

18+

ISSN 1727-2378  
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU**  
**NEUROLOGY PSYCHIATRY**

PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

**VOL. 19, No. 4 (2020)**

**A.G. GOFMAN**

Interview with the Science  
Director of the Department of  
Mental Disorders Complicated by  
Dependency Diseases, Moscow  
Psychiatric Research Institute,  
a branch of the V.P. Serbsky  
National Medical Research Center  
for Psychiatry and Narcology  
see pages 4–5

## **Александр Генрихович Гофман**

Интервью с научным  
руководителем отделения  
терапии психических  
расстройств, осложненных  
болезнями зависимости,  
Московского НИИ  
психиатрии — филиала НМИЦ  
психиатрии и наркологии  
имени В.П. Сербского  
читайте на с. 4–5

# Доктор.Ру

**НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ТОМ 19, № 4 (2020)**

# 100 лет

## Московскому научно-исследовательскому институту психиатрии — филиалу ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России

*Институт был учрежден постановлением коллегии научного сектора Наркомпроса РСФСР от 30 марта 1920 года «О преобразовании Психоневрологического музея в Московский психоневрологический институт».*

Основателем и музея, и института был Федор Егорович Рыбаков (1868–1920), ученик С.С. Корсакова, автор известного руководства по психиатрии и сохраняющих до настоящего времени свое значение работ, посвященных проблемам социальной психиатрии, алкоголизма, аффективных психозов.

Начиная с конца 20-х годов прошлого века коллектив института проводил масштабную работу по реконструкции больницы, улучшению социального положения больных. Развивалась система психиатрических и наркологических учреждений, центром которой стал психоневрологический диспансер. Многие идеи и начинания первых десятилетий деятельности института оказались созвучны задачам научных и организационных поисков в последние годы. Институт не только принял участие в радикальном изменении этико-деонтологических и правовых основ оказания психиатрической помощи, но и стал фактически научно-методическим центром ее реорганизации, развивая дифференцированную систему стационарных, внестационарных и внедиспансерных служб.

Общепризнан вклад ученых института в разработку методов терапии психических заболеваний. Здесь впервые в нашей стране были применены инсулинотерапия, электросудорожная терапия, получил развитие ряд немедикаментозных методов лечения. Среди направлений научной деятельности сотрудников института — проблемы экзогенно-органических расстройств и эпилепсии, суицидологии, сексуальных расстройств, психозно-эндокринологии, биохимии, нейрофизиологии, клинической психологии и нейропсихологии. В институте разрабатываются клиничко-психопатологические и терапевтические подходы к сложным сочетаниям основных психических заболеваний и различных патологических зависимостей, методологические аспекты расстройств психического здоровья, раннего предупреждения заболеваний, в частности расстройств аффективного спектра. Здесь прошли клиническую апробацию практически все применяемые в настоящее время зарубежные и отечественные психотропные средства. Эти исследования привели к раскрытию ряда фундаментальных закономерностей течения психических расстройств и возможностей их терапии.

В разные годы в институте работали такие выдающиеся ученые, как Т.А. Гейер, П.Е. Снесарев, М.Я. Розенштейн, М.Я. Серейский, Б.В. Зейгарник, С.Г. Жислин, В.М. Морозов, Г.Е. Сухарева, Д.Е. Мелехов, Г.Я. Авруцкий, И.Я. Гурович. Многолетними усилиями академика АПН В.М. Шкловского создан один из лучших в мире Центр патологии речи и нейрореабилитации.

С 2014 года Московский научно-исследовательский институт психиатрии стал одним из филиалов Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, сохраняя прежние традиции и развивая новые направления деятельности.



*Рыбаков Федор Егорович  
(1868-1920)  
Первый директор института*

*По материалам  
Московского научно-исследовательского  
института психиатрии*



При поддержке  
Российского  
общества  
психиатров

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Неврология Психиатрия.  
Том 19, № 4 (2020)

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

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2018 — 0,438

Главный редактор журнала  
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Богданов Р.Р., д. м. н.  
Воробьева О.В., д. м. н.  
Горобец Л.Н., д. м. н., профессор  
Марченко А.А., д. м. н., профессор  
Мельникова Е.А., д. м. н.  
Руженцова Т.А., д. м. н., доцент  
Шавловская О.А., д. м. н.

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

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

Литературный редактор  
Куртик Е.Г.

Реклама  
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4 из архива  
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

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

— на правах рекламы

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.)

При перепечатке текстов и фотографий,  
а также при цитировании материалов  
журнала ссылка обязательна

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов

За точность сведений об авторах,  
правильность цитат и библиографических  
данных ответственность несут авторы

Дата выхода в свет: 29.06.2020  
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.

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU  
доступны полные тексты статей.  
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в каталоге  
Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366.  
Цена свободная

# Доктор.Ру

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 19, № 4 (2020)

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Гофман А.Г.:** «Одна из главных задач, которые стоят перед нами, — достижение у пациентов длительной ремиссии после лечения и воздержание от алкоголя и любых психоактивных веществ...»

## НЕВРОЛОГИЯ

- 6–10 **Туннельная нейропатия бедренного нерва при патологии тазобедренного сустава**  
Пилиева А.В., Арьков В.В., Гришина Н.А.
- 11–17 **Терапия хронического болевого синдрома в условиях изоляции**  
Шавловская О.А., Наумов А.В., Романов И.Д.
- 18–22 **Современные представления о механизмах действия нимесулида**  
Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г.
- 23–28 **Роль специализации полушарий головного мозга в эмоциональном контроле**  
Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народова В.В., Ерахтин Е.Е., Карнаухов В.Е., Дмитренко Д.В.
- 29–34 **Исходы хирургического лечения эпилепсии**  
Арешкина И.Г., Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А., Народова Е.А., Дмитренко Д.В.

## ПСИХИАТРИЯ

- 35–42 **Патология микроструктурной коннективности головного мозга при синдроме зависимости от опиоидов и алкоголя**  
Тарумов Д.А., Труфанов А.Г., Железняк И.С., Шамрей В.К., Малаховский В.Н.
- 43–49 **Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизоаффективным психозом: связь с вирусами группы герпеса**  
Орлова В.А., Михайлова И.И., Минутко В.Л., Симонова А.В., Погодина Е.А.
- 50–54 **Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией**  
Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В.
- 55–60 **Психосоматические соотношения у пациентов с дивертикулярной болезнью и синдромом раздраженного кишечника**  
Ромасенко Л.В., Махов В.М., Доронина Ю.А., Пархоменко И.М.
- 61–66 **Аллергия и «проблемы с иммунитетом» как социокультурный феномен**  
Сидорович О.И., Нелюбина А.С., Лусс Л.А.

Анонс

## ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:

- статью об анозогнозии двигательного и когнитивного дефицита в клинике ишемического инсульта;
- материал о диагностическом менеджменте болезни Паркинсона и современных тенденциях нейрорадиологии;
- публикацию об особенностях раннего постсуицидального периода у лиц с психическими расстройствами после повторных суицидальных попыток.



# Doctor.Ru

## NEUROLOGY PSYCHIATRY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 4 (2020)

### INTERVIEW

- 4–5 **Professor A.G. Gofman:** "One of our main goals is to achieve long-term remission in patients who have undergone treatment and ensure their abstinence from alcohol and all other psychoactive substances..."

### NEUROLOGY

- 6–10 **Femoral Nerve Entrapment in Patients with Hip Joint Disorders**  
A.V. Pileva, V.V. Arkov, N.A. Grishina
- 11–17 **Treating Chronic Pain during Isolation**  
O.A. Shavlovskaya, A.V. Naumov, I.D. Romanov
- 18–22 **Mechanisms of Action of Nimesulide: Current Understanding**  
G.Yu. Knorring, I.G. Pakhomova
- 23–28 **The Role of Brain Hemispheric Specialization in Emotional Regulation**  
E.A. Narodova, N.A. Schnaider, V.V. Narodova, E.E. Erakhtin, V.E. Karnaukhov, D.V. Dmitrenko
- 29–34 **Outcomes of Epilepsy Surgery**  
I.G. Areshkina, M.R. Sapronova, N.A. Schnaider, E.A. Narodova, D.V. Dmitrenko

### PSYCHIATRY

- 35–42 **Abnormalities in Microstructural Brain Connectivity in Patients with Opioid or Alcohol Dependence**  
D.A. Tarumov, A.G. Trufanov, I.S. Zheleznyak, V.K. Shamrey, V.N. Malakhovskiy
- 43–49 **Abnormal Serum Levels of Autoantibodies to Neural Tissue Antigens in Patients with Schizoaffective Psychosis: Relationship with Herpes Viruses**  
V.A. Orlova, I.I. Mikhailova, V.L. Minutko, A.V. Simonova, E.A. Pogodina
- 50–54 **The Role of Adipokines in the Development of Metabolic Disorders in Schizophrenic Patients**  
A.S. Ozornin, N.V. Govorin, A.V. Sakharov
- 55–60 **Psychosomatic Correlations in Patients with Diverticular Disease and Irritable Bowel Syndrome**  
L.V. Romasenko, V.M. Makhov, Yu.A. Doronina, I.M. Parkhomenko
- 61–66 **Allergy and "Immune Problems" as a Sociocultural Phenomenon**  
O.I. Sidorovich, A.S. Nelyubina, L.A. Luss

### Preview

### IN OUR NEXT ISSUE

- Anosognosia for motor and cognitive deficits as a clinical sign of ischemic stroke (article)
- Diagnostic management of Parkinson's disease and current trends in neuroradiology (paper)
- Characteristics of the early post-suicidal period after repeated suicide attempts in patients with mental disorders (paper)

A Peer-Reviewed Journal of Research  
and Clinical Medicine  
Doctor.Ru Neurology Psychiatry.  
Vol. 19, No. 4 (2020)

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 indexed by the Russian Science Citation Index  
2-year impact factor (2018): 0.438

**Editor-in-chief**

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

**Science Editors:**

Bogdanov R.R., Doctor of Medical Sciences  
Vorobieva O.V., Doctor of Medical Sciences  
Gorobets L.N., Professor, Doctor of Medical Sciences  
Marchenko A.A., Professor, Doctor of Medical Sciences  
Melnikova E.A., Doctor of Medical Sciences  
Ruzhentsova T.A., Associate Professor, Doctor of Medical Sciences  
Shavlovskaya O.A., Doctor of Medical Sciences

**Journal Director**

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

**Executive Editor**

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

**Literary Editor**

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: archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

**Journal Central Office:**

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

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

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ This is paid promotional information

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)

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

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

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Imprint date: 29.06.2020

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

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 codes in the Rospetchat catalogue:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Малявин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, 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  
**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  
**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  
**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

**Конь И.Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва, 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  
**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  
**Мартьянов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Оспенно М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, 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  
**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  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**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  
**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  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Евсегнеев Р.А.**, д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Germany  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS\*, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

**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  
**Evseneev, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatkullin, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Germany  
**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., USA  
**Karпова, E.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Kon, I.Ya.**, MD, Moscow, Russia  
**Konduyrina, E.G.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Korotky, N.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Kozlova, L.V.**, MD, Smolensk, Russia  
**Lukushkina, E.F.**, MD, Nizhny Novgorod, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Martynov, A.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., 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, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Osipenko, M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia

**Protzenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Radzinsky, V.E.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Rassulova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Revyakina, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Savelieva, G.M.**, Academician at the RAS, 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  
**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  
**Студеникин, В.М.**, MD, Moscow, Russia  
**Сутурина, Л.В.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Таточенко, В.К.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan  
**Tukanov, 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

## «Одна из главных задач, которые стоят перед нами, — достижение у пациентов длительной ремиссии после лечения и воздержание от алкоголя и любых психоактивных веществ...»



*Гофман Александр Генрихович — доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения терапии психических расстройств, осложненных болезнями зависимости, Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. Автор более 320 научных трудов: монографий, справочных руководств для врачей, а также статьи в Большой российской энциклопедии.*

*Член Ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Проблемного совета по социальной, клинической наркологии и организации наркологической помощи, входит в состав Правления Российского общества психиатров, председатель этического комитета Независимой психиатрической ассоциации.*

— **Глубокоуважаемый Александр Генрихович, в сферу Ваших научных интересов входит изучение широкого круга психических расстройств, включая их проявления при болезнях зависимости. Какая научная работа ведется по этим нозологиям в возглавляемом Вами отделении?**

— Структура и тяжесть зависимостей изменились, что связано прежде всего с появлением новых наркотических и психоактивных веществ, количество и незаконный оборот которых, к сожалению, в России увеличились.

Как и раньше, наиболее распространенными остаются алкогольные психозы, но отмечается рост числа и других психических расстройств, вызываемых злоупотреблением различными психоактивными веществами. Чаще всего в Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского (далее — Центр) на лечение поступают пациенты среднего возраста. Хочу отметить, что молодые люди, нередко подростки, начинают употреблять такие препараты, не задумываясь о последствиях — возникновении зависимости, тяжелых

психических расстройств и социальной неустойчивости.

В Центре специалисты нашего отделения терапии психических расстройств, осложненных болезнями зависимости, занимаются изучением сочетаний психических заболеваний с любыми видами зависимости: алкоголизмом, наркоманией, токсикоманией, игровой и компьютерной зависимостью. В отделение поступают пациенты с аффективными расстройствами, расстройствами личности, с эпилепсией; травматическими и органическими поражениями мозга.

— **Вы отметили рост распространенности психических расстройств, возникающих на фоне злоупотребления психоактивными веществами. Влияет ли наркотическая и алкогольная зависимости на формирование или манифестацию других психических заболеваний? И наоборот: влияет ли психическое заболевание на формирование зависимости?**

— Врачам сегодня приходится сталкиваться с новыми формами психических расстройств, увеличение числа

которых связано с доступностью психоактивных веществ, возможностью приобрести их нередко в свободной продаже. Они могут вызвать бред, галлюцинации, тяжелые повреждения психического здоровья. Таких препаратов появляется очень много, причем законодательные органы не успевают внести их в перечень запрещенных к продаже и употреблению.

Не менее важной проблемой является и отношение людей к употреблению так называемых «легких наркотиков», например марихуаны. В настоящее время в определенных кругах увлечение ими стало модным. А ведь пристрастие к веществам подобного рода может приводить к психозу или даже слабоумию.

Некоторые больные, особенно в случаях выраженных депрессивных расстройств, прибегают к наркотикам, которые обладают кратковременным антидепрессивным действием. Это становится одним из путей формирования наркозависимости наряду с уже существующим заболеванием, например с эндогенной депрессией. У таких больных пониженное настроение, раздра-

жительность, дисфория и апатия часто сочетаются с другими психопатологическими расстройствами личности.

Депрессия встречается у 25–40% пациентов с алкогольной зависимостью. Связь патологического влечения к психоактивным веществам с другими психическими расстройствами обуславливает длительный, хронический характер употребления алкоголя, наркотиков и, в итоге, невозможность самостоятельно достичь полноценной ремиссии.

При тяжелой форме шизофрении употребление алкоголя и других психоактивных веществ встречается не так часто, а при усугублении заболевания может вообще прекратиться. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, наркотическими и другими психоактивными веществами, в процессе лечения может возникать абстинентный синдром, провоцирующий обострение шизофрении и эндогенной депрессии.

Злоупотребление алкоголем учащает случаи психоза при шизофренических расстройствах. Кроме того, развивается токсическая энцефалопатия, для которой характерны прогрессирующие общемозговые и психоорганические синдромы: рвота, головокружения, нарушения походки. Быстро развиваются интеллектуально-мнестические расстройства, заторможенность и замедленность психических процессов. Сочетание эпилепсии и зависимости от психоактивных веществ усугубляет течение первого заболевания, а в запущенной стадии может приводить к эпилептическому статусу — тяжелому состоянию, которое является фактором риска преждевременной смерти больных.

**— Как изменились подходы к лечению зависимостей? Что необходимо для предупреждения их возникновения?**

— Сегодня существует множество самых разных антипсихотиков, антидепрессантов, появились новые препараты и новые подходы к лечению.

При терапии больных с двойным диагнозом, страдающих от алкогольной или других зависимостей, на первом этапе устраняют абстинентный синдром путем детоксикации, для его купирования применяют те же лекарственные средства, что и при лечении пациентов без коморбидной патологии.

Медикаментозная терапия проводится с использованием препаратов, нормализующих физическое и психическое состояние, сон: витаминов, транквили-

заторов, антидепрессантов, антиоксидантов. Этот этап занимает 6–10 дней. Далее устраняют галлюцинации и бред, нормализуют настроение, при лечении применяют те же средства, что и при психических расстройствах. Это тимостабилизаторы, антипсихотики. Последние следует использовать с особой осторожностью, так как они влияют на функцию печени, пострадавшую от токсического действия алкоголя или других психоактивных веществ.

После купирования острых состояний приступают непосредственно к лечению зависимости от алкоголя, наркотических и других психоактивных веществ, естественно, с учетом имеющихся хронических заболеваний и сохранности когнитивных функций пациента. При медикаментозном лечении применяют лекарственные средства, предназначенные для понижения или блокирования патологического влечения. Важная роль отводится также психотерапии.

Одна из главных задач, которые стоят перед нами, — достижение у пациентов длительной ремиссии после лечения и воздержание от алкоголя и любых психоактивных веществ длительностью не менее года с отсутствием влечения к опьянению, беспричинных колебаний настроения, постабстинентного синдрома.

С помощью новых медикаментозных методов сейчас можно добиться неплохих результатов в лечении психических расстройств, осложненных патологическими видами зависимости, но это кардинально не решит проблему. В ее основе лежат социальные, экономические факторы, на которые мы, медики, практически не можем повлиять. Необходимо больше внимания уделять воспитанию подрастающего поколения, формированию здорового образа жизни, разъяснению пагубности злоупотребления любыми веществами, вызывающими зависимость.

**— Каков прогноз по ремиссии при алкоголизме и наркомании?**

— По наблюдениям, ремиссия наступает чаще при алкоголизме. При наркомании она возникает реже, что связано с особенностями наркозависимости, например при героиномании добиться ремиссии крайне сложно. Для наибольшей эффективности лечения данных пациентов необходима их длительная изоляция — как минимум год. Именно такие правила действовали ранее.

В действующем законодательстве отсутствует норма о принудительном лечении. Соответственно, нет учреждений, в которых обеспечивалось бы подобное лечение. Если пациент заявляет лечащему врачу, что он хочет прекратить лечение, мы вынуждены отпустить его. Выйдя из стационара, он попадает в привычную среду общения и продолжает употреблять алкоголь или наркотики. Принудительное лечение было отменено в силу ряда социальных и других причин, но для некоторых наркоманов это единственный выход. Известно, что до полугода влечение к наркотику сохраняется, а примерно через год резко ослабевает.

**— Наблюдается ли увеличение смертности от злоупотребления алкоголем и другими психоактивными веществами?**

— По статистике, такой рост не наблюдается. Это объясняется тем, что люди, страдающие зависимостями, нередко заканчивают жизнь самоубийством, умирают от тяжелых хронических заболеваний или, например, сердечного приступа или инсульта. Поэтому в большом числе случаев непосредственно наркомания или алкоголизм не являются основной причиной смерти.

