозможности вызвать установку на адекватное отношение к окружающей среде [5].

В условиях патопсихологического эксперимента нарушения критичности проявляются в неспособности испытуемого заметить ошибку, исправить ее даже при указании на это экспериментатора. Ситуация эксперимента может выявлять нару-

шения критичности, а также способствовать ее актуализации, посредством чего можно формировать критичность [5].

И.И. Кожуховской выделены основные виды нарушений критичности в ходе патопсихологического исследования: к собственным суждениям, действиям и высказываниям; к собственной личности; к психопатологическим переживаниям [6].

Таким образом, в рамках отечественной психологии не критичность — это не столько нарушение мышления, сколько проявление расстройства личностной сферы больного.

### Психоаналитический подход к критичности

В психоаналитических подходах критичность рассматривается, с одной стороны, как одна из функций Эго (способность к тестированию реальности, способность различать Я и не-Я, отличать внутриспсихическое, например фантазии, мысли, галлюцинации, от внешнего), с другой — как некий компромисс между защитными механизмами личности [7]. Без появления критичности к психопатологическим переживаниям нельзя говорить о ремиссии при шизофрении [4, 8].

Вместе с тем недостаток критичности при шизофрении в русле психоаналитических работ связывают с защитным механизмом отрицания и рассматривают как вполне понятную защиту человека от резкого снижения самооценки, неминуемого в случае осознания и принятия психического заболевания и необходимости лечения [7, 8].

### Понятие «инсайт» и современный эмпирический подход к критичности

О концептуальной и методологической недостаточности при изучении осознания болезни на психиатрических выборках писали еще Х. Amador и соавт., призывая к переоценке данного явления и к введению единой терминологии [9]. Так был предложен термин «инсайт» (англ. insight), заимствованный из гештальтпсихологии, классического психоанализа, инсайт-ориентированной психотерапии [9, 10]. При этом содержание термина изменилось: если в психотерапии под ним понимается моментальное озарение, момент осознания вытесненного, то в психиатрической практике — личностная особенность, изначально присущая (или не присущая) пациенту.

Предлагались инструменты оценки инсайта [2, 11]. Изначально использовались размытые определения («вербальное признание пациентом существующих психологических сложностей» и т. п.), пациенты опрашивались на предмет их отношения к болезни и далее разделялись на группы (с полным инсайтом, частичным инсайтом, не имеющие инсайта). Затем внимание стали уделять именно самоотчетам пациентов и инсайт начал представляться как некий континуум. Обращение к продукции пациента, спонтанно появляющейся в ходе лечения, субъективные критерии выздоровления вкупе с исследованиями качества жизни и проявлениями «нейрокогнитивного дефицита» — все это получило

широкое распространение в психиатрии [8]. В настоящее время инсайт не укладывается в бинарную систему («есть» или «нет»), а представляет собой континуальное понятие, где осознание болезни — лишь один из его аспектов [11].

Современное понимание инсайта включает осознание пациентом собственного душевного расстройства, социальных последствий этого расстройства и необходимости лечения, осознание своих необычных переживаний (симптомов) как патологических, способность приписывать симптомы — болезни. Различают несколько степеней инсайта [12]: 1) полное отрицание болезни; 2) неполное осознание болезни (больной обращается к врачу за помощью, но вместе с тем отрицает, что он болен); 3) больной осознает, что болен, но обвиняет в болезни окружающих или связывает болезнь с внешними обстоятельствами (в том числе с органическим поражением мозга); 4) больной объясняет болезнь чем-то таинственным, мистическим, непознаваемым; 5) адекватная самооценка, или «интеллектуальный инсайт», как признание факта болезни при неспособности применить критическую самооценку в будущем в качестве средства против патологических проявлений; 6) истинно адекватная самооценка, или «истинно эмоциональный инсайт», как осознание и адекватная эмоциональная реакция больного на свои мотивы и ощущения, адекватные отношения со значимыми другими. Клиницистам рекомендуют вносить в историю болезни степень инсайта и далее проследить его динамику в процессе лечения [12].

Пациенты с психотическими расстройствами обнаруживают низкие показатели инсайта [11, 12]. Низкий инсайт связан с малой эффективностью лечения [12], с риском развития суицидальных идей, особенно при первом эпизоде болезни [10], а хорошие показатели инсайта — с личностно-социальным восстановлением и лучшей трудовой адаптацией [12].

Инсайт в его связи с комплаенсом достаточно давно привлекает внимание исследователей [13–15]. Среди причин несоблюдения лечебных рекомендаций выделяют факторы, связанные с самим пациентом, прежде всего бедный инсайт, а также факторы коморбидности с нарушениями по типу злоупотребления веществами [16, 17]. Некомплаентность ведет к неудачам лечения, повышению морбидности и росту числа рецидивов, тогда как более полный инсайт способствует личностно-социальному восстановлению.