**— Как изменилась клиническая картина алкогольных психозов за последние 10 лет? Отмечается ли уменьшение их распространенности? Если да, то чем это объяснить?**

— Согласно данным психиатрических и наркологических стационаров, за последние 10 лет распространенность психотических состояний при алкогольной зависимости снизилась, а также уменьшилась смертность от психических расстройств и расстройств поведения, вызванных употреблением алкоголя. Такие психотические состояния, как делирий (белая горячка), стали встречаться реже, потому что люди пьют меньше и менее длительно.

Но пока отношение к употреблению спиртного в обществе остается прежним, успокаиваться рано. Необходимо изменить отношение и культуру употребления алкоголя, что позволит снизить риски развития алкогольной зависимости, в том числе возникающей на фоне соматических заболеваний, расстройств психики.

Специально для *Доктор.Ру*  
Сергеева Е.Б.





# Туннельная нейропатия бедренного нерва при патологии тазобедренного сустава

А.В. Пилюева<sup>1</sup>, В.В. Арьков<sup>2</sup>, Н.А. Гришина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить закономерности возникновения туннельной нейропатии бедренного нерва вследствие патологического укорочения подвздошно-поясничной мышцы (ППМ) в области паховой связки при коксартрозе.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 34 пациента, страдавших коксартрозом терминальной стадии. Проводилось анкетирование всех участников по визуальной аналоговой шкале, опросникам Освестри и DN4. Выполнено обследование, включавшее антропометрическую оценку, стимуляционную электронейромиографию бедренного нерва с двух сторон с определением терминальной латентности и амплитуды М-ответа, игольчатую электронейромиографию ППМ с двух сторон с определением средней длительности потенциалов двигательных единиц, спонтанной активности и амплитуды мышечного сокращения.

**Результаты.** У всех пациентов выявлены патологические аксональные изменения бедренного нерва со стороны пораженного тазобедренного сустава. Полученные данные свидетельствуют о патологическом укорочении ППМ со стороны пораженного сустава у 32 (94%) больных. Клиническая картина сопровождалась усилением поясничного лордоза, относительным укорочением конечности, снижением мышечного тонуса четырехглавой мышцы бедра, а также выраженным ноцицептивным болевым синдромом.

**Заключение.** В ходе исследования было выявлено, что у большинства обследуемых пациентов наблюдалось аксональное повреждение бедренного нерва со стороны пораженного тазобедренного сустава с двигательными, сенсорными и вегетативно-трофическими нарушениями по всей зоне иннервации, сопровождающееся патологическим укорочением подвздошно-поясничной мышцы одноименной стороны.

**Ключевые слова:** патологическое укорочение подвздошно-поясничной мышцы, туннельная нейропатия бедренного нерва, коксартроз, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

**Вклад авторов:** Пилюева А.В. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация результатов, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Арьков В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Гришина Н.А. — выполнение стимуляционной и игольчатой электромиографии, оценка и интерпретация данных, полученных в ходе электронейромиографии.

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

**Для цитирования:** Пилюева А.В., Арьков В.В., Гришина Н.А. Туннельная нейропатия бедренного нерва при патологии тазобедренного сустава. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-6-10



# Femoral Nerve Entrapment in Patients with Hip Joint Disorders

A.V. Pilieva<sup>1</sup>, V.V. Arkov<sup>2</sup>, N.A. Grishina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 29 Nakhichevansky Pereulok, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022

<sup>2</sup> Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine (a State Autonomous Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 53 Zemlyanoy Val St., Moscow, Russian Federation 105120

## ABSTRACT

**Objective of the Study:** To investigate patterns of the development of femoral nerve entrapment caused by abnormal shortening of the psoas muscle in the region of the inguinal ligament in patients with osteoarthritis of the hip.

**Study Design:** This was a comparative study.

**Materials and Methods:** Thirty-four patients with terminal osteoarthritis of the hip were included in the study. All study participants were asked to fill out a visual analogue scale and complete the Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire and the Douleur Neuropathique 4 (DN4) questionnaire. Study assessments included anthropometry, electromyography with stimulation of the right and left femoral nerves accompanied by measurement of terminal latency and M-response amplitude, as well as needle electromyography of the right and left psoas muscles coupled with measurement of mean motor unit potential duration, spontaneous activity, and amplitude of muscle contraction.

Пилюева Анастасия Валерьевна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры травматологии и ортопедии, лечебной физкультуры и спортивной медицины ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. e-LIBRARY.RU SPIN: 5797-0117. E-mail: ms.golenishcheva.a@mail.ru

Арьков Владимир Владимирович — д. м. н., профессор РАН, заведующий отделением физиотерапии и лечебной физкультуры филиала № 1 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 53. e-LIBRARY.RU SPIN: 1533-9994. E-mail: vladark@mail.ru

Гришина Наталья Александровна — к. м. н., врач функциональной диагностики клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344000, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: grishinamd@yandex.ru



**Study Results:** All patients had axonal neuropathy of the femoral nerve ipsilateral to the affected hip joint. The study revealed that in 32 patients (94%) the ipsilateral psoas muscle was abnormally shortened. Clinical manifestations included increased lumbar lordosis, relative shortening of the limb, reduced muscle tone in the quadriceps femoris, and severe nociceptive pain.

**Conclusion:** Statistical correlation analysis showed a direct impact of pathologically excessive muscle tone in a relatively well innervated psoas muscle on the development of ischemic-compression femoral neuropathy. A strong negative correlation between femoral nerve compression and severity of pain in the hip joint and the anterior thigh suggested that femoral nerve entrapment contributes to hip joint pain and degeneration.

**Keywords:** abnormal shortening of the psoas muscle, femoral nerve entrapment, osteoarthritis of the hip, total hip replacement.

**Contributions:** Pilieva, A.V. — was responsible for selection, examination, and treatment of patients; reviewed relevant publications; collected clinical data; processed, analyzed, and interpreted the study data; assisted with statistical analysis of the study data, and participated in writing the final manuscript; Arkov, V.V. — was responsible for study design; reviewed critically important content, and approved the final version submitted for publication; Grishina, N.A. — performed stimulation and needle electromyography and assessed and interpreted electroneuromyography data.

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

**For citation:** Pilieva A.V., Arkov V.V., Grishina N.A. Femoral Nerve Entrapment in Patients with Hip Joint Disorders. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 6–10. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-6-10

## ВВЕДЕНИЕ

Тотальное эндопротезирование (ТЭП) — операция выбора для лечения больных коксартрозом при нарушении функции и стойком болевом синдроме [1]. Однако известно, что у 7–23% пациентов в течение 12 месяцев после ТЭП тазобедренного сустава развивается хронический болевой синдром в виде осложнения, не связанный с асептической или септической нестабильностью [2]. Доказано также, что при дегенеративном поражении тазобедренного сустава, помимо симптомов в области основной локализации, наблюдается боль в бедре и ниже колена. Это совпадает с зоной иннервации бедренного нерва и его ветвей. Степень болевого синдрома не зависит от изменений рентгенологической картины [3].

По данным различных литературных источников, длительное течение коксартроза сопровождается изменением пространственной ориентации таза с формированием поясничного гиперлордоза и сгибательной контрактуры тазобедренного сустава. В свою очередь, данные факторы приводят к формированию порочного круга болевого синдрома [4, 5].

За усиление поясничного лордоза, а также сгибание и супинацию бедра в вертикальном положении отвечает подвздошно-поясничная мышца (ППМ), которая является стабилизатором тела в пространстве. Перегрузка ППМ приводит к ее болезненному укорочению, усилению поясничного лордоза и сопровождается появлением ранних признаков коксартроза [6].

Спазм ППМ — одна из причин туннельной нейропатии бедренного нерва на уровне паховой связки, он влечет за собой развитие двигательных, сенсорных и вегетативно-трофических нарушений во всей зоне иннервации.

Сама ППМ претерпевает невыраженные изменения, так как, помимо бедренного нерва, иннервируется ветвями поясничного сплетения. Парез четырехглавой мышцы бедра, относящийся к двигательным нарушениям компрессии бедренного нерва, может приводить к прогрессированию патологических изменений в тазобедренном суставе пораженной стороны [7], что необходимо учитывать при разработке тактики реабилитационных мероприятий и восстановительного лечения больных с терминальной стадией коксартроза.

**Цель исследования** — изучить закономерности возникновения туннельной нейропатии бедренного нерва вследствие патологического укорочения ППМ в области паховой связки при коксартрозе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено сравнительное исследование 34 пациентов в возрасте 48–87 лет (16 мужчин, 18 женщин), страдавших коксартрозом 3–4-й стадии (по Келлгрэну — Лоуренсу)

и нуждающихся в ТЭП тазобедренного сустава. Длительность болевого синдрома — 12–60 месяцев.

Работа проводилась в период с марта 2019 г. по январь 2020 г. на базе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в рамках исследования «Компрессионно-ишемическая нейропатия бедренного нерва при дегенеративных заболеваниях тазобедренного сустава». Наличие у пациентов диспластического и посттравматического коксартроза явилось критерием исключения.

Проведено анкетирование всех участников по ВАШ, опросникам Освестри и DN4. Определены зоны нарушения чувствительности. Выполнено клиническое исследование, включавшее измерение абсолютной и относительной длины конечности, измерение длины окружности бедра с двух сторон, визуальную оценку позы в вертикальном положении.

Всем пациентам выполнялась стимуляционная электронейромиография (сЭНМГ) проводящей функции моторных волокон бедренного нерва (с двух сторон) на уровне паховой связки, оценивались параметры терминальной латентности (мс) и амплитуды М-ответа (мВ). Производилась также игольчатая электронейромиография (иЭНМГ) ППМ в области ее выхода под паховой связкой [8] с двух сторон с целью диагностики ее патологического укорочения.

Определялись средняя длительность потенциалов двигательных единиц (ПДЕ, мс), число полифазных и псевдофазных потенциалов двигательных единиц (спонтанная активность N, %), амплитуда мышечного сокращения (мкВ) [9, 10]. Увеличение длительности ПДЕ, спонтанной активности и амплитуды мышечного сокращения интерпретировали как устойчивое повышение мышечного тонуса ППМ.

Данные антропометрической оценки и анкетирования, результаты сЭНМГ и иЭНМГ представлены в виде усредненных значений со средним квадратичным отклонением.

Для анализа статистической значимости различий амплитуды М-ответа пораженной и противоположной сторон применялся непараметрический критерий для двух независимых выборок Манна — Уитни (U-критерий). При статистической оценке взаимосвязи терминальной латентности бедренного нерва на уровне паховой связки и ПДЕ ППМ, а также интенсивности болевого синдрома (ВАШ, баллы) и нарушения моторной функции бедренного нерва (амплитуды мышечного сокращения с четырехглавой мышцы бедра) пораженной стороны проводили корреляционный анализ. Вероятность ошибки (p) считали  $\leq 0,05$ .

Статистические расчеты производились при помощи программы Microsoft Office Home and business, код лицензии — TFNRD-2DT84-MQHFX-RM46D-3PGMT, пакет Excel, анализ данных.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренном локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, протокол № 18/17 от 26.10.2017 г.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У всех 34 обследуемых с терминальной стадией коксартроза выявлены патологические аксональные изменения бедренного нерва со стороны пораженного сустава. Совместно с тем данные иЭНМГ ППМ свидетельствовали о работе мышцы в условиях перенапряжения (патологического укорочения) у 32 (94%) человек.

Оценка боли по ВАШ в среднем составила  $7,90 \pm 1,79$  балла, качество жизни по Освестри —  $49,26 \pm 17,21\%$ , средний балл DN4 —  $4,26 \pm 1,79$ . При определении чувствительных расстройств в зоне иннервации бедренного нерва нарушение чувствительности зафиксировано у 30 пациентов.

Среднее анатомическое укорочение конечности со стороны пораженного сустава составило  $0,75 \pm 0,75$  см, относительное укорочение —  $1,50 \pm 0,50$  см, что соответствовало его комфортной компенсации на ортопедическом корректоре. Все пациенты занимали вынужденную позу — находились в вертикальном положении с наклоном туловища вперед при избыточном лордозе со стороны болевого синдрома. У 24 (70,6%) больных наблюдалось сгибание в тазобедренном суставе, что облегчало осевую нагрузку.

Различие длины окружности бедра в среднем составляло  $2,20 \pm 0,65$  см в пользу «здоровой» стороны. Показатели проводящей функции бедренного нерва, зарегистрированные на уровне паховой связки, а также результаты иЭНМГ тонуса ППМ приведены в *таблице*.

Согласно результатам сЭНМГ бедренного нерва, со стороны патологического процесса средняя амплитуда мышечного ответа четырехглавой мышцы бедра была снижена в среднем на 1,60 мВ относительно таковой на контрлатеральной стороне. При сравнении с нормальными показателями мышечного ответа (норма — не менее 4,5 мВ) ее

снижение составило 3,24 мВ ( $p \leq 0,05$ ), что свидетельствует о выраженной компрессии бедренного нерва одноименной локализации.

При иЭНМГ ППМ с двух сторон длительность потенциалов ПДЕ со стороны наиболее пораженного тазобедренного сустава была увеличена в среднем на 4,61 с по сравнению с показателем противоположной стороны ( $p \leq 0,05$ ), что говорит об устойчивом асимметричном повышении тонуса ППМ.

Показатели спонтанной активности ППМ со стороны патологического процесса превышали значения, зарегистрированные с противоположной мышцы, в среднем на 61,14% ( $p \leq 0,05$ ), что подтверждает наличие патологического тонуса мышцы.

В ходе исследования спонтанная активность ППМ не была зарегистрирована у 6 (17,6%) человек, у 22 (64,7%) пациентов она превышала нормальные показатели, у 4 (11,7%) выявлены потенциалы фасцикуляций и фибрилляций, совпадающие с отсутствием М-ответа по моторным волокнам бедренного нерва с пораженной стороны.

При статистическом анализе значимости различий амплитуды М-ответа пораженной и противоположной сторон критерий Манна — Уитни (U-критерий) был равен 261. Критическое значение U-критерия составляет 443 при заданной численности сравниваемых групп;  $261 < 443$ , следовательно, различия признака в сравниваемых группах статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ). Выполнен анализ корреляционной связи терминальной латентности при стимуляции бедренного нерва и длительности ПДЕ ППМ со стороны пораженного тазобедренного сустава (*рис. 1*).

При сравнительном корреляционном анализе показателей терминальной латентности стимуляции бедренного нерва и длительности ПДЕ ППМ выявлена очень высокая корреляционная связь: коэффициент корреляции равен 0,96. Прямую корреляционную связь при данном патологическом процессе можно объяснить особенностью иннервации ППМ. При блоке бедренного нерва тонус ППМ сохраняется за счет ветвей поясничного сплетения [7].

Таблица / Table

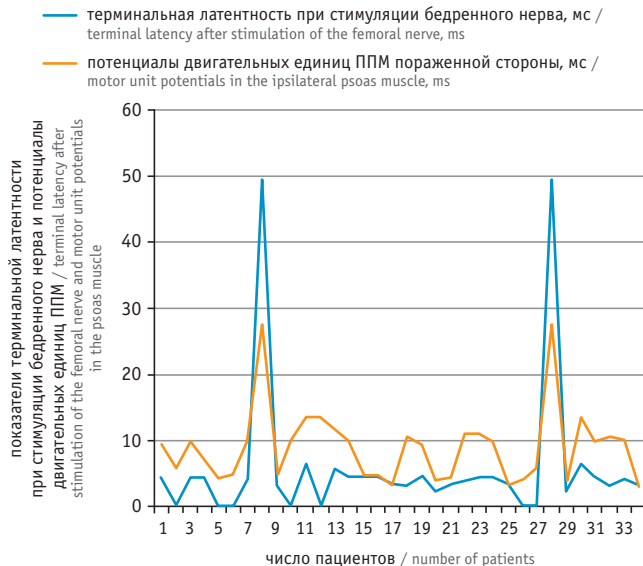
**Проводящая функция моторных волокон бедренного нерва на уровне паховой связки и результаты игольчатой электронейромиографии подвздошно-поясничной мышцы (ППМ) пациентов с терминальной стадией коксартроза**

**Femoral nerve motor fiber conduction in the region of the inguinal ligament and results of needle electromyography of the psoas muscle in patients with terminal osteoarthritis of the hip**

Области исследования / Area studied	Амплитуда М-ответа бедренного нерва, мВ (норма — не менее 4,5 мВ) / Amplitude of M-response of the femoral nerve, mV (normal $\geq 4.5$ mV)	Терминальная латентность бедренного нерва, мс (норма — не более 4,5 мс) / Terminal latency of the femoral nerve, ms (normal $\leq 4.5$ ms)	Средняя длительность потенциалов двигательных единиц ППМ, мс (норма — до 11,00 мс) / Mean duration of motor unit potentials in the psoas muscle, ms (normal $\leq 11.0$ ms)	Спонтанная активность N, % (норма — до 5%) / Spontaneous activity N, % (normal $\leq 5\%$ )	Амплитуда мышечного сокращения ППМ, мкВ (норма — 400–850 мкВ) / Amplitude of psoas muscle contraction, $\mu$ V (normal range: 400–850 $\mu$ V)
Пораженная сторона / Ipsilateral	$1,26 \pm 1,58$	$6,11 \pm 12,26$	$11,28 \pm 2,72$	$73,00 \pm 2,42$	$560,13 \pm 246,18$
Контрлатеральная сторона / Contralateral	$2,86 \pm 1,46$	$5,26 \pm 3,59$	$6,67 \pm 4,98$	$11,86 \pm 7,82$	$535,20 \pm 166,44$

Рис. 1. Высокая корреляционная связь, отражающая зависимость проявлений нейропатии бедренного нерва от выраженности тонуса подвздошно-поясничной мышцы (ППМ)

Fig. 1. A strong correlation demonstrates the dependence of manifestations of femoral neuropathy on muscle tone in the psoas muscle



Выполнен анализ корреляционной взаимосвязи амплитуды мышечного ответа четырехглавой мышцы бедра со стороны наиболее пораженного тазобедренного сустава и выраженности болевого синдрома по ВАШ (рис. 2).

Найдена высокая обратная корреляционная связь, коэффициент корреляции составил  $-0,8$ .

### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе анкетирования данные свидетельствовали о выраженном болевом синдроме, преимущественно ноцицептивного происхождения, что, вероятно, являлось следствием терминальной стадии коксартроза и привело к значительному снижению качества жизни, нарушению функции конечности. Антропометрическая оценка показала усиление поясничного лордоза, преимущественное относительное укорочение нижней конечности, снижение объема бедра со стороны измененного сустава. При подборе оптимальной компенсации длины на ортопедическом корректоре удавалось нормализовать угол поясничного лордоза.

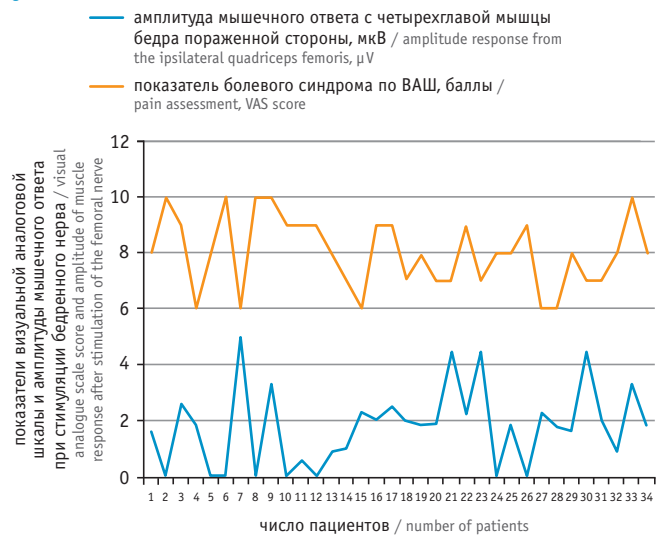
Результаты сЭНМГ бедренного нерва со стороны патологического процесса подтверждали снижение мышечного ответа четырехглавой мышцы бедра на  $3,24$  мВ по сравнению с нормальными показателями и указывали на выраженную компрессию бедренного нерва одноименной локализации.

При иЭНМГ ППМ выявлено устойчивое укорочение мышцы со стороны пораженного сустава, о чем свидетельствовало увеличение длительности ПДЕ в среднем на  $4,61$  мс по сравнению с показателем противоположной стороны.

Показатели спонтанной активности ППМ со стороны патологического процесса, полученные при полном блоке проведения возбуждения по бедренному нерву, говорили о наличии ее патологического тонуса в условиях декомпенсации и были увеличены на  $61,14\%$  по сравнению со значениями, зарегистрированными с мышцы противоположной стороны.

Рис. 2. Высокая обратная корреляционная связь, отражающая зависимость выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от степени проявления нейропатии бедренного нерва

Fig. 2. A strong inverse correlation demonstrates that pain severity, as assessed on a visual analogue scale (VAS), depends on severity of femoral neuropathy



Очень высокая прямая корреляционная связь значений терминальной латентности при стимуляции волокон бедренного нерва и длительности ПДЕ ППМ может свидетельствовать о влиянии избыточного тонуса ППМ на выраженность компрессии бедренного нерва на уровне паховой связки, что, в свою очередь, увеличивает время проведения возбуждения по нервному волокну.

Выявленная при сравнении показателей амплитуды мышечного ответа четырехглавой мышцы бедра и выраженности болевого синдрома высокая обратная корреляционная связь позволяет предположить прямое влияние степени компрессии бедренного нерва на уровне паховой связки на интенсивность болевых ощущений, испытываемых пациентами.

У 7 больных регистрировался невыраженный болевой синдром при достаточном снижении моторной функции нерва. Длительность болевого синдрома у них составляла  $46 \pm 16,26$  месяца. По литературным данным [11, 12], подобное явление можно объяснить возникающими на фоне длительной компрессии симптомами выпадения, проявляющимися в виде чувствительных и двигательных нарушений, которые приходят на смену симптомам раздражения, т. е. болевому синдрому.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что у большинства обследованных пациентов с терминальной стадией коксартроза существуют со стороны пораженного сустава избыточное патологическое укорочение подвздошно-поясничной мышцы (ППМ) и аксональное поражение бедренного нерва в области паховой связки, сопровождающиеся вынужденной вертикальной позой больного и относительным функциональным укорочением конечности.

При статистическом корреляционном анализе обнаружено прямое влияние избыточного патологического тонуса



ППМ на развитие компрессионно-ишемической нейропатии бедренного нерва при относительно сохранной иннервации самой ППМ, что не противоречит данным литературы [7]. Высокая обратная корреляционная взаимосвязь компрессии бедренного нерва и выраженности болевого синдрома в области тазобедренного сустава и передней поверхности бедра позволила сделать вывод о влиянии туннельной нейропатии бедренного нерва на развитие болевых ощущений и дегенеративных изменений в тазобедренном суставе.

Подобный процесс можно объяснить тем, что при компрессии бедренного нерва страдает иннервация прямой мышцы бедра, которая отвечает за движение ноги вперед во время шага, а также за переднюю стабилизацию таза и головки бедренной кости в полости вертлужной впадины [13]. При выпадении функции прямой мышцы бедра увеличивается нагрузка на ППМ, мышцу-синергист, что впоследствии приводит к ее избыточному тону и усилению компрессии бедренного нерва, т. е. порочный круг замыкается.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kurcz B., Lyons J., Sayeed Z., Anoushiravani A.A., Iorio R. Osteolysis as it pertains to total hip arthroplasty. *Orthop. Clin. of North Am.* 2018; 49(4): 419–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2018.06.001>
2. Pietrzak J.R.T., Donaldson M.J., Kayani B., Haddad F.S. Painful total hip arthroplasty. *Orthop. Trauma.* 2018; 32(1): 38–44. DOI: [10.1016/j.mporth.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.mporth.2017.11.008)
3. Izumi M., Petersen K.K., Laursen M.B., Arendt-Nielsen L., Graven-Nielsen T. Facilitated temporal summation of pain correlates with clinical pain intensity after hip arthroplasty. *Pain.* 2017; 158(2): 323–32. DOI: [10.1097/j.pain.0000000000000764](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000764)
4. Кирпичев И.В., Кирпикова М.Н. Внесуставной болевой синдром после первичного протезирования тазобедренного сустава. *Клиницист.* 2016; 10: 17–21. [Kirpichev I.V., Kirpikova M.N. Changes in extra-articular pain in patients after primary hip replacement. *Clinician.* 2016; 10(1): 17–21 (in Russian)]. DOI: [10.17650/1818-8338-2016-10-1-17-21](https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-1-17-21)
5. Кудяшев А.Л., Хоминец В.В., Шаповалов В.М., Метленко П.А., Мироевский Ф.В., Резванцев М.В. и др. Особенности хирургической тактики лечения пациентов с коксо-вертебральным синдромом. *Травматология и ортопедия России.* 2017; 23(1): 132–43. [Kudyashev A.L., Khominets V.V., Shapovalov V.M., Metlenko P.A., Miroevsky F.V., Rezvantsev M.V. et al. Features of surgical tactics for patients with coxo-vertebral syndrome. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2017; 23(1): 132–43. (in Russian)]. DOI: [10.21823/2311-2905-2017-23-1-132-143](https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-1-132-143)
6. Bednár R., Majeríková G., Kušnierik S. Psoas muscle and possibilities to influence it. *Rehabil. Fyz. Lek.* 2018; 25(1): 16–21.
7. Unat F., Sirinturk S., Cagimni P., Pinar Y., Govsa F., Nteli Chatzioglou G. Macroscopic observations of muscular bundles of accessory iliopsoas muscle as the cause of femoral nerve compression. *J. Orthop.* 2019; 16(1): 64–8. DOI: [10.1016/j.jor.2018.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jor.2018.12.009)
8. Perotto A.O. *Anatomical guide for the electromyographer: the limbs and trunk.* 5<sup>th</sup> ed. 2011. 396 p.
9. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог; 1997. 370 с. [Gekht B.M., Kasatkina L.F., Samoylov M.I., Sanadze A.G. *Electromyography in diagnosis of neuromuscular diseases.* Taganrog; 1997. 370 p. (in Russian)]
10. Николаев С.Г. Электромиография: клинический практикум. Иваново: ПресСто; 2013. 394 с. [Nikolaev S.G. *Electromyography: a clinical workshop.* Ivanovo: PresSto; 2013. 394 p. (in Russian)]
11. Курушина О.В., Барулин А.Е. Боль в спине и компрессионно-ишемические нейропатии: стратегии диагностики, терапии и реабилитации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118(10): 122–7. [Kurushina O.V., Barulin A.E. *Lo-back pain and compression-ischemic neuropathies: strategies for diagnosis, therapy and rehabilitation.* S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018; 118(10): 122–7. (in Russian)]. DOI: [10.17116/jnevro2018118101122](https://doi.org/10.17116/jnevro2018118101122)
12. Ситкали И.В., Колоколов О.В., Фисун А.В. Болевые синдромы при полинейропатии: дифференцированный подход к диагностике и лечению. Лечащий врач. 2016; 11: 82. [Sitkali I.V., Kolokolov O.V., Fisun A.V. *Pain syndromes in patients with polyneuropathy: a differential approach to diagnosis and treatment.* Lechaschi Vrach. 2016; 11: 82. (in Russian)]
13. Валериус К.П., Колстер Б.К., Франк А. Мышцы. Анатомия. Движения. Тестирование. М.: Практическая медицина; 2016. 432 с. [Valerius K.P., Kolster B.K., Frank A. *The muscles. Anatomy. Movement. Testing.* M.: Practical medicine; 2016. 432 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 31.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 04.03.2020



# Терапия хронического болевого синдрома в условиях изоляции

О.А. Шавловская<sup>1</sup>, А.В. Наумов<sup>2</sup>, И.Д. Романов<sup>1</sup>

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

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** представление предварительных рекомендаций для ревматологов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism), Британской ассоциации ревматологов (British Society for Rheumatology), Американского общества регионарной анестезии и обезболивания (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) и Европейского общества регионарной анестезии и обезболивания (European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy), Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

**Основные положения.** Обсуждаются опубликованные сообщения, затрагивающие вопросы ревматологии в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), прежде всего касающиеся лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с ревматическими заболеваниями. В качестве альтернативных средств терапии рассматриваются хондропротекторы. В условиях самоизоляции лицами пожилого возраста, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, предложено выполнять физические упражнения дома.

**Заключение.** Нами предпринята попытка предоставить выбор терапии больным с заболеваниями суставов, и мы взяли на себя смелость рекомендовать хондропротекторы, обладающие всеми необходимыми свойствами для длительного лечения в условиях изоляции.

**Ключевые слова:** пандемия, COVID-19, рекомендации ревматологов, хондропротекторы, физические упражнения.

**Вклад авторов:** Шавловская О.А. — создание концепции и написание текста статьи, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей рукописи; Наумов А.В. — редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей рукописи; Романов И.Д. — написание и редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей рукописи.

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

**Для цитирования:** Шавловская О.А., Наумов А.В., Романов И.Д. Терапия хронического болевого синдрома в условиях изоляции. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 11–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-11-17

## Treating Chronic Pain during Isolation

O.A. Shavlovskaya<sup>1</sup>, A.V. Naumov<sup>2</sup>, I.D. Romanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Russian Clinical and Research Center for Gerontology at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Standalone Unit of a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 16 Pervaya Leonova St., Moscow, Russian Federation 129226

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To present provisional guidelines for rheumatologists developed by the European League Against Rheumatism, the British Society for Rheumatology, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American College of Rheumatology, and the Russian Association of Rheumatologists (a nationwide public organization).

**Key Points:** The authors discuss publications touching on the management of rheumatic disorders during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, primarily medication therapy in patients with these conditions. They propose using chondroprotective agents as a possible alternative. According to World Health Organization recommendations, elderly people should exercise at home while self-isolating.

Шавловская Ольга Александровна (**автор для переписки**) — д. м. н., ведущий научный сотрудник научного отдела неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5300-4282. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>. E-mail: [shavlovskaya@1msmu.ru](mailto:shavlovskaya@1msmu.ru)

Наумов Антон Вячеславович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 4763-9738. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>. E-mail: [nanton78@gmail.com](mailto:nanton78@gmail.com)

Романов Игорь Дмитриевич — врач-невролог Университетской клинической больницы № 3 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5960-1607. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0756-7961>. E-mail: [romanov@1msmu.ru](mailto:romanov@1msmu.ru)



**Conclusion:** In attempting to present possible treatments for patients with joint disorders, the authors boldly propose using chondroprotective agents, which have all the properties required for long-term treatment during isolation.

**Keywords:** pandemic, COVID-19, rheumatologists' recommendations, chondroprotective agents, physical activity.

**Contributions:** Shavlovskaya, O.A. — created the concept of the article; wrote the manuscript; approved its final version; was responsible for the coherence of all sections of the manuscript; Naumov, A.V. — edited the manuscript; approved its final version, and was responsible for the coherence of all sections of the manuscript; Romanov, I.D. — contributed to writing and editing the manuscript; approved its final version, and was responsible for the coherence of all sections of the manuscript.

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

**For citation:** Shavlovskaya O.A., Naumov A.V., Romanov I.D. Treating Chronic Pain during Isolation. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 11–17. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-11-17

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), возбудителя которой временно называли 2019-nCoV [1]. ВОЗ 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [2]. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. дал официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2 [3, 4]. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным [5, 6].

Основанием для написания данной статьи послужили вновь сформированные представления, а именно предварительные рекомендации международных и отечественных медицинских сообществ, о появлении актуальных компетенций, протоколов лечения и профилактики заболеваний в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

### ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ МИНЗДРАВА РОССИИ

SARS-CoV-2 включен в Перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (Постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66). Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания.

Министерством здравоохранения Российской Федерации были разработаны Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 7 от 03.06.2020 г.) [7]. Рекомендации в значительной степени базируются на материалах по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, опубликованных специалистами ВОЗ, китайского, американского и европейского центров по контролю над заболеваемостью, на анализе отечественных и зарубежных научных публикаций, нормативно-правовых документах Минздрава России и Роспотребнадзора [7]. Департамент здравоохранения города Москвы издал Приказ № 388 «Об утверждении алгоритмов ведения пациентов с ОРВИ и COVID-19 на дому и в Амбулаторных КТ-центрах» (11 апреля 2020 г.).

К рекомендациям общего характера отнесены [7] ограничение прямых социальных контактов (самоизоляция в домашних условиях) наряду с жестким соблюдением мер по сохранению здоровья окружающих (регулярное мытье рук с мылом не менее 20 с, санитарная обработка поверхностей, ношение маски). В случае невозможности соблюдать режим самоизоляции (для работающих) следует избегать дружеских объятий и рукопожатий.

### НАИБОЛЕЕ ПОДВЕРЖЕННЫЕ РИСКУ ЗАРАЖЕНИЯ COVID-19 ГРУППЫ БОЛЬНЫХ

Люди всех возрастов могут быть заражены новым коронавирусом (2019-nCoV). Особенно часто тяжелое течение заболевания наблюдается у лиц пожилого возраста, имеющих коморбидную патологию: АГ, СД 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, сердечную недостаточность, артериальную легочную гипертензию), болезни органов дыхания (бронхиальную астму, ХОБЛ). Они более подвержены заражению вирусными инфекциями, у них выше риск тяжелого течения заболевания и смерти [8].

В период пандемии COVID-19 требуют особого обсуждения вопросы дополнительных рисков у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая биологические препараты, ингибиторы Янус-киназы (JAK) (например, тофацитиниб), глюкокортикоиды (ГК) и болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМППР), такие как метотрексат. Некоторые из этих лекарственных препаратов (ЛП) опосредованно могут усиливать действие многих цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита.

### МНЕНИЕ ЕВРОПЕЙСКИХ СООБЩЕСТВ РЕВМАТОЛОГОВ

Экспертами Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) для больных [9] и Британской ассоциации ревматологов (British Society for Rheumatology, BSR) для врачей-ревматологов [10] 17 марта 2020 г. был согласован Проект руководства для пациентов с ревматическими скелетно-мышечными заболеваниями.

#### Рекомендации Европейской антиревматической лиги

Согласно мнению экспертов EULAR [9], во время нынешней вспышки коронавируса COVID-19 могут возникнуть вопросы и особые опасения у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ) опорно-двигательного аппарата, которые принимают иммуносупрессивные препараты, ингибиторы JAK, стероиды и обычные БМППР. Иммуносупрессивные препараты эффективно используются для предотвращения ухудшения основного заболевания. Если резко прекратить прием этих препаратов, то можно усугубить его симптомы.

Что касается влияния указанных препаратов на коронавирусную инфекцию, то EULAR пока не имеет достаточно информации, чтобы давать официальные рекомендации. Поэтому EULAR советует не прекращать и не уменьшать прием ЛП в настоящее время, если только лечащий врач не примет решение об обратном по какой-либо конкретной причине.

Эксперты EULAR [9] настойчиво советуют пациентам соблюдать рекомендации, предлагаемые местной национальной системой общественного здравоохранения, поскольку именно в них содержится последняя информация, адаптированная в различных регионах. И, кроме того,



было бы разумно провести или завершить вакцинацию в соответствии с рекомендациями EULAR и/или национальными руководящими принципами. В настоящее время приоритет имеют противогриппозная вакцинация, а также вакцинация против коклюша и пневмококка.

### Рекомендации Британской ассоциации ревматологов

Эксперты BSR [10] в предварительных рекомендациях для врачей-ревматологов, членов ассоциации, от 19 марта 2020 г., обновленных 25 марта 2020 г., разработали раздел «Клиническое руководство по ведению ревматологических больных во время пандемии COVID-19» (Management of rheumatology patients during the coronavirus pandemic, Version 2, 8 апреля 2020 г.). Особый акцент сделан на больных из групп риска и лиц со сниженными иммунными реакциями. Повышенному риску подвержены пациенты старше 70 лет. Среди больных ревматологического профиля есть люди всех возрастов, в особенности те, кому уже исполнилось 80 лет, что создает дополнительный риск заражения коронавирусом.

В другом разделе «Острые и неотложные состояния опорно-двигательного аппарата, требующие дальнейшего разбирательства» (Urgent and Emergency Musculoskeletal Conditions Requiring Onward Referral, Volume 1, 23 марта 2020 г.) обсуждаются вопросы ведения больных с острым воспалительным артритом и подозрением на РЗ.

Согласно рекомендациям экспертов BSR [10], пациентам с РЗ следует продолжать проводимое лечение (ГК, метотрексат, БМППП и др.) до поступления новых дополнительных рекомендаций от ревматолога или терапевта, у которых они наблюдаются. Нельзя резко отменять ГК, так как отмена поддерживающей терапии может вызвать обострение основного заболевания и повысить риск заражения COVID-19. Не следует назначать «новый» ГК, ЛП или изменять схему лечения, которой уже придерживается пациент.

Если не удастся избежать назначения ГК, которые ранее пациент с РЗ не получал, нужно использовать минимально возможную дозу ГК с наименьшей продолжительностью лечения. Необходимо избегать назначения ГК при наличии инфекции или вероятности COVID-19, в том числе и при отсутствии симптомов.

Обсуждается риск развития специфических осложнений от приема НПВП. Однако убедительные доказательства того, что ибупрофен может ухудшать течение COVID-19, не получены. При развитии инфекции может быть рекомендован парацетамол. Пациентам с РЗ, не вакцинированным против гриппа, рекомендуется пройти вакцинацию в ближайшее время.

Следует рассмотреть необходимость вакцинации против пневмококка. В случае появления признаков инфекции нужно придерживаться общепринятой практики, иммуносупрессивная терапия приостанавливается до разрешения симптомов инфекции и возобновляется после консультации ревматолога.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

Рекомендации по практике при хронической боли во время пандемии COVID-19 разработаны сотрудниками Американского общества регионарной анестезии и обезболевания (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, ASRA) и Европейского общества регионарной анестезии и обезболевания (The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, ESRA) 27.03.2020 г. [5]. В них отмечается, что восприимчивость пациентов с хронической

болью может быть выше, поскольку многие из них являются пожилыми людьми с множественными сопутствующими заболеваниями и потенциальным подавлением иммунитета [11, 12]. Значительные иммунные изменения происходят у пациентов с COVID-19 [13, 14].