#### Клинико-психологический анализ единичного случая и проблема инсайта

Еще Фрейд заложил основы индивидуально-психологического подхода к психопатологии (случаи Анны О., Доры, Маленького Ганса, Шребера и др.). Далее стала развиваться методология клинико-психологического анализа единичного случая, позволяющего исследователю строить теоретическую модель и разрабатывать концепцию оказания помощи. Человек может представлять собой пример ситуации, некую фактологическую основу (так, врач может говорить о случае заболевания шизофренией, о случае, хорошо или плохо поддающемся лечению), или выступать как «неповторимая» личность, не входящая в «выборку».

Индивидуально-психологическое рассмотрение дает возможность «увидеть» инсайт таким, каким он проявляется в реальной жизни, у данного конкретного пациента. Внимание при этом уделяется не столько идентификации нозологической принадлежности случая, сколько конкретной, индивидуально обусловленной феноменологии.

Клиницист старается понять сокровенное, «закодированное» послание, находящееся в неструктурированных самоотчетах (например, в тексте дневников пациента). Важно знать способ «кодировки» послания, формы осознания болезни и проявления разума в болезни — почему происходит осознание и как оно происходит. Добавим, что некоторая парадоксальность ситуации заключается в том, что послание может быть «закодировано» не только для клинициста, но и для самого пациента.

**Цель исследования:** изучить, в каких формах проявляется осознание болезни (инсайт) у больного параноидной формой шизофрении; показать динамику критичности в процессе личностно-социального восстановления и возможность ее актуализации (или реактуализации).

**Задачи исследования:** 1) изучить дневниковые записи пациента и определить фрагменты для исследования; 2) провести патопсихологический анализ данных фрагментов.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в рамках методологии анализа единичного случая. Материалами исследования служили дневники и история болезни пациента Б. (1975 года рождения). Возраст пациента на момент исследования — 25 лет.

История болезни: манифест заболевания произошел осенью 1995 г. (в возрасте 20 лет). В октябре 1996 г. пациент поступил на лечение в стационар психиатрической клиники, где пробыл до февраля 1997 г. Первичный диагноз: *шизофрения шубообразная, аффективно-бредовой приступ*. В июле 1998 г. вторично помещен в клинику, где пробыл месяц. Диагноз: *шизофрения параноидная, непрерывно-прогредиентное течение, с выраженными изменениями личности в эмоционально-волевой сфере и социально-трудовой дезадаптацией, галлюцинаторно-параноидный синдром*.

В период написания дневников Б. принимал антипсихотические препараты, лечился амбулаторно.

Работа с материалами дневников и соотнесение их с данными истории болезни осуществлялись в следующем порядке: фиксировались фрагменты дневниковых записей, соответствовавшие хотя бы одной из характеристик инсайта; проводился патопсихологический анализ фрагментов; выявлялись психопатологические объекты, попадавшие в фокус инсайта; анализировались качественные изменения, которые происходили с фокусами инсайтов. Динамика прослеживалась по трем временным отрезкам: февраль 2000 г., октябрь — декабрь 2000 г. и ноябрь — декабрь 2002 г.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Со слов пациента, первоначальной целью ведения дневника было зафиксировать то, что он впоследствии скажет лечащему врачу. Спустя время дневник стал средством общения пациента с самим собой, средством психологической саморегуляции.

#### Психопатологические объекты, на которые направлен инсайт

(февраль 2000 г.)

#### Психические автоматизмы и деперсонализация.

Б. пишет об ощущении внутри себя другого человека, который «тянет» его совершить неадекватные поступки, могущие привести к негативным последствиям для него самого (например, броситься с моста в Москву-реку) и окружающих. Интеллектуальный инсайт: *«У меня такое впечатление, что кто-то хочет покончить мою жизнь самоубийством. И все же я отчетливо понимаю, что этого не может быть».*

В другом месте Б. пишет о «явственном ощущении внушенности» мыслей.

Борьба с навязчивыми тенденциями сопровождается страхом, которого больной не может объяснить. Возможно, имеет место витальный страх за жизнь и существование, который мало рефлексивируется, но в известной мере препятствует совершению опасных для больного и окружающих поступков. Критичность проявляется в виде интеллектуального понимания и в косвенной форме: Б. указывает на «впечатление» воздействия извне, а не на реальное воздействие.

**Дереализация.** Б. пишет о «впечатлении», что «вместо глаз, головы и тела» у него «монитор, транслирующий окружающий мир», — здесь также употреблено слово «впечатление». Он упоминает о трудностях в плане адекватного восприятия «предметов», которые от него «на расстоянии», видя причину этого в том, что «мозг не перерабатывает информацию», — симптом нарушения восприятия приписывается болезни.

**Сенестопатии.** Б. часто упоминает о неприятных и тягостных ощущениях непонятного происхождения в разных частях тела («ломание» и «нервный зуд... внутри ног и рук»), с которыми пытается справиться с помощью причудливых телодвижений (вис вниз головой и пр.). Далее он начинает считать эти ощущения «ненормальными», то есть они становятся новыми объектами в фокусе инсайта. Сенестопатии Б. объясняет тем, что в то время «на самом деле... болела нервная система».

**Навязчивые мысли.** Б. пишет об «одолевающих навязчивых идеях», связанных с деперсонализацией и психическими автоматизмами (как в случае с желанием прыгнуть с моста в Москву-реку). «Раз в голове есть голоса, которые заставляют меня [сделать нечто опасное], я должен мысленно сопротивляться и подавлять их».

**Слуховые галлюцинации.** «Раньше голоса были сами по себе, а я сам по себе. Я не мог отличить голоса от собственных мыслей», — пишет Б. Теперь же, по его словам, «бывает так, что в голове возникает какой-то расплывчатый образ», который он начинает «развивать». Это изменение можно интерпретировать как частичное преодоление пациентом расщепления и «раздвоенности» психики.

«Голоса говорили мне... А может, это были не голоса, а мои мысли, которые очень напоминали голоса», «Голоса называют меня трусливым, плохим. Таким оценивают меня голоса, да и я сам себя так же оцениваю» — в самом построении этих фраз заметна путаница с определением своей позиции и позиции «голосов». Самооценка Б. здесь совпадает с критической оценкой его «голосами». Далее упоминаются «полуголоса, полумысли», возникающие вместе с сенестопатиями, — очевидна неопределенность данных феноменов для больного, он не знает, отнести ли их к (своим) мыслям или к (внешним) «голосам». Б. вспоминает о «странных мыслях», посещавших его во время службы в армии: «Они появлялись как наваждение, подавляли разум и создавали извращенное понимание моего места в обществе, извращали оценку происходящих событий... Эти сумасшедшие мысли звучали как "голоса"».

Выздоровление Б. связывает с избавлением от слуховых галлюцинаций: «Полностью спокойным я смогу быть только в том случае, если в голове не будет голосов».

**Интерпретативный бред.** Б. пишет о поисках «знаков», якобы установленных для него «колдунами и спецслужбами». «Знаки» должны были привести Б. к знакомой девушке. В оценке событий прошлого он ориентируется на «здоровое» понимание жизненных ситуаций, противопоставляя его пониманию ложному, исходящему из болезни: «Если рассуждать

здорово, то мне нужно было всего лишь узнать ее телефон через приятеля». Тогда же Б. «помимо воли, вопреки желанию концентрировал внимание на "условных сигналах"».

**Страхи.** Б. боится, что «в какой-то момент утратит контроль над собой и сделает что-нибудь с окружающими или с собой». Он пишет о навязчивых страхах и об ощущении всемогущества, связанного с возможностью «взглядом останавливать страх». «Голоса» же говорят: «Так каждый может. А ты попробуй словами мысленно победить страх». Инсайт: «Страх основан на непонимании природы видений [будущего]. Нормальное предвидение предстоящих действий я объяснял внушенными колдунами мыслями. Или вообще — психотропным оружием».

**Ложное узнавание.** Пациент видит в иконе, изображающей Христа, поочередно некоторых родственников и знакомых и задается вопросом: «Нормально ли это?»

**Специфические формы критичности (психотический инсайт).** «Голоса требуют, чтобы мысли шли, что называется, "от души". Это важное воспоминание». Сами «голоса» «требуют», чтобы мысли Б. шли «от души», то есть чтобы мысли были именно его мыслями, а не навязанными ему извне. Критичность объективируется, проявляясь в форме «голосов»: «Голоса обвиняют меня в том, что в моей голове существуют голоса». Инсайт «встраивается» в галлюцинацию (псевдогаллюцинацию). Б. пишет о существовавшей у него идее «не иметь своего мнения» и о «стремлении поступать так и делать то, что ожидали окружающие» — возможно, так проявляется идея конвенциональности, встроенная, однако, в бредовую систему «эксперимента».

**Отношение к своей личности, окружающему миру и болезни.** Б. строит гипотезы по поводу причин заболевания и видит «одну из причин сумасшествия» в «раздвоенности и противоречивости души». Он отмечает, что «должен быть хорошим человеком, имеющим твердые убеждения и четкую жизненную позицию», и подчеркивает, что «все это нужно, чтобы не сойти с ума». Б. пишет, что «вел двуличную жизнь», выражавшуюся, с одной стороны, в «стремлении расположить к себе окружающих», а с другой — в скрытом (паранойальном) противостоянии им.