Хроническая боль оказывает комплексное воздействие на иммунную систему, включая иммуносупрессию у некоторых людей [15]. Постоянная опиоидная терапия может вызвать у некоторых больных подавление иммунитета, так как отдельные опиоиды отличаются по своему потенциалу [16]. Использование стероидов в интервенционных процедурах при болевом синдроме способно иногда подавлять иммунитет; внутрисуставные инъекции кортикостероидов (КС) связаны с более высоким риском заражения гриппом [17].

### ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ РЕВМАТОЛОГОВ

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2019 года, предложены новые подходы к терапии остеоартрита (ОА). Оценен каждый из методов лечения, немедикаментозных (изменение физической активности, коррекция массы тела, кинезиотейпирование, ношение ортезов, акупунктура) и медикаментозных [18]. Дирекция ACR 11 апреля 2020 г. одобрила проект Клинического руководства для взрослых пациентов с РЗ в условиях COVID-19 [19, 20]. Цель этого документа — дать рекомендации врачам-ревматологам по ведению взрослых пациентов с РЗ в условиях пандемии COVID-19. Изменения, вносимые в планы лечения, особенно при сложных РЗ, в значительной степени зависят от заболевания, особенностей больного, географии и времени и поэтому должны быть индивидуализированы в рамках общего процесса принятия решений. Общие рекомендации для пациентов с РЗ схожи с предложенными EULAR, BSR, ASRA, ESRA. Лечение вновь диагностированных или активных РЗ при отсутствии инфекции или воздействия SARS-CoV-2:

1) применение БМППП следует продолжить по возможности; при невозможности доступа (в том числе у пациентов с активным или вновь диагностированным заболеванием) — перейти на другой общепринятый синтетический БМППП в высоких дозах в виде монотерапии либо в составе комбинированной (следует рассмотреть возможность комбинированного лечения);

2) у пациентов с хорошим контролем заболевания с помощью ингибитора ИЛ-6 использование БМППП следует продолжать в умеренных дозах, когда он доступен; если нет возможности получить доступ к БМППП, следует рассмотреть назначение другого ЛП; группа ACR отметила, что на данный момент имеется неопределенность в отношении применения ингибиторов JAK в этой ситуации;

3) пациентам с умеренной или высокой активностью заболевания, несмотря на оптимальность традиционных синтетических БМППП, также могут быть назначены биологические препараты в высоких дозах; группа ACR отметила неопределенность в отношении использования ингибиторов JAK в этой ситуации;

4) у больных с активным или недавно диагностированным воспалительным артритом может быть начато лечение обычными синтетическими базисными препаратами в средних дозах;

5) при наличии показаний можно начать прием низкодозированных ГК ( $\leq 10$  мг преднизолонового эквивалента) или НПВП в средних и высоких дозах.

## ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ АССОЦИАЦИИ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ

Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» от 29.03.2020 г. разработан в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». В нем подчеркивается, что факторами риска заражения COVID-19 и тяжелого течения инфекции у пациентов с РЗ являются [8] пожилой возраст; прием высоких доз или одномоментный прием нескольких антиревматических ЛП, особенно в комбинации с ГК; высокая активность заболевания; наличие коморбидных заболеваний.

Именно больные с иммуновоспалительными РЗ (ИВРЗ) составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и неблагоприятного течения болезни. Патология иммунной системы при ИВРЗ и сопутствующие коморбидные патологии могут утяжелять течение инфекции и увеличивать риск развития синдрома «цитокинового шторма». Вкратце обозначим, какие важные моменты отражены в рекомендациях для ревматологов и пациентов с РЗ Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» [8]:

1) противоревматическая терапия, включающая НПВП, ГК, стандартные БПВП, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные БПВП, может оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19;

2) у пациентов, страдающих COVID-19, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) в сочетании с проявлениями синдрома «цитокинового шторма», изучается эффективность ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба);

3) обсуждается возможность применения ГИБП, блокирующих активность провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и ИЛ-18 — для лечения синдрома «цитокинового шторма»;

4) для профилактики и лечения COVID-19 обсуждается применение ингибитора JAK, обладающего противовирусной активностью и подавляющего синтез провоспалительных цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе COVID-19;

5) роль НПВП в увеличении риска осложнений COVID-19 требует дальнейших исследований: возможно применение НПВП в низких дозах (ибупрофена, кетопрофена) или парацетамола в качестве жаропонижающих препаратов;

6) при обнаружении коронавируса (SARS-CoV-2) или при подозрении на инфицирование (клинические симптомы) следует временно прервать лечение противоревматическими препаратами (за исключением ГК, гидроксихлорохина и сульфасалазина) и обратиться за консультацией к ревматологу.

## ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В УСЛОВИЯХ COVID-19

Пациенты с хроническим болевым синдромом имеют уже измененный иммунный статус, поскольку сама хроническая боль, пусть и опосредованно, но оказывает иммуносупрессивное воздействие, увеличивая риск заражения у данной группы лиц [21]. На время пандемии следует избегать необязательной госпитализации пациентов в ревматологический стационар и амбулаторных консультаций, лучше максимально использовать виртуальные методы коммуникации.

Патогенетические изменения при хроническом болевом синдроме — это изменения воспалительного характера. Но в настоящее время важная роль отводится и функциональному состоянию микроглии (в особенности стареющей микроглии), которая вырабатывает провоспалительные

цитокины и таким образом повышает уровень системного воспаления. У пациентов с хронической болью провоспалительные цитокины не только усугубляют течение болевого синдрома, но и подавляют активность и выраженность иммунного ответа (особенно у лиц пожилого возраста).

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительным развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов [12].

## ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ COVID-19

Основные рекомендации по общему ведению больных с хроническим болевым синдромом в условиях пандемии [8, 21]:

1) ограничить назначение КС, в особенности внутрисуставное введение, так как существенно возрастает риск инфицирования;

2) ограничить использование трансдермальной формы фентанила, поскольку повышение температуры тела может увеличить его абсорбцию и привести к риску развития нежелательных явлений (вторичной депрессии дыхания, особенно у астеничных пациентов), в случае необходимости нужно перевести больного на пероральную форму;

3) не следует назначать новый опиоидный анальгетик лицам, уже находящимся на данной терапии, или изменять схему лечения, поскольку повышается риск развития дыхательной недостаточности;

4) не следует отменять КС, обладающие иммуносупрессивным действием, которые были назначены для лечения бронхиальной астмы или другого аутоиммунного заболевания;

5) усилить контроль состояния онкобольных, находящихся в изоляции в домашних условиях и получающих опиоидные ЛП (в частности, налоксон), особенно лиц, страдающих АГ.

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

При терапии болевого синдрома скелетно-мышечного генеза необходим поиск альтернативных ЛП, обладающих противовоспалительным и обезболивающим эффектами, сопоставимыми с таковыми у НПВП, поскольку НПВП могут маскировать ранние симптомы инфекционного заболевания, например лихорадку и миалгию. В лечении больных с хронической болью в условиях сниженного иммунного ответа и существующего воспалительного процесса альтернативой НПВП может стать назначение ЛП, содержащих полисахаридные молекулы, — хондропротекторов (ХП).

Группа ЛП ХП в 2003 г. была особо выделена EULAR [22], они отнесены к препаратам замедленного действия для симптоматической терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis; SYSADOA) [23], которые включены в рекомендации российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний [24]. EULAR были сформулированы рекомендации по ведению пациентов с ОА [25].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) разработало Алгоритм рекомендаций для лечения ОА [23], где применение ХП составляет основу базового лечения (Шаг 1).

Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС), помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома, оказывают еще и модулирующее влияние на уровень

системного воспаления. ХП назначаются по зарегистрированным в инструкции показаниям. Однако в ряде исследований показано, что ХП применяются у больных с аутоиммунными заболеваниями и СД.

### ВЛИЯНИЕ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА И ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТА НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС В СУСТАВЕ

Биологическое действие ХС из различных препаратов зависит от молекулярной массы, плотности заряда и сульфатирования ХС. Фармакокинетические исследования показывают, что при пероральном приеме ХС отмечается уменьшение относительного количества несulfатированных дисахаридов ХС [26]. В ряде исследований доказаны следующие эффекты ХП.

1. Воздействие ХС на подавление апоптоза хондроцитов осуществляется посредством ингибирования ядерной транслокации NF-κB в ИЛ-1β-стимулированных хондроцитах [27–29]. Дифференциальный хемореактомный анализ молекулы ГС показал, что он стимулирует ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов и матриксных металлопротеиназ, эффектов транскрипционного фактора NF-κB и ФНО-α [30].

2. Противовоспалительный эффект обеспечивается ингибированием индуцированной ИЛ-1 экспрессии воспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста.

3. ХС подавляет ангиогенез в хряще, при этом возрастает синтез факторов антиангиогенеза и уменьшается воспаление [31].

4. Глюкозамин останавливает прогрессирование дегенерации хряща, стимулируя синтез протеогликанов и уменьшая выработку разрушающих хрящ коллагеназы, агрекиназы, фосфолипазы А2 и других энзимов [32].

5. ГС ингибирует активность ЦОГ-2 посредством предотвращения ко-трансляционного N-гликозилирования ЦОГ-2 и облегчения оборота белка ЦОГ-2 [33].

6. Может проявлять антидиабетические эффекты у больных СД2 (активация PPAR-γ, ингибирование киназы mTOR) [30, 34];

7. Болезнь-модифицирующий эффект при ОА выражается в сокращении площади субхондральной резорбции [35].

Крайне важно, что фармацевтические, очищенные ХС и ГС не оказывают выраженного влияния на уровень глюкозы крови у больных СД2. Компьютерный анализ текстов 21 777 публикаций [36] показал, что ГС может безопасно использоваться для лечения ОА у пациентов с СД2.

Противовоспалительные эффекты ГС и ингибирование молекулами ГС процессов O-ацетилглюкозаминирования указывают на возможность профилактики осложнений СД2.

ГС не стимулирует формирование или прогрессирование инсулинорезистентности [36]. В некоторых исследованиях ГС не воздействовал отрицательно на показатели инсулинорезистентности ни у здоровых добровольцев, ни у пациентов со сформировавшейся резистентностью к инсулину или СД2 [34].

Прием ГС (1500 мг/сут, 12 недель) не стимулирует развитие глюкозотолерантности и не изменяет уровень HbA1c у здоровых добровольцев. Схожие данные получены в другом исследовании: прием ГС (1500 мг/сут, 90 сут) не оказывает существенное влияние на метаболизм глюкозы и резистентность к инсулину у больных ОА с СД2 и без диабета [37].

В последнее время при длительном наблюдении (6 мес) доказан противовоспалительный эффект комбинированного ХП (глюкозамина гидрохлорид 1500 мг + хондроитина сульфат 1200 мг) у 96 больных, сопоставимый с таковым у НПВП (целекоксиб, 200 мг) у 93 больных ОА коленных

суставов [38]: уровень ИЛ-6 после лечения комбинацией ХС был ниже, чем у 50% больных, принимавших целекоксиб. Подобные результаты получены в исследовании [39]: эффект комбинированного ХП (гидрохлорида глюкозамин 250 мг + хондроитина сульфат 200 мг) у 606 больных был сопоставим с таковым целекоксиба (200 мг) у 302 человек с ОА коленного сустава. В исследовании CONCEPT [40] показана сходная клиническая эффективность ХС (800 мг) и целекоксиба (200 мг). Таким образом, ХП могут рассматриваться как средства первой линии в клинических рекомендациях по лечению ОА коленного сустава.

### НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ ИЗОЛЯЦИИ

Пациенты гериатрического профиля должны находиться на особом контроле. Общие рекомендации по соблюдению простых правил поведения в условиях изоляции для пожилых людей — ежедневные упражнения и активность. Реабилитационные мероприятия следует проводить только у больных, недавно перенесших плановые операции, переломы. Необходимо насколько возможно сократить посещения пациентами клиник и очные консультации, заменив их общением по телефону или видеоконсультациями.

Занятия спортом в период вынужденной изоляции не только помогают поддержать здоровье, но и способствуют сохранению душевного равновесия. ВОЗ [41] считает достаточным уровнем активности 150 минут умеренных физических нагрузок либо 75 минут интенсивных физических нагрузок в неделю.

*Упражнения для лиц пожилого возраста, страдающих хроническими болями и находящихся на самоизоляции*

1. Ходьба: сделать 8–10 тыс. шагов в день, просто перемещаясь в квартире, а не гуляя по улице, практически нереально; включите ритмичную музыку, выберите максимально продолжительный отрезок для ходьбы в помещении и шагайте в своем комфортном темпе. Если места совсем мало, можно ходить на месте.

Тем, кому сложно ходить, например из-за ОА, можно выполнять упражнения сидя, стоя или лежа на выбор, в зависимости от физической формы.

2. Подъемы ног (сидя или стоя): возьмите полотенце среднего размера и поднимите руки вверх, растягивая его. Сделайте вдох, слегка прогнувшись назад, и на выдохе опустите руки вниз, одновременно поднимая колено правой ноги до касания с полотенцем; на вдохе — руки вверх, нога вниз; продолжайте упражнение, чередуя правую и левую ногу; дышите активно, полотенце держите натянутым, оно не должно провисать; 8–12 повторений для каждой ноги.

3. Наклоны вперед (сидя или стоя): возьмите палку или швабру и поставьте вертикально перед собой; держитесь двумя руками за верхний конец; вдох — и на выдохе начинайте наклоняться вперед, насколько сможете, перебирая руками палку вниз; на вдохе поднимайтесь обратно, также перехватывая палку руками; повторите 8–12 раз.

4. Повороты назад (сидя или стоя): держась за палку, на вдохе левую руку, развернув ладонью вверх, отведите влево назад, поворачиваясь всем корпусом; голова поворачивается вслед за рукой; на выдохе вернитесь в центр; теперь повторите вправо; старайтесь дышать глубоко и поворачиваться по возможности дальше; при этом стремитесь вытягиваться в потолок; не спешите, выполняйте упражнение медленно и продуманно; 8–12 повторов в каждую сторону.



5. Наклоны в сторону (сидя или стоя): нужно взять полотенце, как в упражнении № 2; вдох, и на выдохе наклониться вправо, растягивая полотенце; на вдохе вернуться в вертикальное положение, повторить наклон влево. Почувствуйте вытяжение по всей боковой длине туловища и бедра во время наклона; руки остаются прямыми, и не сгибайте их (!); не наклоняйте голову к плечу; 8–12 раз в каждую сторону. Облегченный вариант — наклон с одной рукой.

6. Прогиб — сгибание (стоя на четвереньках): вдох, на выдохе нужно отвести таз назад и сесть на пятки, вытянув руки вперед; на вдохе вернуться в исходное положение; еще вдох, затем на выдохе прогнуться вперед; выпрямиться в тазобедренных суставах, опираясь руками на пол, посмотреть вверх; на выдохе вернуться в исходное положение; повторить 8–12 раз.

7. Нога — рука (лежа на полу): сложите в несколько слоев плед или одеяло, используйте как коврик; держите в руках какой-нибудь нетяжелый предмет, например небольшую мягкую игрушку или рулон туалетной бумаги/пачку салфеток; лягте, сделайте вдох и на выдохе согните ноги в коленях и подтяните к животу, одновременно вытяните вверх руки с игрушкой, округлите спину и плечи, приподнимите голову; поясницу прижмите к полу и начните упражнение; на вдохе вытяните левую ногу над полом и одновременно отведите правую руку с игрушкой вправо, левая рука повернута вверх;

на выдохе вернитесь в центр; теперь вдох — и правая нога вытягивается, левая рука уходит с игрушкой влево; повторите 8–12 циклов в каждую сторону; дышите равномерно, не задерживайте дыхание.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации, предложенные международными обществами [42] и Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), касаются сохранения режима изоляции, соблюдения простых гигиенических мероприятий. Подробно расписаны также указания по использованию лекарственных препаратов разных фармакологических групп, схемы и режимы дозирования: акцент на иммуносупрессанты сделан European League Against Rheumatism, акцент на опиоиды — American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine и European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, акцент на глюкокортикоиды — British Society for Rheumatology. Отечественные ревматологи сделали упор на болезнь-модифицирующие противоревматические средства. Нами предпринята попытка предоставить выбор терапии больным с заболеваниями суставов, и мы взяли на себя смелость рекомендовать хондропротекторы, обладающие всеми необходимыми свойствами для длительного лечения в условиях изоляции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16–24 February 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-COVID-19-final-report.pdf> (дата обращения — 20.04.2020).
2. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения — 20.04.2020).
3. International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. <https://talk.ictvonline.org/> (дата обращения — 20.04.2020).
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5: 536–44. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
5. Shanthanna H., Cohen S.P., Strand N., Lobo C., Eldabe S., Bhatia A. et al. Recommendations on chronic pain practice during the COVID-19 pandemic. A Joint Statement by American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA). URL: <https://www.asra.com/page/2903/recommendations-on-chronic-pain-practice-during-the-COVID-19-pandemic> (дата обращения — 20.04.2020).
6. COVID-19 and food safety: guidance for food businesses. URL: <https://www.who.int/publications-detail/COVID-19-and-food-safety-guidance-for-food-businesses> (дата обращения — 20.04.2020).
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические Рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 от 03.06.2020. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19> (дата обращения — 03.06.2020). [Russian Federation Ministry of Health. Provisional Guidelines “Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)”. Version 7 of June 3, 2020. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19> (accessed June 3, 2020). (in Russian)]
8. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В. и др. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. URL: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya/> (дата обращения — 20.04.2020). [Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Belov B.S., Karateev A.E., Dubinina T.V. et al. Draft Guidelines of the Russian Association of Rheumatologists (a nationwide public organization). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic diseases. URL: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya/> (accessed April 20, 2020). (in Russian)]
9. EULAR: Guidance for patients COVID-19: outbreak. URL: [https://www.eular.org/eular\\_guidance\\_for\\_patients\\_COVID\\_19\\_outbreak.cfm](https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_COVID_19_outbreak.cfm) (дата обращения — 20.04.2020).
10. British Society for Rheumatology: COVID-19: guidance for rheumatologists. URL: <https://www.rheumatology.org.uk/news-policy/details/COVID-19-coronavirus-update-members> (дата обращения — 20.04.2020).
11. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012; 380(9836): 37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
12. Mills S.E.E., Nicolson K.P., Smith B.H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br. J. Anaesth.* 2019; 123(2): e273–83. DOI: 10.1016/j.bja.2019.03.023
13. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 7(1): 11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
15. Ren K., Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat. Med.* 2010; 16(11): 1267–76. DOI: 10.1038/nm.2234
16. Franchi S., Moschetti G., Amodeo G., Sacerdote P. Do all opioid drugs share the same immunomodulatory properties? A review from animal and human studies. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2914. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02914
17. Sytsma T.T., Greenlund L.K., Greenlund L.S. Joint corticosteroid injection associated with increased influenza risk. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* 2018; 2(2): 194–8. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.01.005