«Если оценивать мой духовный мир, то он менялся на протяжении последних лет. В последнее время мое мировоззрение становится таким же, каким было [до начала болезни]... то есть приходит в норму». Б. атрибутирует психопатологические переживания (в частности, идеи о наведенной порче и сглазе) болезни: «Мне неприятно вспоминать это, но, думаю, в этой моей слабости виновен не я, а болезнь». И далее: «Если с кем-то что-то случается, то это не вина (или, наоборот, заслуга) какого-нибудь колдуна, а просто так случилось». Идеи относительно будущего: «Строить планы на будущее, конечно, надо. Только они должны быть выполнимыми. Нельзя мечтать о несбыточном и маловероятном. Бредовые фантазии искажают правильное понимание действительности».

(октябрь — декабрь 2000 г.)

**Зрительные галлюцинации.** «Я вижу то, чего нет на самом деле. Я не знаю, как это назвать. Галлюцинации, наверное». Б. осознает свои симптомы как психопатологические, называя их галлюцинациями, он способен тестировать реальность.

**Слуховые галлюцинации.** «Я думаю (или слушаю голоса) о какой-нибудь своей проблеме». Болезненное расщепление частично преодолевается. Пациент Б. вспоминает,

что в прошлом «не знал, что голоса — это психическое заблуждение, слышать голоса — не нормально».

**Галлюцинаторно-параноидный синдром.** Рассуждая о «перенесенном психическом заболевании», Б. описывает феномены, относимые к синдрому Кандинского — Клерамбо (бред преследования со слуховыми галлюцинациями). Большой характеризует переживания прошлого как «навязчивые идеи», «внутреннюю убежденность» и «полный бред». Он пишет: «Следят за мною людьми... Но постепенно подозрительность стала навязчивой».

Появилась критичность к бреду преследования, симптом стал Эго-дистонным. Б. приписывает свои психопатологические переживания болезни: «Самое ужасное в моем заболевании было то, что я считал все происходящее во мне и вокруг меня не болезнью, а управляемым экспериментом (хотя иногда соглашался мысленно с тем, что я все-таки болен)».

**Специфические формы критичности (психотический инсайт).** Б. пишет, что во время болезни считал борьбу с «голосами» «испытанием», которое он должен пройти, чтобы доказать (кому?), что он «настоящий человек». Б. не решался рассказать о «голосах» даже врачам, так как они были включены в его бредовую систему. Позже у Б. появилась идея, что он «не должен верить звучащим мыслям», а должен «не слушаться и бороться с голосами». Сама мысль о ненормальности «голосов» и необходимости «бороться» с ними суть проявление инсайта.

Отдельного рассмотрения заслуживает соотношение между инсайтом, представлениями о «нормальности» и архаичным супер-Эго больного (необходимостью доказать, что он «настоящий человек»). Проявление разума в болезни: «Даже когда я себя плохо чувствовал, в голове появлялись правильные мысли».

**Отношение к своей личности, окружающему миру и болезни.** «Я чувствую, что постепенно выздоравливаю. Впереди у меня жизнь. Надеюсь и хочу верить, что жизнь будет долгой. Какой она будет, я не знаю». Б. признает неопределенность будущего, невозможность точно «проектировать» будущее, свои действия и поступки, как того требуют «голоса» и архаичное супер-Эго.

Он начинает воспринимать себя более реалистично: «Я должен понимать — я не суперчеловек и не избранник Богов. Мысли о себе как о мессии недопустимы». Принимает неоднозначность, амбивалентность происходящего в жизни: «Может, это примитивно, зато понятно. А жизнь — сложна, в ней много непонятного. Неоднозначного — еще больше. Почти все в жизни имеет положительные и отрицательные стороны». Б. не обесценивает настоящее, старается найти в нем положительное: «Когда окончательно выздоровлю и буду снова умным, сильным, целеустремленным, я не должен отказываться от того хорошего, что имею в душе сейчас». Он пишет о необходимости «критичного отношения к себе и своим родственникам» и о том, что не стоит сразу отворачиваться от человека, совершившего «некрасивый поступок», нужно сначала «попытаться понять».

Б. так отзывается о своем нынешнем состоянии (ремиссии): «Находиться в теперешнем состоянии, так думать и так чувствовать — это просто нормально». Он имеет представление о «норме» и «нормальности» и может сравнивать нынешнее состояние с состоянием в период обострения.

(ноябрь — декабрь 2002 г.)

**Постшизофреническая депрессия.** «Кто я? Никто! У меня ничего нет и вряд ли что-нибудь когда-нибудь появится».

«Даже работы нормальной нет. Я просто больной человек». «Мало того что больной — я еще и необразованный, тупой, недалекий». «Я никогда не стану праведником». «Просто я шизофреник. И вообще, если без шуток — я несчастный человек». «Я болен шизофренией, то есть я дурак. Мне очень не нравится чувствовать себя дураком». Фокус внимания смещается с отношений «Я — симптом» на отношения «Я — окружающий мир» и «Я — последствия болезни».

Б. вспоминает о попытке самоубийства в период обострения болезни, за несколько лет до настоящего момента. Подробно описывая этот эпизод (порядка 420 слов), он называет «дурацкими бреднями», «навязчивыми идеями» и «шизофренией» представление о том, что, сделав себе «не смертельное» ранение в грудь, сможет избавиться от тягостных симптомов. В записях ноября — декабря 2002 г. Б. неоднократно возвращается к теме суицида, признавая значимость проработки, «проговаривания» темы: «Я сделал неожиданный вывод — чем больше говорю о самоубийстве, тем меньше вероятность того, что покончу с собой».

**Слуховые галлюцинации.** «Место голосов заняли мысленные диалоги с собой». Б. приходит к выводу, что тот, кто «отвечает» ему, — это он сам: «Я говорю что-то, а потом представляю возможный ответ. Это уже после мне кажется, что кто-то мне отвечает, беседует со мной». Описывая ситуацию, когда «голоса» призывали стать «хорошим человеком» и пр., Б. прерывает себя: «Что за бред! Понятное дело — я сам стремился стать хорошим человеком». Вместо объекта интенции мысли Б. становится ее субъектом, вновь обретая контроль над мыслями, стремлениями, представлениями.

Из человека, страдающего от слуховых галлюцинаций, Б. превращается в «носителя голосов»: «Теперь я просто не обращаю внимания на голоса. Они не мешают или их вообще нет». Постепенно «голоса» теряют связь с психопатологией, становясь одной из специфических форм мышления: «Меня не беспокоит раздвоенность, не беспокоят голоса, не беспокоят непонятные боли. Все это сохраняется, но я привык жить с этим и это мне не мешает». Совладать с периодически возникающим наплывом мыслей теперь проще, так как увеличилась степень подконтрольности мышления воле (в психоаналитической трактовке — усилилось Эго): «Обычно помогает избавиться от навязчивых мыслей, если удастся отвлечься, переключиться или несколько раз мысленно пропеть хорошую песню».

Однако у Б. остается некоторая резидуальная симптоматика: «Когда слышу голоса или чувствую проявление болезни, с одной стороны, мне понятно, что это болезнь, с другой стороны, кажется, что продолжается эксперимент с психотропным оружием, спецслужбами, колдунами и прочей ерундой». Феномен «двойной ориентации» — один из признаков возвращения к нормальному, вероятностному мышлению.

**Отношение к своей личности, окружающему миру и болезни.** «Я уверен, что выздоровел. К сожалению, это ощущение здорового ума и полного контроля над собой пройдет. Я снова начну испытывать стрессы, пойду на работу, мне будет казаться, что люди думают и говорят обо мне. На работе буду чувствовать себя неуверенно, а дома опять буду скандалить с мамой. Это будет потом. А сейчас мне просто очень хорошо». Звучит тема будущего. Б. признает неопределенность и возможную опасность событий, которые могут случиться впоследствии, он становится более устойчивым к стрессам, а его мышление — более ориентированным на реальность (усиление Эго): «Я не знаю, что будет. Удастся ли найти хорошую работу или придется».

отказаться от работы из-за болезни? Не знаю, буду ли чувствовать себя лучше или хотя бы так же, как сейчас. Хотя даже сейчас я чувствую себя так хорошо, что считал бы себя вообще здоровым, если бы не отдельные симптомы, возвращающие к печальной реальности». Он пишет: «Я все равно буду планировать жизнь и давать себе установки. Но я не могу планировать судьбу, не могу знать, сбудется то, что я наметил, или нет».

Б. рассматривает возможные варианты развития жизни, если бы не случилось болезни, пытается понять не только свои страдания, но и страдания родителей. Лишь недавно Б. стал понимать, как им «тяжело жить». Он смог объективировать свой болезненный опыт и перенести его на значимых других (родителей).

Признавая ограниченность своих возможностей (по сравнению с периодом до болезни), Б. обеспокоен «отсутствием страха перед плохим развитием дальнейшей жизни». «Меня почти не волнует болезнь и ее симптомы. Мне интересно получить ответы на вопросы: кто я? какой я?» — Б. пишет о себе как о целостной, включенной в социум личности. Борьба с одолеваемыми симптомами сменилась поиском себя в мире социальных отношений. Фокус самоисследования сместился с отношений «Я — болезнь» к отношениям «Я — окружающий мир»: «Мне становится легче жить, когда записываю то, что волнует. Если раньше волновала шизофрения и симптомы, то теперь волнует то, какой я есть и каковы мои отношения с людьми. Раньше о болезни я писал, чтобы не забыть, что рассказывать врачам, — я писал для врачей. Теперь пишу для себя».