18. Шавловская О.А., Наумов А.В. Обновленные рекомендации Американского колледжа ревматологии по ведению пациентов с остеоартрозом. Ремедиум. 2020; 4-5-6: 28–38. [Shavlovskaya O.A., Naumov A.V. Updated recommendations of the American College of Rheumatology for the management of patients with osteoarthritis. Remedium. 2020; 4-5-6: 28–38. (in Russian)]. DOI: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6
19. American College of Rheumatology. COVID-19 Clinical guidance for adult patients with rheumatic diseases. URL: <https://www.rheumatology.org/announcements> (дата обращения — 20.04.2020).
20. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2020; 72(2): 149–62. DOI: 10.1002/acr.24131
21. Shanthanna H., Cohen S.P., Strand N., Lobo C.A., Eldabe S., Bhatia A. et al. Recommendations on chronic pain practice during the COVID-19 pandemic (ASRA Society, ESRA Society). URL: [www.asra.com/COVID-19/cpguidance](http://www.asra.com/COVID-19/cpguidance) (дата обращения — 20.04.2020).
22. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F., Alekseeva L., Arden N.K., Bijlsma J.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(1): 8–17. DOI: 10.1136/ard.2007.084772
23. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Vergés J., Pelletier J.-P. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules.* 2015; 20(3): 4277–89. DOI: 10.3390/molecules20034277
24. Geenen R., Overman C.L., Christensen R., Åsenlöf P., Capela S., Huisingaet K.L. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(6): 797–807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662
25. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.-P., Branco J., Brandi M.L., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheumatism.* 2014; 44(3): 253–63. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
26. Шавловская О.А., Романов И.Д., Артеменко А.Р. Лечение неспецифической боли в спине и остеоартрита комбинацией инъекционных форм хондропротекторов. Рус. мед. журн. Медицинское обозрение. 2019; 11(I): 6–12. [Shavlovskaya O.A., Romanov I.D., Artemenko A.R. Combination of injection chondroprotectors for chronic non-specific back pains and osteoarthritis. *Rus. Med. J. Medical Review.* 2019; 11(I): 6–12. (in Russian)]
27. Qian L., Jianfeng W., Yingjiao S., Shijie H. Chondroitin sulfate from sturgeon bone protects chondrocytes via inhibiting apoptosis in osteoarthritis. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 134: 1113–19. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.110
28. Gouze J.N., Gouze E., Popp M.P., Bush M.L., Dacanay E.A., Kay J.D. et al. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1 $\beta$ . *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8(6): R173. DOI: 10.1186/ar2082
29. Stabler T.V., Huang Z., Montell E., Vergés J., Kraus V.B. Chondroitin sulphate inhibits NF- $\kappa$ B activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25(1): 166–74. DOI: 10.1016/j.joca.2016.08.012
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Рейер И.А., Каратеев А.Е. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. Современная ревматология. 2018; 12(2): 36–43. [Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Рейер И.А., Каратеев А.Е. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal antiinflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Modern Rheumatology Journal.* 2018; 12(2): 36–43. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-36-43
31. Lambert C., Mathy-Hartert M., Dubuc J.-E., Montell E., Vergés J., Munaut C. et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14(2): R58. DOI: 10.1186/ar3771
32. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Diez-Ortego I., Calvo E., Sánchez-Pernaute O., Egido J. et al. Glucosamine inhibits IL-1 $\beta$ -induced NF $\kappa$ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11(4): 290–8. DOI: 10.1016/s1063-4584(03)00028-1
33. Наумов А.В., Качева О.Н., Ховасова Н.О. Клинические возможности комплексного подхода в лечении рецидива хронической боли в коленных суставах у пациентов с коморбидными заболеваниями. Рус. мед. журн. Медицинское обозрение. 2019; 1(II): 1–7. [Naumov A.V., Tkacheva O.N., Khovasova N.O. Clinical possibilities of a comprehensive approach in the chronic knee pain relapse treatment in patients with comorbid diseases. *Rus. Med. J. Medical Review.* 2019; 1(II): 1–7. (in Russian)]
34. Tannis A.J., Barban J., Conquer J.A. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004; 12(6): 506–11. DOI: 10.1016/j.joca.2004.03.001
35. Tat S.K., Pelletier J.-P., Vergés J., Lajeunesse D., Montell E., Fahmi H. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9(6): R117. DOI: 10.1186/ar2325
36. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Рудаков К.В. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum.* 2019; 21(4): 75–83. [Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Рудаков К.В. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium Medicum.* 2019; 21(4): 75–83. (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190309
37. Saghafi M., Karimi M., Bonakdaran S., Massoudnia N. Oral glucosamine effect on blood glucose and insulin levels in patients with non-diabetic osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch. Rheumatol.* 2016; 31(4): 340–5. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5632
38. Navarro S.L., Herrero M., Martinez H., Zhang Y., Ladd J., Lo E. et al. Differences in serum biomarkers between combined glucosamine and chondroitin versus celecoxib in a randomized, double-blind trial in osteoarthritis patients. *Anti-Inflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2020; 19(2): 190–201. DOI: 10.2174/1871523018666190115094512
39. Hochberg M., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.-R., Arden N. et al. SATO427 Multicentric osteoarthritis intervention study with SYSADOA (MOVES): effects of combined glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(suppl.2): S749. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4950
40. Reginster J.Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(9): 1537–43. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210860
41. Европейское региональное бюро ВОЗ. Оставайтесь физически активными во время самокарантина. URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/technical-guidance/stay-physically-active-during-self-quarantine> (дата обращения — 20.04.2020). [WHO Regional Office for Europe. Stay physically active during self-quarantine. URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/technical-guidance/stay-physically-active-during-self-quarantine> (accessed April 20, 2020). (in Russian)]
42. Cohen S.P., Baber Z.B., Buvanendran A., Brian L.T.C., McLean C., Chen Y. et al. Pain management best practices from multispecialty organizations during the COVID-19 pandemic and public health crises. *Pain Medicine.* pnaa127. DOI: 10.1093/pm/pnaa127

Поступила / Received: 07.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.06.2020



# Современные представления о механизмах действия нимесулида

Г.Ю. Кнорринг<sup>1</sup>, И.Г. Пахомова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** рассмотрение современных представлений о механизмах действия и результатов исследований нимесулида, в частности фармакокинетики лекарственной формы нимесулида с улучшенными характеристиками дезинтеграции, вносящими существенный вклад в реализацию лечебного эффекта, а также новых исследований ЦОГ-независимых эффектов нимесулида.

**Основные положения.** К достоинствам нимесулида следует отнести высокую биодоступность, эффективность обезболивания, выраженный противовоспалительный эффект. Высокая скорость анальгезии препарата Найз обусловлена 3D-эффектом, связанным с быстрой дезинтеграцией таблетки. Быстрый и продолжительный анальгетический и противовоспалительный эффекты нимесулида обеспечены широким спектром воздействий, не связанных с ингибированием циклооксигеназы 2.

**Заключение.** Перечисленные свойства позволяют считать нимесулид предпочтительным анальгетическим и противовоспалительным препаратом в медицинской практике.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, циклооксигеназа, дезинтегрант, нимесулид, Найз.

**Вклад авторов:** Кнорринг Г.Ю. — разработка концепции статьи, обработка источников литературы, подготовка рукописи; Пахомова И.Г. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

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

**Для цитирования:** Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Современные представления о механизмах действия нимесулида. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 18–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22



# Mechanisms of Action of Nimesulide: Current Understanding

G.Yu. Knorring<sup>1</sup>, I.G. Pakhomova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

<sup>2</sup> V.A. Almazov National Medical Research Center (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 2 Akkuratov St., St. Petersburg, Russian Federation 197341

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To discuss the current understanding of the mechanisms of action of nimesulide and describe the results of studies of this drug, particularly the pharmacokinetics of nimesulide with improved disintegration parameters, which significantly contribute to its therapeutic effect, and new studies of COX-independent effects of this medication.

**Key Points:** The high bioavailability of nimesulide, effective pain relief, and a marked anti-inflammatory effect should be viewed as its advantages. The rapid onset of Nise's analgesic action is explained by its 3D-effect, which is related to a high rate of tablet disintegration. The rapid and prolonged pain relief and anti-inflammatory effect provided by nimesulide are due to a wide range of effects not related to cyclooxygenase-2 inhibition.

**Conclusion:** These properties of nimesulide make it the analgesic and anti-inflammatory medication of choice in clinical practice.

**Keywords:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, disintegrant, nimesulide, Nise.

**Contributions:** Knorring, G.Yu. — developed the concept of the article, studied sources in the literature, and prepared the manuscript; Pakhomova, I.G. — checked critically important content and approved the final version of the manuscript submitted for publication.

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

**For citation:** Knorring G.Yu., Pakhomova I.G. Mechanisms of Action of Nimesulide: Current Understanding. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 18–22. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22

Кнорринг Герман Юрьевич (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: [knorring@mail.ru](mailto:knorring@mail.ru)

Пахомова Инна Григорьевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7798-9476. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>. E-mail: [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)



Одной из наиболее востребованных групп лекарственных препаратов (ЛП) остаются НПВП. Универсальное сочетание анальгетического и противовоспалительного эффектов (уникальное для этого класса) вкупе с удобством применения сделали НПВП незаменимым инструментом как для неотложной анальгезии в амбулаторной и стационарной практике, так и для длительного контроля симптомов при хронических заболеваниях костно-мышечной системы [1–3]. Вновь выявленные в последние годы особенности механизма фармакологического действия НПВП, в частности нимесулида, весьма актуальны для практикующих врачей.

Современное понимание феномена боли основано на достижениях последних десятилетий, обосновавших сложный механизм ее формирования и хронизации [4]. Окончательное восприятие боли зависит не только от интенсивности болевого стимула в очаге, но и от баланса ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Альтерация тканей независимо от причины запускает в месте повреждения каскадные реакции синтеза медиаторов, цитокинов (ИЛ), факторов роста, нейротрансмиттеров и пептидов (субстанции Р, кининов), производных полиненасыщенных жирных кислот (в первую очередь, простагландинов (ПГ), лейкотриенов, тромбоксанов), вызывающих сенситизацию периферических ноцицепторов [4, 5]. Многие из этих участников воспалительного ответа еще более усиливают повреждение и раздражение рецепторов.

При длительном сохранении повреждающего фактора отмечается феномен центральной сенситизации, предопределяющий формирование хронической боли. При ней передача болевого сигнала возможна при незначительном количестве нейротрансмиттеров, поскольку даже при минимальной стимуляции отмечается высокий уровень возбуждения в центральных сенсорных областях мозга, определяющих наличие боли [1, 6].

Современные представления о терапии боли предполагают воздействие как на воспаление в очаге и сопутствующую медиаторную атаку, так и на периферическую (на уровне ноцицепторов) и центральную сенситизацию (на уровне спинного мозга). Именно свойства НПВП ингибировать процессы образования и накопления в очаге воспаления ПГ — активных участников нейрональной сенситизации — позволяют столь широко использовать их в клинической практике [6].

Синтезированный еще до открытия механизмов ингибирования ЦОГ селективный ингибитор ЦОГ-2, единственный представитель сульфонанилидов нимесулид в полной мере реализует все эффекты НПВП. Однако он интересен не только ЦОГ-опосредованными механизмами, но и многими дополнительными свойствами [2, 6–8].

### ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА НИМЕСУЛИДА

ЦОГ-связанные механизмы действия нимесулида с преимущественным подавлением ЦОГ-2 играют главную роль в реализации лечебного эффекта. Цель данной статьи — акцентировать внимание на иных, не менее важных характеристиках нимесулида, на особенностях фармакокинетики и технологическом усовершенствовании препарата Найз (Dr. Reddy's Laboratories).

Ключевым преимуществом нимесулида при купировании острой боли считается быстрое достижение пика концентрации в крови благодаря хорошему всасыванию [7]. После приема ЛП уже через 30 мин достигается 55–80% его

максимальной концентрации, анальгезия наступает в среднем через 15–20 мин после приема ЛП [7, 8]. Быстрое наступление локального анальгетического эффекта нимесулида развивается благодаря хорошему проникновению в ткани и в синовиальную жидкость [9, 10].

Еще одним важным фактором развития анальгетического эффекта является скорость высвобождения лекарственного вещества из таблетки, которая зависит от активности ее распада (дезинтеграции) и последующего всасывания. При разработке рецептур таблетированной формы данного ЛП ставятся цели оптимизировать дезинтеграцию, улучшить характеристики дезинтегрантов. Основная задача при повышении скорости действия препаратов — ускорение дезинтеграции.

Дезинтегрант — вспомогательное вещество, реализующее быстрый распад таблетки и высвобождение действующего вещества. Дезинтеграция таблеток обеспечивается за счет капиллярного эффекта и набухания [11]. Один из самых активно используемых дезинтегрантов с капиллярным эффектом — это крахмал. Лидером по способности набухания — супердезинтегрантом — считается натрия крахмал гликолят (НКГ), имеющий выраженное свойство набухания [12, 13]. Механизм дезинтеграции, скорость и степень набухания существенно отличают его от других дезинтегрантов, например кроскармеллозы, имеющей преимущественно капиллярный эффект (рис. 1).

Важно и то, что эффекты НКГ по скорости поглощения и объему связываемой жидкости, в отличие от таковых у других супердезинтегрантов, не зависят от pH среды (рис. 2). В среде, аналогичной кислотности содержимого кишечника (pH = 6,8), НКГ за 3–5 мин набухает приблизительно в 3 раза быстрее, чем кроскармеллоза, скорее достигая максимального объема, в 3–4 раза большего (до 15 мл/г), чем у кроскармеллозы (до 3,5 мл/г) и других супердезинтегрантов [12, 13] (см. рис. 2).

Сочетание разных дезинтегрантов, например крахмала и НКГ, реализованное в ЛП Найз, позволяет получать важные результаты: хороший капиллярный эффект и быстрое

Рис. 1. Различия механизмов действия супердезинтегрантов — натрия крахмала гликолята и кроскармеллозы [12]  
Fig. 1. Differences in the mechanisms of action of superdisintegrants: sodium starch glycolate and croscarmellose [12]

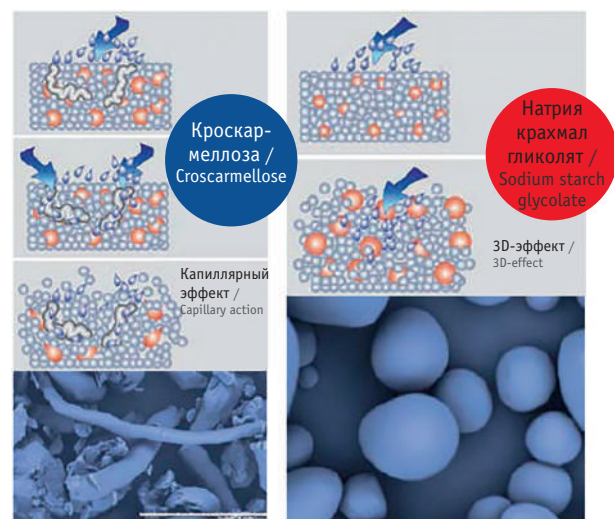
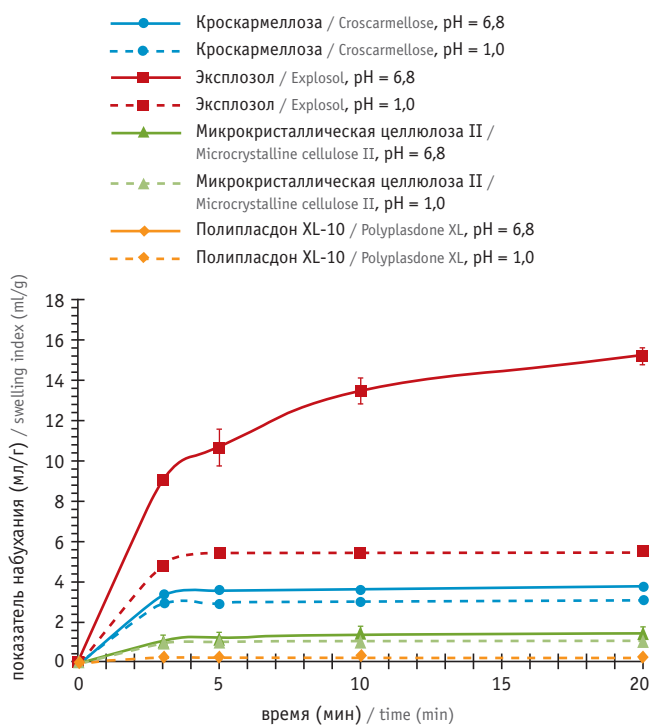




Рис. 2. Увеличение объема (набухание) натрия крахмала гликолята (Эксплозола), кроскармеллозы и других супердизинтегрантов при добавлении жидкостей, имитирующих по pH содержимое желудка (pH = 1,0) и кишечника (pH = 6,8) [14]  
Fig. 2. Increase in the volume (swelling) of sodium starch glycolate (Explosol), croscarmellose and other superdisintegrants in contact with fluids with a pH similar to that of the gastric (pH = 1.0) or intestinal (pH = 6.8) contents [14]



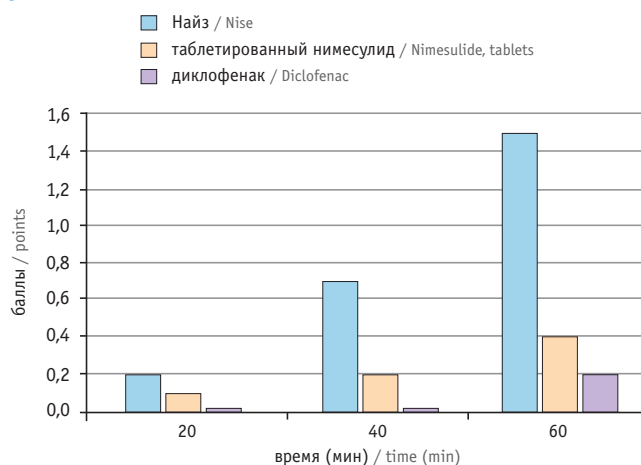
поступление жидкости внутрь таблетки осуществляются за счет действия крахмала, дополняются набуханием и стремительным увеличением объема за счет НКГ. Так, в одном из экспериментальных исследований показано, что его объем увеличивался в 100 раз! [11]. Быстро сорбируя значительный объем жидкости, супердизинтегрант как бы изнутри «взрывает» таблетку, расширяя содержимое во всех направлениях, обеспечивая так называемый 3D-эффект [12, 13].

Технологические особенности подготовки лекарственной формы влияют на клинический эффект. Более быстрое анальгетическое действие Найза в сравнении с таковым другой таблетированной формы дженерика нимесулида и натрия диклофенака показано в клиническом исследовании [15], в котором обезболивающий эффект Найза (100 мг/прием) наступал уже через 20 мин, эффекты других таблетированных генериков нимесулида (100 мг/прием) и натрия диклофенака (150 мг/сут) проявлялись позже (рис. 3).

Эффект нимесулида по подавлению гипералгезии превосходит таковой рофекоксиба при приблизительно равной эффективности с диклофенаком и цефекоксиком, однако лишь у нимесулида действие развивается столь быстро [16].