Рассуждая о причинах болезни, Б. отмечает, что «наверное, только врачи ответят на этот вопрос». Хотя и врачи теперь перестают быть всемогущими, все понимающими, коими воспринимались прежде: «Даже врачи до конца не понимают, как мне было плохо».

Далее при обсуждении результатов представлены даты и соответствующий им характер осознания психопатологических переживаний.

#### Патопсихологический анализ динамики инсайта

(февраль 2000 г.)

На первом плане — описание случаев и фактов деперсонализации и дереализации, а также психических автоматизмов с полной или, чаще, частичной критичностью. Б. также пишет о сенестопатиях и попытках справиться с ними. Хотя больной находится в состоянии поглощенности психопатологическими переживаниями, он строит гипотезы о причинах заболевания и видит их в «раздвоенности и противоречивости» своей личности. «Раздвоению души» Б. приписывает также неудачи в социальной жизни.

Отметим специфическую форму проявления критичности (психотический инсайт): критическое отношение к психопатологическим переживаниям выражается с помощью психопатологических же средств (как правило, слуховых галлюцинаций императивного характера).

Описываемые феномены относятся к настоящему времени, однако имеются и ретроспективные включения. Ориентация на будущее связана с желанием избавиться от «голосов».

(октябрь — декабрь 2000 г.)

На первый план выступает своеобразная «полемика» Б. с жестким психотическим супер-Эго, императивы которого («делай то-то и пр.>) формально сходны с повелевающими «голосами». Отметим подчеркивание или взятие в рамочку

таких императивов в тексте, что указывает на их особую важность для Б. Больной составляет «план действий», следуя которому сможет жить нормально. Критика связывается с попытками «смягчить» суровые императивы, с более мягкой их интерпретацией.

Обращает на себя внимание Эго-синтонность императивов: они являются выражением неоднократно встречающейся в записях идеи «быть хорошим человеком». У Б. всегда наличествует некая оглядка на «кодекс честного поведения», что помогает ему выйти на конвенциональный уровень функционирования, несмотря на захваченность психопатологическими переживаниями. Этот «кодекс», хоть и принимает ригидные и архаические формы, служит важным подспорьем, подерживающим Б. и не дающим ему «провалиться» в психоз.

Отмечаются страхи (потери контроля, рецидива болезни), признается необходимость «следить за собой». Появляется большое количество записей, связанных не непосредственно с борьбой с наличествующими психопатологическими переживаниями, а с осознанием себя в мире социальных отношений и ситуаций (темы: работа, близкие люди, отношения с женщинами и пр.).

Прослеживается «путаница» собственных мыслей Б. и «голосов». Если раньше Б. различал мысли и «голоса», то теперь затрудняется это сделать. Это может рассматриваться как признак частичного преодоления шизофренического расщепления, постепенной интеграции «отщепленных» мыслей и чувств.

Описываемые феномены относятся к настоящему и прошлому. Доминируют ретроспективные описания, что позволяет предположить отсутствие ярко выраженной симптоматики при написании этой части дневников. Часто появляются рассуждения о будущем — заметно признание его неопределенности, даже при следовании «кодексу хорошего человека».

(ноябрь — декабрь 2002 г.)

На первый план выступают отчетливые признаки постшизофренической депрессии: суицидальные мысли, самообвинение, ощущение собственной социальной несостоятельности.

Основной темой нарратива являются не воспоминания и описание собственных психопатологических переживаний, как это было ранее, а попытки осознать себя и свое место в обществе, осмыслить или переосмыслить отношение к прошлому и, главное, к настоящему. Б. рассматривает свои жизненные перспективы, учитывая факт ограниченности, связанный с болезнью и ее последствиями. Отметим страхи возможного рецидива заболевания.

Обращает на себя внимание ориентация Б. на конвенциональность, проявляющаяся в способах реагирования на окружающее, отношении к себе. Высмеивание самого себя, шутки, связанные с болезнью, также могут рассматриваться как проявление конвенциональной реакции на неконвенциональные (психопатологические) переживания; Б. способен объективировать психопатологические переживания, обозначить их. Сверхконкретность мышления, обусловленная шизофренией, преодолевается, появляется возможность символизации опыта.

В тексте резко уменьшается количество жестких императивов. Четкая датировка, появившаяся в дневниковых записях этого периода, может быть интерпретирована как возвращение Б. на конвенциональный уровень функционирования. Продолжается процесс «интеграции» собственных мыслей и «голосов», в известной мере преодолевается шизофреническое расщепление.

Описываемые психопатологические феномены относятся в основном к прошлому. Производя ретроспективный критический анализ психопатологических переживаний, Б. составляет своего рода субъективную этиологию болезни. При этом даже в ретроспективных описаниях отчетливо проявляется ориентация на будущее.

\*\*\*

Нами прослежена динамика инсайта: от фрагментарно (в начальных записях) до практически полного. Далее все психопатологические переживания пациент атрибутирует болезни или ее последствиям. В записях происходит постепенный переход от концентрации на борьбе с психопатологическими переживаниями к осознанию (как процессу) своей личности, включенной в мир социальных отношений. Отмечается постепенная интеграция «голосов» и собственных мыслей: если сначала пациент был сконцентрирован на борьбе с «голосами», на «спорах» с ними, то впоследствии он более концентрируется на планах на будущее, на внешнем мире, а звучащие мысли принимает и воспринимает как факт. Жизнь Б. постепенно возвращается в «нормальное» русло, хотя пережитый психоз оставил серьезный отпечаток на его личности.

### Выводы

Душевные переживания не могут предстать перед глазами исследователя с очевидностью физического объекта — при их реконструкции следует опираться на документальные свидетельства в виде неструктурированных самоотчетов (дневников пациентов).

Инсайт может быть осмыслен как динамическое образование, в фокус которого в разные периоды болезни попадают различные психопатологические объекты. Исследование дневников пациента Б., относящихся к трем временным интервалам, выявило некоторые закономерности смещения фокуса. На ранних стадиях болезни и в период обострения в фокус инсайта попадают отдельные психотические симпто-

мы, тогда как на стадии ремиссии фокус смещается — инсайт направляется на осознание места в социуме, построение «нормальных» отношений с окружающими, планирование будущего с учетом последствий перенесенного психоза, а упоминания отдельных симптомов (резидуального характера) становятся редкими.

При анализе дневников пациента Б. обнаружена форма проявления критичности (инсайта), которую нельзя отнести ни к одной из принятых в психиатрической классификации форм (полная, формальная или отсутствие критичности). Эту форму критичности можно назвать психотическим инсайтом: критичность «встраивается» в психопатологические симптомы. При этом, формально являясь психопатологическими (то есть относящимися к болезни), некоторые объекты сознания могут иметь позитивный, «здоровый» смысл. В частности, проявлениями психотического инсайта являются «голоса», предостерегающие больного от совершения недопустимых действий или сообщаящие о том, что нынешнее состояние является ненормальным, болезненным.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая проявления критичности (инсайта), клиницистам следует обращать внимание не только на явные формы (выражающиеся, в частности, в атрибуции психопатологических переживаний), но и на неявные, скрытые формы, к которым относится психотический инсайт. В целях дальнейших исследований психотический инсайт как явление требует операционализации.

Для получения более полной информации об успешности лечения представляется важным оценивать проявления инсайта в развитии. Важно определить, какие формы критичности выступают на первый план в те или иные периоды времени, с чем может быть связано изменение фокуса инсайта.

Неструктурированные самоотчеты (дневники) больных, наряду с опросниками и иными методиками, могут стать важным подспорьем для клиницистов в попытке понять пациента и назначить наиболее подходящее лечение.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ясперс К. *Общая психопатология*. М.: Практика; 1997. 1056 с. [Jaspers K. *General Psychopathology*. М.: Praktika; 1997. 1056 p. (in Russian)]
2. Marková I.S., Berrios G.E. *The assessment of insight in clinical psychiatry: a new scale*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1992; 86(2): 159–64. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1992.tb03245.x
3. Bleuler E. *Руководство по психиатрии*. М.: изд-во Независимой психиатрической ассоциации; 1993. 524 с. [Bleuler E. *Psychiatric Guide*. М.: Izdatel'stvo Nezavisimoj psichiatricheskoj asociacii; 1993. 524 p. (in Russian)]
4. Снежневский А.В. *Общая психопатология: Курс лекций*. М.: МЕДпресс-информ; 2001. 208 с. [Snezhnenskij A. *General Psychopathology: Course of Lectures*. М.: MEDpress-inform; 2001. 208 p. (in Russian)]
5. Зейгарник Б.В. *Патопсихология*. М.: изд-во МГУ; 1986. 288 с. [Zejgarnik B. *Pathopsychology*. М.: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1986. 288 p. (in Russian)]
6. Кожуховская И.И. *Нарушение критичности у психически больных*. М.: изд-во МГУ; 1985. 86 с. [Kozhuhovskaya I. *Disturbances of criticality in the mentally ill*. М.: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1985. 86 p. (in Russian)]
7. Томэ Х., Кэчеле Х. *Современный психоанализ: Исследования*. СПб.: изд-во ВЕИП; 2001. 304 с. [Thomä H., Kächele H. *Contemporary Psychoanalysis: Research*. СПб.: Izdatel'stvo VEIP; 2001. 304 p. (in Russian)]
8. Lopez-Morinigo J.-D., Ajnakina O., Martínez A.S.-E., Escobedo-Aedo P.-J., Ruiz-Ruano V.G., Sánchez-Alonso S. et al. *Can metacognitive interventions improve insight in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review*

and meta-analysis. *Psychol. Med.* 2020; 50(14): 2289–301. DOI: 10.1017/S0033291720003384