Исследования, доказывающие уменьшение гипералгезии, позволили выявить, что, помимо быстрого подавления выработки нимесулидом ЦОГ-2, также ингибируется NO-синтаза, которая напрямую участвует в механизмах передачи болевых импульсов [17]. В эксперименте показано, что нимесулид превосходит по своей эффективности как парацетамол,

Рис. 3. Динамика боли в течение первого часа после приема нестероидных противовоспалительных препаратов [15]  
Fig 3. Changes in pain level within the first hour after taking non-steroidal anti-inflammatory drugs [15]



так и трамадол, а также их комбинацию в подавлении синтеза ФНО- $\alpha$  и ПГ E<sub>2</sub> в спинномозговой жидкости на фоне воспалительной гипералгезии [18]. Быстрый анальгетический эффект при приеме нимесулида (в течение первых 15 мин) отмечен и у здоровых добровольцев в исследовании ноцицептивной трансмиссии [19].

### ЦОГ-НЕЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ НИМЕСУЛИДА

Как указывалось выше, философия купирования боли в последние годы претерпевает эволюцию, связанную с нахождением новых механизмов развития и хронизации болевого синдрома, воздействием на нейропатический компонент боли, на механизмы передачи и восприятия болевого сигнала, на цитокиновую агрессию в очаге воспаления и т. п. [1, 3, 20, 21]. В связи с этим оказываются крайне востребованными дополнительные, в том числе описанные не так давно, эффекты нимесулида, уникальные именно для этой молекулы [22].

Например, нимесулид уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, в их числе ФНО- $\alpha$  [18], ИЛ-6 и ИЛ-8 [23], и лейкотриена B<sub>4</sub> [2, 24], снижает уровень аллогенной субстанции P [23], а за счет снижения синтеза фосфодиэстеразы IV он уменьшает активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе острой воспалительной реакции [25, 26].

Кроме того, нимесулид ингибирует продукцию реактивных кислородных радикалов и лейкотриена C<sub>4</sub>, продуцируемого эозинофилами [22, 24, 27]. Изученный спектр молекулярных механизмов нимесулида включает влияние и на циклический АМФ и экто-5'-нуклеотидаза/аденозиновый рецептор A<sub>2A</sub>, и на саму продукцию аденозина, что имеет значение в реализации его противовоспалительного действия [28, 29].

Противовоспалительные эффекты препарата также ассоциированы с повышением чувствительности к эндо- и экзогенным кортикостероидам стероидных рецепторов [30]. Нимесулид ингибирует секрецию гистамина тучными клетками, связанную как с иммунными, так и с неиммунными стимулами, что облегчает болевой синдром [6, 7, 31, 32]. Этот уникальный эффект нимесулида очень важен при оценке рисков поражения ЖКТ, ведь спектр действия гистамина

чрезвычайно широк, в том числе в верхних отделах ЖКТ, и влияние на его продукцию может иметь дополнительное значение [33].

В эксперименте показано, что нимесулид уменьшал стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты в желудке опытных животных [34]. Хотя эти данные не проясняют механизм ингибирования, подобная возможность может объяснить хорошую переносимость нимесулида у людей.

Исследование, посвященное поиску и оценке средств с гастропротективными свойствами (extract *Rumex patientia* L.), обнаружило, что введение нимесулида даже в очень больших дозах (300 мг/кг) не приводило к формированию НПВП-индуцированных эрозий и язв у экспериментальных животных, в отличие от других НПВП [33, 35].

Дальнейшие исследования этой группы (Н. Süleyman и соавт., 2007) выявили, что на экспериментальных моделях нимесулид значительно усиливает противовоспалительное действие диклофенака, ибупрофена и мелоксикама, но при этом уменьшает ulcerогенное действие диклофе-

нака и мелоксикама, предотвращая возникновение язвенных дефектов [34, 36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К преимуществам анальгетика Найза (нимесулида) относятся высокая биодоступность, сильное и быстрое обезболивание, хорошее проникновение в синовиальную жидкость, мощный противовоспалительный эффект, низкая частота побочных эффектов. Высокая скорость реализации анальгетического воздействия при использовании Найза связана с так называемым 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки.

Существенную роль в быстром и продолжительном анальгетическом влиянии нимесулида играет широкий спектр свойств, не связанных с ингибированием ЦОГ-2. Исследования вновь выявленных эффектов нимесулида продолжают открывать все более широкие перспективы применения этого лекарственного препарата как в неврологической, так и в терапевтической практике [2, 6, 9, 37, 38].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., ред. Боль. Практическое руководство для врачей. М.: изд-во РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno N.N., Kukushkin M.L. (ed.) Pain. Practice guidelines for physicians. M.: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences, 2012, 512 p. (in Russian)]
2. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? Рус. мед. журн. 2013; 22: 1260–8. [Karateev A.E. Why do Russian doctors use nimesulide? Russian Medical Journal. 2013, 22: 1260–8. (in Russian)]
3. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВП. Научно-практическая ревматология. 2012; 52(3): 101–16. [Karateev A.E., Uspensky Yu.P., Pakhomova I.G., Nasonov E.L. A concise course of the history of NSAIDs. Rheumatology Science and Practice. 2012; 52(3): 101–16. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-718
4. Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009; 139(2): 267–84. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028
5. Scholz J., Woolf C.J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. Nat. Neurosci. 2007; 10(11): 1361–8. DOI: 10.1038/nn1992
6. Елизеев М.С. Нимесулид в лечении острой боли в ревматологической практике. Мед. совет. 2016; 17: 110–12. [Eliseev M.S. Nimesulide for acute pain treatment in rheumatological practice: why the niche is still occupied. Medical Council. 2016; 17: 110–12. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-110-112
7. Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2. Consilium medicum Ukraina. 2010; 8: 40–4. [Barskova V.G. The clinical significance of nimesulide's effects not related to cyclooxygenase-2 inhibition. Consilium medicum Ukraina. 2010, 8: 40–4. (in Russian)]
8. Кнорринг Г.Ю., Верткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 38–42. [Knorring G.Yu., Vyortkin A.L. 'Correct' nimesulide: a pharmacologist's opinion. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 38–42. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42
9. Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность. Справочник поликлинического врача. 2013; 7: 40–5. [Karateev A.E. Nimesulide: myths and reality. Handbook for outpatient physicians. 2013, 7: 40–5. (in Russian)]
10. Журавлева М.В., Черных Т.М. Опыт применения нимесулида в комплексной терапии при остеоартрозе коленного сустава. Consilium Medicum. 2013; 15(8): 68–74. [Zhuravlyova M.V., Tchernykh T.M. Using nimesulide as a part of comprehensive treatment for osteoarthritis of the knee. Consilium Medicum. 2013, 15(8): 68–74. (in Russian)]
11. Воллмер Р. Быстрая дезинтеграция — одна из основных задач при разработке рецептур. Фармацевт. технологии и упаковка. 2012; 6: 70–1. [Vollmer R. Rapid disintegration is one of main goals in formulation development. Pharmaceutical technologies and packaging. 2012, 6: 70–1. (in Russian)]
12. Хесс Т., Морозов А. Быстрая дезинтеграция — задача при разработке рецептур. Фармацевтическая отрасль. 2014; 1: 92–9. [Khes T., Morozov A. Rapid disintegration is a goal in formulation development. Pharmaceutical industry. 2014, 1: 92–9. (in Russian)]
13. Хомяк Н., Мамчур В., Хомяк Е. 3D-эффект препарата Найз: как особенности фармакокинетики помогают справляться с болью. Фармацевт практик. 2017; 3: 32–4. [Khomyak N., Mamchur V., Khomyak E. The 3D-effect of Nise: how pharmacokinetic properties help treat pain. Pharmaceutical practice. 2017, 3: 32–4. (in Russian)]
14. Rojas J., Guisao S., Ruge V. Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties. AAPS Pharm. Sci. Tech. 2012; 13(4): 1054–62. DOI: 10.1208/s12249-012-9835-y
15. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. Научно-практическая ревматология. 2008; 1: 55–9. [Kudaeva F.M., Barskova V.G., Nasonova V.A. Comparison of speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis: a randomized study. Rheumatology Science and Practice. 2008; 1: 55–9. (in Russian)]
16. Bianchi M., Broggin M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. Drugs. 2003; 63 (suppl.1): S37–46. DOI: 10.2165/00003495-200363001-00006
17. Bianchi M., Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. Intern. J. Clin. Pract. Suppl. 2002; 128: 11–19.
18. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P., Franchi S., Sacerdote P. Increased tumor necrosis factor- $\alpha$  and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. Anesth. Analg. 2007; 104(4): 949–54. DOI: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27
19. Sandrini G., Proietti Cecchini A., Alfonsi E., Nappi G. Effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. Drugs Today. 2001; 37: 21–9.
20. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью: биопсихосоциальный подход. М.: Медпресс-информ; 2012. 568 с. [Danilov A.B., Danilov Al. B. Pain management: a biopsychosocial approach. M.: Medpress-Infom, 2012, 568 p. (in Russian)]

21. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2017; 166(7): 514–30. DOI: 10.7326/M16-2367
22. Rainsford, K.D.; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide—a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22(6): 1161–70. DOI: 10.1185/030079906X104849
23. Bianchi M., Brogginini M., Balzarini P., Franchi S., Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61(8): 1270–7. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x
24. Tool A.T., Verhoeven A.J. Inhibition of the production of platelet activating factor and of leukotriene B4 in activated neutrophils by nimesulide due to an elevation of intracellular cyclic adenosine monophosphate. *Arzneimittelforschung.* 1995; 45(10): 1110–14.
25. Capsoni F., Venegoni E., Minonzio F., Ongari A.M., Maresca V., Zanussi C. Inhibition of neutrophil oxidative metabolism by nimesulide. *Agents Actions.* 1987; 21(1–2): 121–9. DOI: 10.1007/BF01974932
26. Ottonello L., Dapino P., Pastorino G., Montagnani G., Gatti F., Guidi G. et al. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. Focus on the histoprotective potential of the drug during inflammatory processes. *Drugs. Suppl.* 1993; 1: 29–33. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00007
27. Kress H.G., Baltov A., Basiński A., Berghea F., Castellsague J., Codreanu C. et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32(1): 23–36. DOI: 10.1185/03007995.2015.1100986
28. Caiazzo E., Maione F., Morello S., Lapucci A., Paccosi S., Steckel B. et al. Adenosine signaling mediates the anti-inflammatory effects of the COX-2 inhibitor nimesulide. *Biochem. Pharmacol.* 2016; 112: 72–81. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.05.006
29. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? *Eur. J. Pharmacology.* 2019; 848: 105–11. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044
30. Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Факты и мифы о нимесулиде: доказательства и мнение экспертов. *Здоров'я України.* 2016; 17(390): 3–8. [Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Facts and myths about nimesulide: proofs and expert opinion. *Health of Ukraine,* 2016, 17(390): 3–8. (in Russian)]
31. Casolaro V., Meliota S., Marino O., Patella V., de Paulis A., Guidi G. et al. Nimesulide, a sulfonamide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 267(3): 1375–85.
32. de Paulis A., Ciccarelli A., Marinò I., de Crescenzo G., Marinò D., Marone G. Human synovial mast cells. II. Heterogeneity of the pharmacologic effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(3): 469–78. DOI: 10.1002/art.1780400313
33. Кнорринг Г.Ю. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида. *Доктор.Ру.* 2019; 8(163): 54–8. [Knorring G.Yu. Gastroenterological safety of nimesulide. *Doctor.Ru.* 2019; 8(163): 54–8. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58
34. Tavares I.A., Borelli F., Welch N.J. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001; 19 (1 suppl.22): S13–15.
35. Süleyman H., Demirezer L.O., Kuruüzüm-Uz. A., Akçay F. Gastroprotective and antiulcerogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. *Pharmazie.* 2002; 57(3): 204–5.
36. Süleyman H., Salamci E., Cadirci E., Halici Z. Beneficial interaction of nimesulide with NSAIDs. *Med. Chem. Res.* 2007; 16(2): 78–87. DOI: 10.1007/s00044-007-9009-8
37. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Vein J.R., Botting R.M., eds. *Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors.* London: William Harvey Press; 2011: 524–40.
38. Вёрткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л., Парфёнов В.А., Яхно Н.Н., Кнорринг Г.Ю. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации). *Терапия.* 2018; 2(20): 8–17. [Vyortkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L., Parfyonov V.A., Yahno N.N., Knorring G.Yu. et al. Curation of patients with back pain for physicians and general practitioners (clinical recommendations). *Therapy.* 2018; 2(20): 8–17. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 26.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.06.2020

# Роль специализации полушарий головного мозга в эмоциональном контроле

Е.А. Народова<sup>1</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1, 2</sup>, В.В. Народова<sup>1</sup>, Е.Е. Ерахтин<sup>3</sup>, В.Е. Карнаухов<sup>1</sup>, Д.В. Дмитренко<sup>1</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 исследовательский медицинский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича»; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** рассмотреть вопросы латерализации функции контроля эмоционального поведения в головном мозге.

**Основные положения.** В настоящем обзоре проведен анализ исследований, посвященных латерализации функции контроля эмоционального поведения в головном мозге, и перспектив клинического применения этого феномена в неврологии. В статью включены публикации, полученные в результате литературного поиска в отечественной (E-Library) и зарубежных базах (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection). Анализируя имеющиеся данные, можно отметить, что левое полушарие более устойчиво к изменению настроения по сравнению с правым, а правое полушарие может играть важную роль в текущей (более быстрой) реакции позитивного и негативного эмоционального ответа при неврологической патологии.

**Заключение.** Несмотря на большой интерес к указанной теме как у отечественных, так и у зарубежных исследователей, существующие данные недостаточны и фрагментированы. Это связано с тем, что ее теоретические и методические аспекты нуждаются во всесторонней разработке. Исследования роли межполушарных и внутриполушарных связей головного мозга, включая учет электроэнцефалограммы маркеров, таких как межполушарная и внутриполушарная когерентность, являются перспективными в плане дальнейшего их применения в клинической практике у пациентов с тревожными расстройствами.

**Ключевые слова:** когерентность, эмоции, полушария головного мозга, тревога, головной мозг.

**Вклад авторов:** Народова Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, оформление статьи; Шнайдер Н.А. — разработка концепции, отбор статей для анализа, написание текста рукописи; Народова В.В., Дмитренко Д.В. — обзор публикаций по теме статьи, оформление статьи; Ерахтин Е.Е., Карнаухов В.Е. — обзор публикаций по теме статьи.

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

**Для цитирования:** Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народова В.В., Ерахтин Е.Е., Карнаухов В.Е., Дмитренко Д.В. Роль специализации полушарий головного мозга в эмоциональном контроле. Докт.ру. 2020; 19(4): 23–28. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-23-28

## The Role of Brain Hemispheric Specialization in Emotional Regulation

Е.А. Narodova<sup>1</sup>, N.A. Schneider<sup>1, 2</sup>, V.V. Narodova<sup>1</sup>, E.E. Erakhtin<sup>3</sup>, V.E. Karnaukhov<sup>1</sup>, D.V. Dmitrenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Professor V.F. Voyno-Yasensky 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> N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interregional Clinical Emergency Hospital (a Territorial Government-funded Healthcare Institution); 17 Kurchatov St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660062

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To describe brain lateralization of emotional regulation.

**Key Points:** The authors analyze a number of studies that focused on brain lateralization of emotional regulation and discuss prospects for making use of this phenomenon in clinical neurology. The analysis includes articles identified in a literature search in Russian (E-Library)

Народова Екатерина Андреевна (**автор для переписки**) — ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9353-6628. E-mail: katya\_n2001@mail.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; врач-невролог Неврологического центра Университетской клиники 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. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Народова Валерия Вячеславовна — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660077, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1431-8530. E-mail: narodova\_v@mail.ru

(Окончание на с. 24.)





and foreign (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, and Web of Science Core Collection) databases. Analysis of the available data suggests that the left hemisphere is more resistant to mood changes than the right hemisphere, while the latter may play an important role in immediate (more rapid) positive or negative emotional responses in patients with neurological disorders.

**Conclusion:** Despite great interest in this subject from Russian and foreign researchers, the available data are limited and fragmented. This is because the theoretical and methodological aspects of this subject need comprehensive research. Studies of the role of interhemispheric and intrahemispheric connections in the brain, including electroencephalogram markers such as interhemispheric and intrahemispheric coherence, are promising in that the results of these studies may be used in the clinical management of patients with anxiety disorders.

**Keywords:** coherence, emotions, brain hemispheres, anxiety, brain.

**Contributions:** Narodova, E.A. — reviewed relevant publications; participated in writing the manuscript and designing the composition of the article; Schnaider, N.A. — developed the concept of the article; selected publications for analysis; participated in writing the manuscript; Narodova, V.V. and Dmitrenko, D.V. — reviewed relevant publications; participated in designing the composition of the article; Erakhtin, E.E. and Karnaukhov, V.E. — reviewed relevant publications.

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

**For citation:** Narodova E.A., Schnaider N.A., Narodova V.V., Erakhtin E.E., Karnaukhov V.E., Dmitrenko D.V. The Role of Brain Hemispheric Specialization in Emotional Regulation. *Doctor.Ru.* 2020; 19(4): 23–28. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-23-28

Широкий спектр социального поведения и основные функции мозга у млекопитающих латерализованы [1]. Эти латерализации могут проявляться, например, как предпочтение контролировать все одним глазом или одним полем зрения [2]. В различных социальных группах зрительная латерализация может изменяться в зависимости от положения индивида в группе [3].

У разных видов млекопитающих найдена тенденция сфокусировать товарищей по группе в левом поле зрения [4]. Подобная закономерность обнаружена в диадических взаимодействиях между взрослыми людьми [5] и между родителями и детьми [6]. Такие односторонние позиционные предпочтения выступают в качестве информативных поведенческих маркеров латерализации функции головного мозга [2, 7].

Разделение функций между двумя полушариями способствовало появлению таких различий, как сближение/отторжение или позитивность/негативность [8]. Реакции сближения и отторжения, являясь фундаментальным механизмом формирования личности, как предполагалось, контролируются разными полушариями. Левое полушарие доминирует для сближения, а правое — для отторжения [9]. В соответствии с вышесказанным правомерна гипотеза валентности, которая подразумевает, что отрицательные эмоции обрабатываются и контролируются правым полушарием, а положительные эмоции — левым [10].

В ходе изучения социальных ответов диких европейских бизонов также выявлена визуальная латерализация. Использование левого поля зрения предшествовало завершению боя, воссоединению самки с теленком [9]. Хотя признание эмоциональной валентности поведения животных в дикой природе может быть умозрительно, разумно предположить, что эти ответы представляют неагрессивные формы взаимодействия. Воссоединение самки с теленком можно считать положительным ответом. Прекращение боя трудно определить как положительный или отрицательный ответ, но оно связано с подавлением агрессии, то есть относится к неагрессивным типам ответов.

Противоположно направленные паттерны латерализации были найдены в других категориях социальных ответов. В большинстве случаев бизон держал социального партнера в правом поле зрения до удара, так проявлялась тонкая форма агрессивного/доминирующего поведения. И более активные агрессивные взаимодействия, например борьба, происходили чаще, когда животные использовали правое поле зрения [11].