9. Amador X., David A. *Insight and Psychosis*. New York: Oxford University Press; 1998. 402 p.
10. Jacob K.S. *Insight in psychosis: A critical review of the contemporary confusion*. *Asian J. Psychiatr.* 2020; 48: 101921. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.101921
11. Elowe J., Conus P. *Much ado about everything: A literature review of insight in first episode psychosis and schizophrenia*. *Eur. Psychiatry.* 2017; 39: 73–9. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.07.007
12. Vohs J.L., George S., Leonhardt B.L., Lysaker P.H. *An integrative model of the impairments in insight in schizophrenia: emerging research on causal factors and treatments*. *Expert Rev. Neurother.* 2016; 16(10): 1193–204. DOI: 10.1080/14737175.2016.1199275
13. Van Camp L.S.C., Sabbe B.G.C., Oldenburg J.F.E. *Cognitive insight: A systematic review*. *Clin. Psychol. Rev.* 2017; 55: 12–24. DOI: 10.1016/j.cpr.2017.04.011
14. Rao K.N., George J., Sudarshan C.Y., Begum S. *Treatment compliance and noncompliance in psychoses*. *Indian J. Psychiatry.* 2017; 59(1): 69–76. DOI: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\_24\_17
15. Kalucha S., Mishra K.K., Gedam S.R. *Noncompliance in psychosis*. *J. Datta Meghe Inst. Med. Sci. Univ.* 2017; 12(1): 61–5.
16. Lysaker P.H., Vohs J., Hillis J.D., Kukla M., Popolo R., Salvatore G. et al. *Poor insight into schizophrenia: contributing factors, consequences and emerging treatment approaches*. *Expert Rev. Neurother.* 2013; 13(7): 785–93. DOI: 10.1586/14737175.2013.811150
17. Xavier R.M., Vorderstrasse A. *Neurobiological Basis of Insight in Schizophrenia: A Systematic Review*. *Nurs. Res.* 2016; 65(3): 224–37. DOI: 10.1097/NNR.000000000000159

Поступила / Received: 23.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 05.04.2021

АГ	— артериальная гипертензия	ОШ	— отношение шансов
АД	— артериальное давление	ПАВ	— психоактивные вещества
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
АСТ	— аспаратаминотрансфераза	ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография, позитронно-эмиссионная томограмма
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДИ	— доверительный интервал	СД	— сахарный диабет
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ТЗ	— трийодтиронин
ИМТ	— индекс массы тела	Т4	— тироксин
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы	ТТГ	— тиреотропный гормон
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ЛФК	— лечебная физкультура	ЦНС	— центральная нервная система
МКБ	— Международная классификация болезней	ЧДД	— частота дыхательных движений
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
		ЭЭГ	— электроэнцефалография, электроэнцефалограмма

## ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ / MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS

### ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»\*

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях. От одного автора не может быть принято к публикации более двух статей в выпуск. Все материалы проходят проверку программой AntiPlagiarism.NET.

2. К рукописи должно прилагаться направление от учреждения за подписью руководителя либо его заместителя (сканированная копия), в Приложении которого должно быть согласие на публикации, заверенное личными подписями всех авторов. Оно должно содержать:

- название рукописи;
- сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения, его полное и краткое наименование), индекс, адрес места работы, eLIBRARY.RU SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
- номер телефона автора, ответственного за переписку;
- сведения об источниках финансирования (при их наличии);
- информация о конфликте интересов;
- вклад каждого автора в подготовку рукописи.

*Примечание. За точность сведений об авторах редакция ответственности не несет.*

3. Формат текста рукописи — Word, шрифт — Times New Roman, кегль — 14, межстрочный интервал — 1,5 пт, поля — не менее 2 см. Все страницы должны быть пронумерованы (начиная с титульной).

На первой (титульной) странице приводятся название статьи (не более 100 знаков с пробелами), инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения), с дублированием на английском языке.

*Примечание. Лица, оказавшие помощь в написании статьи, перечисляются в разделе «Благодарности».*

4. Максимальный объем рукописи:

- для описания клинического случая или обмена опытом — 20 000 знаков с пробелами (12 страниц А4 в формате Word);
- для исследования — 25 000 знаков с пробелами (14 страниц А4 в формате Word);
- для обзора — 35 000 знаков с пробелами (19 страниц А4 в формате Word).

*Примечание. В случае если заданное количество знаков превышено, но обосновано авторами, то решение о возможности сохранения объема принимается на заседании редколлегии.*

\* С полным списком требований к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру», можно ознакомиться на сайте [journaldoctor.ru](http://journaldoctor.ru).