В настоящем обзоре проведен анализ исследований, посвященных латерализации функции контроля эмоционального поведения в головном мозге, и перспектив клинического применения этого феномена в неврологии.

В обзор включены доступные полнотекстовые публикации, полученные в результате литературного поиска в отечественной (E-Library) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection).

Вопрос о том, как оба полушария способствуют эмоциональной обработке информации, тщательно изучен. Тем не менее нервные основы аффективных процессов исследованы еще недостаточно. Наиболее признанные теории, предлагающие модель специализации полушария для положительных и отрицательных валентных эмоций, альтернативно поддерживаются рядом исследований [12]. Согласно гипотезе правого полушария (Right Hemisphere Hypothesis, RHH) [13, 14], оно будет превосходить левое полушарие в обработке всех эмоциональных стимулов, игнорируя их эмоциональную валентность.

Гипотезы валентности (Valence Hypothesis, VH) придерживались A. Jansari и соавт. [15]. Мотивационная гипотеза была предложена B.D. Poole и P.A. Gable [16]. Согласно этой гипотезе, церебральная латерализация для эмоций зависит от мотивационного стимула, а не от его валентности. Например, левое полушарие связано с такими эмоциями, как счастье или гнев, а правое полушарие превосходило в эмоциях, связанных с избеганием (например, страх).

Ерахтин Евгений Евгеньевич — врач-нейрохирург отделения нейрохирургии КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича». 660062, Россия, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр. 3. E-mail: eern2009@mail.ru

Карнауков Владислав Евгеньевич — студент 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660077, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: karnaukhov.vlad@mail.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. E-mail: mart2802@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 23.)

Мотивационной моделью межполушарной асимметрии считается асимметрия для гнева, который является как отрицательной эмоцией, так и эмоцией приближения. E. Harmon-Jones и соавт. [17] провели ряд исследований, показывающих, что гнев приводит к сильной активности в лобных областях левого полушария. Ни нейровизуализация, ни электрофизиологические исследования не были достаточными для того, чтобы объяснить этот феномен, так как показывали противоречивые результаты. Например, потенциалы мозга, связанные с гневом, обеспечили альтернативную поддержку для RHN [18] или для VH [19].

Опубликованные исследования ЭЭГ обычно не описывают кортикальную локализацию для наблюдаемых эффектов латерализации, и эта проблема редко освещается в литературе. Некоторые скудные данные свидетельствуют о связи дорсолатеральной коры с наблюдаемой асимметрией ЭЭГ, выявляемой спектральными методами [20]. Несомненно, данная корковая область остается решающей для различных эмоциональных процессов, отвечая за мотивацию, эмоциональное восприятие, обучение и контроль реакции. Эта область головного мозга может рассматриваться как ключевая для когнитивных/эмоциональных взаимодействий, которые объединяют сигналы от огромного количества подкорковых и корковых областей [21–23].

С другой стороны, исследования функциональной МРТ (фМРТ) часто не способны подтвердить результаты ЭЭГ относительно специализации полушария в эмоциональном контроле. Это может быть связано с рядом факторов, в том числе с недостаточной обработкой данных или неверным выбором параметров для оценки межполушарной асимметрии.

На результат фМРТ также влияют некомфортные условия во время измерения (неудобное, лежащее положение, изменяющее эмоциональное состояние, шум во время исследования) [17].

J. Narumoto и соавт. [24] обнаружили, что более эмоциональные люди имеют повышенную активность височной коры правого полушария, а W. Sato и соавт. [25] выявили увеличение активности в затылочной и височной областях у эмоциональных людей, которая в основном латерализована в правом полушарии.

D. Vaas и соавт. [26] подчеркнули ведущую роль амигдалы (медиальных отделов височной доли) в эмоциональной обработке, предполагая решающую роль левого полушария в формировании эмоций.

W.D. Killgore и D.A. Yurgelun-Todd [27] создали химерные лица, составленные из правых и левых половин изображений (счастливых или грустных), и полунейтральное лицо, провоцирующее активность в задних отделах правого полушария для положительной и отрицательной эмоциональной валентности. В результате проведения ЭЭГ авторы обнаружили, что биоэлектрическая активность конвексимальной коры правого полушария была сильнее для отрицательных, чем для положительных эмоций. Важно отметить, что результаты этого исследования также показали более сильную связь левого полушария с выражением счастья и правого полушария — с грустью.

Роль ритмов мозга в эмоциональном процессе — относительно новая область исследования. Колебательная активность в определенных полосах частот лежит в основе различных аспектов связи между областями коры [28]. Эта связь является важнейшим субстратом функции мозга, в том числе эмоциональной обработки. Например,  $\beta$ -ритм находится под

большим влиянием отрицательных (сердитых), чем положительных (счастливых) и нейтральных эмоций.

Возможно, данная связь представляет быструю и автоматическую реакцию на потенциально неприятные раздражители. Более того, как отмечают B. Güntekin и F. Başar [29], несмотря на то что ЭЭГ выявляет относительную  $\alpha$ -активность, связанную с отрицательными эмоциями, и относительную левостороннюю деятельность, связанную с положительными эмоциями (в соответствии с VH), исследования вызванных потенциалов не подтвердили данную закономерность [17].

Пациенты обычно имеют более высокие значения когерентности в префронтальной и затылочной коре. Когерентность во время восприятия выражения лица также была изучена W. Jamal и соавт. [30, 31], которые дали представление о динамике коннективности между кортикальными областями, не изучая при этом эмоции. Эмоциональные лица были использованы в качестве стимулов в другом исследовании, где межполушарная когерентность исследована с помощью «Метода направленного перевода функции». При просмотре негативных (грустных) выражений лица отмечалось повышение внутримушарной когерентности в лобно-затылочных парах [32].

Доминирование одного полушария отмечено также при восприятии музыки. Оба полушария мозга необходимы для полноценного музыкального восприятия, в то время как лобная кора играет значительную роль в восприятии ритма и мелодии. Центры для восприятия высоты звука и некоторых аспектов мелодии (гармонии и ритма) определены в правом полушарии. Левое полушарие важно для обработки изменения частоты и интенсивности мелодии.

M.J. Tramo и соавт. показали, что во время прослушивания музыки, помимо слуховой коры височной зоны, активизируются многие другие области конвексимальной коры, что может объяснить влияние прослушивания музыки и определенного ритма на эмоции, когнитивные и моторные процессы [33].

Поговорка «красота в глазах смотрящего» известна с древних времен. Недавно T. Ishizu и S. Zeki [34] провели исследование на эту тему. В него включен 21 доброволец. У участников проведена фМРТ головного мозга во время демонстрации или прослушивания чего-то красивого, что им нравилось. Результаты показали, что в это время возникла активация медиальной орбитофронтальной коры.

О пластичности мозга упомянул впервые более 100 лет назад W. James. «Каждый может, если пожелает, стать скульптором собственного мозга», — писал он [35].

Значительно позже, во время «Десятилетия мозга», интерес ученых к пластичности мозга вновь возрос: эксперименты обнаружили, что мозг способен создавать новые внутримушарные и межполушарные связи, активировать новые пути. Мозг активно адаптируется в процессе развития, но нейропластичность свидетельствует, что взрослый мозг также может восстанавливать функции в ответ на новые и постоянные раздражители при его повреждении [36–38].

Музыка — один из самых исследованных стимулов нейропластичности, и, несомненно, между ними существует очень сильная связь. Многие данные говорят в пользу воздействия музыки на беременных женщин и новорожденных, она способствует развитию мозга и внутреннего уха ребенка. Музыкальная подготовка в молодости реорганизовывает нейрональные сети и улучшает координацию и другие моторные навыки [39, 40].

Как свидетельство нейропластичности мозга взрослого человека были представлены исследования, связанные с музыкой. Последние показали изменение слуховой коры после внимательного прослушивания музыки по 3 часа в день в течение длительного времени. Отмечено, что происходила пространственная перестройка в проводящих путях и изменения в моторных областях коры у взрослых музыкантов. Данные закономерности также обнаружены в поврежденном мозге [41].

Наиболее заметная связь между музыкой и повышением или изменением нейропсихологической активности выявлена в исследованиях с использованием музыки Вольфганга Амадея Моцарта, в результате чего была сформирована теория «Эффект Моцарта». Основа этой теории заключается в суперорганизации коры головного мозга, которая может резонировать с гениальным построением музыкальных фраз композитора [42].

Проспективное исследование с участием людей, чьим хобби является пение, показало изменение уровней физиологических маркеров счастья во время пения: уровни серотонина, норадреналина и  $\beta$ -эндорфинов были значительно выше, а уровень гормона стресса адреналина уменьшился после пения [43, 44].

Нейропластичность мозга имеет решающее значение для реабилитации пациентов после черепно-мозговой травмы, инсульта, после нейрохирургических вмешательств на головном мозге, включая хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии [45, 46], и это может быть вызвано не только непосредственно самой активностью, но и представлением о ней.

В эксперименте А. Pascal-Leone и соавт. волонтеры одной группы играли на пианино, а представители другой должны были просто представить, что они играют на нем. При этом они держали руки на столе. Транскраниальная магнитная стимуляция выявила, что активная часть мозга становится больше с практикой и на пятый день в обеих группах активация была похожей [47].

Исследование с помощью фМРТ показало, что просмотр танцевальных движений стимулирует активацию двигательных и других областей мозга. Все участники перенесли инсульт, у большинства из них был танцевальный опыт (танцоры балета или капоэйры) [48].

Ряд клинических проявлений неврологических заболеваний изображен в работах художников. Эпилептическая и мигренозная аура, мерцающая скотома, расщепление изображения и зигзагообразные линии в визуальном поле зрения являются элементами, которые постоянно присутствуют в картинах нескольких художников, отражающих свой опыт. Джорджио де Кирико, греко-итальянский художник, основатель художественного движения, страдал от мигрени и использовал некоторые проявления своего заболевания (мерцающую скотому и светобоязнь) как источник вдохновения для живописи. Несколько ученых предполагали, что это преимущественно результат его мигрени. Того же мнения придерживаются и сторонники теории височной эпилепсии [49–51].

Хильдегард из Бингена, игуменя бенедиктинского монастыря Рупертсберг, страдала от мигрени и изображала визуальную ауру мигрени в своих миниатюрах [52]. Из-за особенности рисования картин с расщепленными лицами и специфическим восприятием женских лиц высказано предположение, что Пабло Пикассо также страдал от мигрени. Поскольку нет данных, подтверждающих эту теорию

головной боли, сделан вывод, что его способ рисования — просто новый стиль живописи, характерный для кубистского движения [53, 54].

Франсиско Гойя после перенесенного аутоиммунного заболевания — синдрома Фогта — Коянаги — Харада, влияющего на внутреннее ухо и зрительный тракт, — изменил метод живописи. Он начал рисовать картины с мотивами кораблекрушения, тюрьмы, сумасшедшие дома или пожар ночью [54].

Винсент Ван Гог, голландский постимпрессионист, страдал от нескольких болезней: по разным гипотезам, это были эпилепсия, биполярное расстройство, солнечный удар, острая перемежающаяся порфирия, отравление свинцом и болезнь Меньера. В 1928 году высказано предположение, что Ван Гог страдал эпилепсией [48]. У художника скорее всего было биполярное расстройство с симптомами, усугублявшимися злоупотреблением алкоголем [48].

Иногда сам мозг и неврологические заболевания могут стать вдохновителями для художественных работ. Эмоциональная и когнитивная функции становятся все более взаимосвязанными.

В литературе встречается описание иерархически организованной модели развития эмоций, которая объясняет, как сложные эмоции могут быть сформированы, начиная с самых простых, и как самые высокие компоненты этой структуры сохраняют низшие части эмоциональной системы. В частности, Н. Leventhal [55–57] создал модель развития, предполагающую, что человеческие эмоции могут быть схематизированы на трех функциональных уровнях: сенсомоторном, схематическом и концептуальном.

Сенсомоторный уровень состоит из набора врожденных, универсальных экспрессивно-моторных программ, которые автоматически запускают определенное количество стимулов и включают компоненты двигательной и вегетативной активации, а также соответствующие субъективные эмоциональные чувства. В процессе индивидуального развития эти основные программы связаны через механизмы условного обучения. Формируется индивидуальный опыт, построение эмоциональной схемы, которые становятся единицами второго, схематического уровня эмоциональной обработки.

Такие эмоциональные схемы автоматически включаются, соответствуя спонтанным эмоциям, и сопровождаются субъективными чувствами, которые являются признаками настоящей эмоции.

Последний этап модели — концептуальный уровень, который основан на механизмах сознательной декларативной памяти и позволяет не хранить примеры конкретных эмоциональных переживаний, но абстрагировать понятия об эмоциях и о социальных правилах эмоционального реагирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя исследования классиков и работы последних десятилетий, посвященные роли полушарий головного мозга в эмоциональном контроле, можно отметить, что левое полушарие более устойчиво к изменению настроения по сравнению с правым. С другой стороны, правое полушарие может играть важную роль в текущей (более быстрой) реакции позитивного и негативного эмоционального ответа.

Односторонняя стимуляция правого полушария может способствовать «высвобождению» фасилитации от негативных катастрофических эмоциональных реакций, особенно в подавлении негативной эмоции страха, что представляется интересным с практической точки зрения в клинической неврологии.



Клиническая роль нарушения баланса положительной и отрицательной эмоциональной системы может проявляться нарушением критики при ряде неврологических заболеваний. При угнетении положительной эмоциональной системы происходит «высвобождение» отрицательных эмоциональных ответов, что сопровождается утяжелением субъективной и объективной неврологической симптоматики.

Например, страх повторяющегося эпилептического приступа у пациента с длительным анамнезом способен прово-


цировать рецидив заболевания, а также феномен вторичной билатеральной синхронизации фокальной эпилептиформной активности и развитие генерализованных судорожных приступов при фокальных структурных эпилепсиях.

Исследования роли межполушарных и внутриполушарных связей головного мозга, включая учет ЭЭГ маркеров, таких как межполушарная и внутриполушарная когерентность, являются перспективными в плане дальнейшего их применения в клинической практике у пациентов с тревожными расстройствами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brancucci A., Lucci G., Mazzatenta A., Tommasi L. Asymmetries of the human social brain in the visual, auditory and chemical modalities. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2009; 364(1519): 895–914. DOI: 10.1098/rstb.2008.0279
2. Rogers L.J. Eye and ear preferences. In: Rogers L.J., Vallortigara G., eds. *Lateralized brain functions. Methods in human and non-human species.* New York: Humana Press; 2007: 79–102.
3. Forrester G.S., Todd B.K. A comparative perspective on lateral biases and social behavior. In: Forrester G.S., Hopkins W.D., Hudry K., Lindell A., eds. *Cerebral lateralization and cognition: evolutionary and developmental investigations of behavioral biases. Progress in brain research.* Elsevier; 2018; 238: 377–403. DOI: 10.1016/bs.pbr.2018.06.014
4. Quaresmini C., Forrester G.S., Spiezio C., Vallortigara G. Social environment elicits lateralized behaviors in gorillas and chimpanzees. *J. Comp. Psychol.* 2014; 128(3): 276–84. DOI: 10.1037/a0036355
5. Boeving E.R., Belnap S.C., Nelson E.L. Embraces are lateralized in spider monkeys (*Ateles fusciceps rufiventris*). *Am. J. Primatol.* 2017; 79(6): e22654. DOI: 10.1002/ajp.22654
6. Karenina K., Giljov A., De Silva S., Malashichev Y. Social lateralization in wild Asian elephants: visual preferences of young and mothers. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 2018; 72: 21. DOI: 10.1007/s00265-018-2440-7
7. Vallortigara G., Versace E. Laterality at the neural, cognitive, and behavioral levels. In: Call J., ed. *APA handbook of comparative psychology: Basic concepts, methods, neural substrate, and behavior.* Vol. 1. Washington: American Psychological Association; 2017: 557–77.
8. Najt P., Bayer U., Hausmann M. Models of hemispheric specialization in facial emotion perception — a reevaluation. *Emotion.* 2013; 13(1): 159–67. DOI: 10.1037/a0029723
9. Kelley N.J., Hortensius R., Schutter D.J., Harmon-Jones E. The relationship of approach/avoidance motivation and asymmetric frontal cortical activity: a review of studies manipulating frontal asymmetry. *Int. J. Psychophysiol.* 2017; 119: 19–30. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2017.03.001
10. Davidson R.J. Cerebral asymmetry, emotion, and affective style. In: Davidson R.J., Hugdahl K., eds. *Brain asymmetry.* Cambridge, MA: The MIT Press; 1995: 361–87.
11. Karenina K., Giljov A., Ingram J., Rowntree V.J., Malashichev Y. Lateralization of mother — infant interactions in a diverse range of mammal species. *Nat. Ecol. Evol.* 2017; 1(2): 30. DOI: 10.1038/s41559-016-0030
12. Fusar-Poli P., Placentino A., Carletti F., Allen P., Landi P., Abbamonte M. et al. Laterality effect on emotional faces processing: ALE meta-analysis of evidence. *Neurosci. Lett.* 2009; 452(3): 262–67. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.01.065
13. Gainotti G. Unconscious processing of emotions and the right hemisphere. *Neuropsychologia.* 2012; 50(2): 205–18. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.005
14. Gainotti G. Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. *Cortex.* 1972; 8(1): 41–55.
15. Jansari A., Rodway P., Goncalves S. Identifying facial emotions: valence specific effects and an exploration of the effects of viewer gender. *Brain Cogn.* 2011; 76(3): 415–23. DOI: 10.1016/j.bandc.2011.03.009
16. Poole B.D., Gable P.A. Affective motivational direction drives asymmetric frontal hemisphere activation. *Exp. Brain Res.* 2014; 232(7): 2121–30. DOI: 10.1007/s00221-014-3902-4
17. Harmon-Jones E., Gable P.A., Peterson C.K. The role of asymmetric frontal cortical activity in emotion-related phenomena: a review and update. *Biol. Psychol.* 2010; 84(3): 451–62. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2009.08.010
18. Prete G., Capotosto P., Zappasodi F., Tommasi L. Contrasting hemispheric asymmetries for emotional processing from event-related potentials and behavioral responses. *Biol. Psychol.* 2010; 84(3): 451–62. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2009.08.010
19. Baijal S., Srinivasan N. Emotional and hemispheric asymmetries in shifts of attention: an ERP study. *Cogn. Emot.* 2011; 25(2): 280–94. DOI: 10.1080/02699931.2010.492719
20. Pizzagalli D.A., Sherwood R.J., Henriques J.B., Davidson R.J. Frontal brain asymmetry and reward responsiveness a source-localization study. *Psychol. Sci.* 2005; 16(10): 805–13. DOI: 10.1111/j.1467-9280.2005.01618.x
21. Barbas H. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res. Bull.* 2000; 52(5): 319–30. DOI: 10.1016/s0361-9230(99)00245-2
22. Davidson R.J. What does the prefrontal cortex “do” in affect: perspectives on frontal EEG asymmetry research. *Biol. Psychol.* 2004; 67(1–2): 219–33. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2004.03.008
23. Ligeza T.S., Wyczesany M., Tymorek A.D., Kamiński M. Interactions between the prefrontal cortex and attentional systems during volitional affective regulation: an effective connectivity reappraisal study. *Brain Topogr.* 2016; 29(2): 253–61. DOI: 10.1007/s10548-015-0454-2
24. Narumoto J., Okada T., Sadato N., Fukui K., Yonekura Y. Attention to emotion modulates fMRI activity in human right superior temporal sulcus. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2001; 12(2): 225–31. DOI: 10.1016/s0926-6410(01)00053-2
25. Sato W., Kochiyama T., Yoshikawa S., Naito E., Matsumura M. Enhanced neural activity in response to dynamic facial expressions of emotion: an fMRI study. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2004; 20(1): 81–91. DOI: 10.1016/j.cogbrainres.2004.01.008
26. Baas D., Aleman A., Kahn R.S. Lateralization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2004; 45(2): 96–103. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.02.004
27. Killgore W.D., Yurgelun-Todd D.A. The right-hemisphere and valence hypotheses: could they both be right (and sometimes left)? *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2007; 2(3): 240–50. DOI: 10.1093/scan/nsm020
28. von Stein A., Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int. J. Psychophysiol.* 2000; 38(3): 301–13. DOI: 10.1016/S0167-8760(00)00172-0
29. Güntekin B., Başar E. A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. *Neuropsychologia.* 2014; 58: 33–51. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.03.014
30. Jamal W., Das S., Maharatna K., Pan I., Kuyucu D. Brain connectivity analysis from EEG signals using stable phase-synchronized states during face perception tasks. *Phys. A: Stat. Mech. Appl.* 2015; 434: 273–95. DOI: 10.1016/j.physa.2015.03.087
31. Иванов Л.Б. Состояние внутри- и межполушарной интеграции по данным когерентного анализа ЭЭГ у здоровых детей и при патологии. В кн.: *Материалы международной конференции «Клинические нейронауки: нейрофизиология, неврология, нейрохирургия», V Восточно-Европейской конференции «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология».* Ялта — Гурзуф, 1–10 июня 2003 г. Гурзуф; 2003: 32–5. [Ivanov L.B.



- The state of intra- and interhemispheric integration according to the coherent analysis of EEG in healthy children and pathology. In: *Proceedings of the international conference "Clinical Neuroscience: Neurophysiology, Neurology, Neurosurgery"*, V East European Conference "Epilepsy and Clinical Neurophysiology." Yalta — Gurzuf, June 1–10, 2003. Gurzuf; 2003: 32–5. (in Russian)]
32. Vecchio F., Babiloni C., Buffo P., Rossini P.M., Bertini M. Inter-hemispherical functional coupling of EEG rhythms during the perception of facial emotional expressions. *Clin. Neurophysiol.* 2013; 124(2): 263–72. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.03.083
  33. Tramo M.J., Shah G.D., Braida L.D. Functional role of auditory cortex in frequency processing and pitch perception. *J. Neurophysiol.* 2002; 87(1): 122–39. DOI: 10.1152/jn.00104.1999
  34. Ishizu T., Zeki S. Toward a brain-based theory of beauty. *PLoS One.* 2011; 6(7): e21852. DOI: 10.1371/journal.pone.0021852
  35. James W. *The principles of psychology.* New York: Henry Holt and Company; 1890. XVIII, 1393 p.
  36. Kaas J.H. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* 1991; 14: 137–67. DOI: 10.1146/annurev.ne.14.030191.001033
  37. York G.K. The cerebral localization of creativity. In: Rose F.C., ed. *Neurology of the arts: paintings, music, literature.* London: Imperial College Press; 2004: 1–12.
  38. Кузикова М.Е., Маничева Ю.С., Шаббаев В.С. Специфичность психофизиологических процессов у лиц с различным профилем функциональной асимметрии полушарий головного мозга. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2018; 13(1): 304–8. [Kuzikova M.E., Manicheva Yu.S., Shabaev V.S. The specificity of psychophysiological processes of people with different profiles of the cerebral asymmetry. Health is the cornerstone of human potential: challenges and ways forward. 2018; 13(1): 304–8. (in Russian)]
  39. Partanen E., Kujala T., Tervaniemi M., Huotilainen M. Prenatal music exposure induces long-term neural effects. *PLoS One.* 2013; 8(10): e78946. DOI: 10.1371/journal.pone.0078946
  40. Schlaug G. Musicians and music making as a model for the study of brain plasticity. *Prog. Brain Res.* 2015; 217: 37–55. DOI: 10.1016/bs.pbr.2014.11.020
  41. Demarin V., Morovic S., Bene R. Neuroplasticity. *Periodicum Biologorum.* 2014; 116(2): 209–11.
  42. Kawabata H., Zeki S. The neural correlates of desire. *PLoS One.* 2008; 3(8): e3027. DOI: 10.1371/journal.pone.0003027
  43. Beitrag zum Wohlbefinden. Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und Beta-Endorphin als psychophysiologische Indikatoren. *Diplomarbeit.* Wien; 2004.
  44. Черникова И.В. Мышление в аспекте трансдисциплинарных исследований. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13(4): 149–55. [Chernikova I.V. Thought in the aspect of transdisciplinary research. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2014; 13(4): 149–55. (in Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-4-149-155
  45. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В., Народова В.В., Народов А.А., Дмитренко Д.В. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17(3): 207–16. [Narodova E.A., Shnayder N.A., Prokopenko S.V., Narodova V.V., Narodov A.A., Dmitrenko D.V. Epidemiology of drug resistant epilepsy in adults. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17(3): 207–16. (in Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-207-216
  46. Шипкова К.М. Мозговая организация «Модели психического». Медицинская психология в России. 2018; 10(3): 5. [Shipkova K.M. Brain organization of "the Theory of Mind". *Medical Psychology in Russia.* 2018; 10(3): 5. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2219-8245-2018-13050
  47. Pascal-Leone A., Amedi A., Fregni F., Merabet L.B. The plastic human brain cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 2005; 28: 377–401. DOI: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216
  48. Carota A., Iaria G., Berney A., Bogousslavsky G. Understanding Van Gogh's Night: bipolar disorder. In: Bogousslavsky J., Boller F., eds. *Neurological disorders in famous artists.* Front Neurol. Neurosci. Basel: Karger; 2005; 19: 121–31.
  49. Blanke O., Landis T. The metaphysical art of Giorgio de Chirico. Migraine or epilepsy? *Eur. Neurol.* 2003; 50: 191–4. DOI: 10.1159/000073858
  50. Bogousslavsky J. The neurology of art — the example of Giorgio de Chirico. *Eur. Neurol.* 2003; 50(4): 189–90. DOI: 10.1159/000073857
  51. Иваницкий Г.А. Индивидуальные устойчивые паттерны ритмов мозга человека как отражение психических процессов. Современные технологии в медицине. 2019; 11(1): 116–31 [Ivanitsky G.A. Individual stable patterns of human brain rhythms as a reflection of mental processes. *Modern Technologies in Medicine.* 2019; 11(1): 116–31. (in Russian)]. DOI: 10.17691/stm2019.11.1.14
  52. Headache causes, treatments, and types. URL: [www.relieve-migraine-headache.com](http://www.relieve-migraine-headache.com) (дата обращения — 18.03.2020).
  53. Ferrari M.D., Haan J. Migraine aura, illusory vertical splitting, and Picasso. *Cephalalgia.* 2000; 20(8): 686. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2000.00113.x
  54. Haan J. Migraine and painting. Presented at: the International Headache Congress. Philadelphia; 2009.
  55. Leventhal H. Emotions: a basic problem for social psychology. In: Nemeth C., ed. *Social psychology: classic and contemporary integrations.* Chicago: Rand McNally; 1974: 1–51.
  56. Leventhal H. A perceptual-motor theory of emotion. In: Berkowitz L., ed. *Advances in experimental social psychology.* New York: Academic Press; 1984; 17: 117–82.
  57. Тушкова К.В., Бундало Н.Л. Реактивная и личностная тревожность у мужчин и женщин при посттравматическом стрессовом расстройстве различной степени тяжести. Сибирское медицинское обозрение. 2013; 3(81): 89–93. [Tushkova K.V., Bundalo N.L. Reactive and personal anxiety in men and women with post-traumatic stress disorder of varying severity. *Siberian Medical Review.* 2013; 3(81): 89–93. (in Russian)] 

Поступила / Received: 29.11.2019

Принята к публикации / Accepted: 06.02.2020



# Исходы хирургического лечения эпилепсии

И.Г. Арешкина<sup>1</sup>, М.Р. Сапронова<sup>1</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1,2</sup>, Е.А. Народова<sup>1</sup>, Д.В. Дмитренко<sup>1</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

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** проанализировать исходы хирургического лечения эпилепсии, предикторы достижения длительной ремиссии заболевания после операции, результаты отмены и коррекции противоэпилептической терапии после хирургического лечения.

**Основные положения.** Прогностические факторы хорошего исхода оперативного лечения эпилепсии связаны с наличием структурных изменений головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), согласованностью результатов предоперационной МРТ и электроэнцефалического мониторинга, возможностью полной хирургической резекции эпилептогенного очага. Хирургическое лечение признано ценным вариантом помощи пациентам с фармакорезистентной эпилепсией, в том числе детям.

**Заключение.** Более 50% пациентов, перенесших хирургическое лечение эпилепсии, достигают ремиссии эпилептических приступов, что позволяет снижать дозу принимаемых противоэпилептических препаратов (ПЭП) или полностью их отменить. Средний период для начала отмены ПЭП после проведенного оперативного лечения эпилепсии составляет 1–2 года, полностью прием ПЭП прекращают в среднем через 3 года. Решение об отмене фармакотерапии должно быть персонализированным.

**Ключевые слова:** эпилепсия, фармакорезистентность, хирургия, фокальная кортикальная дисплазия, склероз гиппокампа, хирургическое лечение эпилепсии.

**Вклад авторов:** Арешкина И.Г. — подбор материалов по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Сапронова М.Р., Народова Е.А. — подбор материалов по теме статьи, анализ и интерпретация данных; Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

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

**Для цитирования:** Арешкина И.Г., Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А., Народова Е.А., Дмитренко Д.В. Исходы хирургического лечения эпилепсии. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-29-34

## Outcomes of Epilepsy Surgery

I.G. Areshkina<sup>1</sup>, M.R. Saproнова<sup>1</sup>, N.A. Schneider<sup>1,2</sup>, E.A. Narodova<sup>1</sup>, D.V. Dmitrenko<sup>1</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

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To analyze outcomes of epilepsy surgery, factors predicting the achievement of long-term remission in the postoperative period, and responses to the withdrawal and adjustment of anti-epileptic treatment in patients who have undergone surgery.

**Key Points:** Prognostic factors of favorable outcomes of epilepsy surgery are related to structural abnormalities of the brain identified by magnetic resonance imaging (MRI), consistency between pre-operative MRI findings and electroencephalographic monitoring data, and the possibility of completely removing the epileptogenic zone. Surgical therapy is recognized as a valuable option for patients, including children, with drug-resistant epilepsy.

Арешкина Ирина Геннадьевна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: strotskaya1992@mail.ru

Сапронова Маргарита Рафаильевна — 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. E-mail: sapronova.mr@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; врач-невролог Неврологического центра Университетской клиники 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. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Народова Екатерина Андреевна — к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9353-6628. E-mail: katya\_n2001@mail.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. E-mail: mart2802@yandex.ru



**Conclusion:** More than 50% of epilepsy patients who undergo surgery achieve seizure remission thereafter, making it possible to reduce the dosage of anti-epileptic drugs (AED) or discontinue them all together. The average time until the start of AED tapering after epilepsy surgery is one to two years, and the average period until discontinuation of AED is three years. The decision to discontinue medication treatment should be personalized.

**Keywords:** epilepsy, drug resistance, surgery, focal cortical dysplasia, hippocampal sclerosis, epilepsy surgery.

**Contributions:** Areshkina, I.G. — selected relevant materials; analyzed and interpreted data; wrote the manuscript; Sapronova, M.R. and Narodova, E.A. — selected relevant materials; analyzed and interpreted data; Schnaider, N.A. and Dmitrenko, D.V. — checked crucial content; approved the final version of the manuscript submitted for publication.

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

**For citation:** Areshkina I.G., Sapronova M.R., Schnaider N.A., Narodova E.A., Dmitrenko D.V. Outcomes of Epilepsy Surgery. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 29–34. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-29-34

Хирургическое лечение уже давно признано ценным вариантом помощи пациентам с фармакорезистентной эпилепсией. Существует несколько его методов: резекционные, радиохирургические и нейромодуляция. У взрослых пациентов наиболее часто используется резекция височной и лобной доли [1]. В настоящее время развиваются минимально инвазивные методы нейрохирургии эпилепсии с целью уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов. Эти методы включают в себя радиочастотную термокоагуляцию, лазерную абляцию и стереотаксическую радиохирургию [2].

Кандидатами для хирургического лечения эпилепсии чаще являются молодые люди, которые нуждаются в оценке рисков и отдаленных результатов операции. Но в настоящее время недостаточно перспективных долгосрочных исследований по эффективности и безопасности различных методов хирургического лечения. До недавнего времени знания об исходах оперативного лечения фармакорезистентной эпилепсии основывались главным образом на краткосрочных наблюдениях (1–2 года). Сейчас все больше информации накапливается об отдаленных результатах в когортах пациентов с эпилепсией после различных видов хирургических вмешательств.

Прогностические факторы хорошего исхода оперативного лечения эпилепсии связаны с наличием структурных изменений головного мозга на предоперационной МРТ, таких как мезиальный темпоральный склероз, опухоль, отсутствие фокальных кортикальных дисплазий (ФКД) и других корковых врожденных пороков развития (ВПР). Кроме того, важную роль играют согласованность результатов предоперационной МРТ и электроэнцефалического мониторинга (ЭЭГ), а также предполагаемая полная хирургическая резекция эпилептогенного очага [3–5].

По данным В. Schmeiser и соавт. (2018), меньшая продолжительность стажа эпилепсии значительно чаще связана с ремиссией приступов в послеоперационном периоде [6]. Однако, по данным других авторов, не выявлены достоверные предикторы эффективности хирургического лечения эпилепсии [7].

К факторам риска негативного исхода оперативного лечения принято относить генерализованные судорожные приступы [8, 9], длительный стаж заболевания [3, 10, 11], более старший возраст пациентов [12], высокую частоту эпилептических приступов [10, 13], сохраняющуюся послеоперационную эпилептиформную активность по данным ЭЭГ [5, 14, 15] и ранние послеоперационные приступы [4, 5, 16].

Несколько исследований с долгосрочными результатами оперативного лечения предоставили более полную информацию о шансах на длительную ремиссию. В большом исследовании с участием 1160 пациентов (взрослых и детей) с последующим наблюдением продолжительностью не менее 2 лет (средний период наблюдения составил 5,4 [2,0–20,5] года) показано, что 50,5% пациентов достигли ремиссии эпилепти-

ческих приступов [10]. В другом исследовании, включавшем 615 взрослых больных, ремиссия приступов (по классификации результатов Engel IA и B) регистрировалась у 52% пациентов через 5 лет после операции и у 47% через 10 лет [12].

В Швеции проведено исследование с периодом наблюдения 5 и 10 лет с участием 278 человек после хирургического лечения эпилепсии (из них 190 взрослых) и контрольной группы из 80 взрослых пациентов с эпилепсией без оперативного лечения. В отдаленном периоде 41% прооперированных взрослых имели длительную ремиссию эпилептических приступов (Engel IA и IB) [3].

Показана устойчивая ремиссия эпилептических приступов после резекции височной доли у больных с фармакорезистентной височной эпилепсией. По данным разных авторов, через 5 лет после оперативного лечения ремиссия эпилептических приступов наблюдается у 44–55% [3, 7] и 60–80% пациентов [17].

Ретроспективное исследование 325 больных (взрослых и детей) показало, что у 48% из них сохранилась ремиссия эпилептических приступов (Engel IA, IB и ID) через 5 лет и у 41% через 10 лет от момента операции [18]. В исследовании с участием 615 взрослых пациентов с фармакорезистентной эпилепсией 497 человек перенесли резекцию височной доли, 55% из них не имели эпилептических приступов (без или с аурой) через 5 лет и 49% через 10 лет после оперативного вмешательства [12].

После резекции лобной доли у 1199 пациентов (взрослых и детей) (период наблюдения — не менее 4 лет) [19] частота ремиссии эпилептических приступов варьировала от 20% до 78% без значительной тенденции к улучшению результатов с течением времени. По данным А.Е. Elsharkawy и соавт. (2008), через 5 лет после оперативного лечения исходы были определены как Engel I у 47% [20]. По другим сведениям, у пациентов, перенесших резекцию лобной или височной доли, через 5 лет после операции частота ремиссии эпилептических приступов (Engel I) составила 14,7–27% [4], исходы Engel IA и IB были у 35% пациентов после резекции лобной доли и у 33% после резекции височной доли [5]. В одном перекрестном исследовании с участием пациентов после резекции лобной доли через 6 лет наблюдения имели ремиссию приступов (Engel IA) 24% [7].

В другом ретроспективном исследовании, включавшем 175 больных, у которых не было приступов в течение года после резекции эпилептогенного очага, 63% не имели рецидивов приступов 8,3 года. Вероятность сохранения ремиссии снизилась до 56% за 10 лет, но у 50% участников с рецидивами было не более одного эпилептического приступа в год [21].

В исследовании 285 пациентов с ремиссией эпилептических приступов в течение первого года послеоперационного периода в 18% случаев она сохранялась через 5 лет и в 33% через 10 лет. Но при последующем наблюдении

нии (в среднем еще через 8 лет) только у 13% пациентов приступы отсутствовали [9].

По данным ряда авторов из Великобритании, у 68–73% из 615 взрослых эпилептические приступы не регистрировались (или имели только ауру) в течение года [12].

Особую группу составляют пациенты с МР-негативной формой эпилепсии. Так, при невыявленном эпилептогенном поражении (по данным МРТ головного мозга, выполненном по программе эпилепсии) полный контроль над приступами через 12 месяцев после операции был достигнут у 69% больных [22].

По данным метаанализа, проведенного J. Téllez-Zenteno и соавт. (2010) [23], включавшего 40 исследований, описывающих результаты хирургии эпилепсии у 697 МР-негативных пациентов и 2860 пациентов со структурной эпилепсией, полный контроль над эпилептическими приступами у лиц с МР-позитивными формами достигался в 2,5–2,8 раза чаще, чем в МР-негативных случаях.

Значительная вариабельность долгосрочных исходов хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии, вероятно, обусловлена различием гистопатологических диагнозов. Так, через 5 лет частота ремиссии эпилептических приступов варьирует от 14% (Engel IA и B) [4], преимущественно у пациентов с ФКД, до 55% (Engel I) [24] и 52% через 10 лет [25].

Склероз гиппокампа — один из наиболее распространенных гистопатологических диагнозов, диагностирован в 54,4% образцов, полученных при резекции височной доли [26]. Пациентам со склерозом гиппокампа в 1,5% случаев установлен второй гистопатологический диагноз, включая ганглиogliому (25,2%), глиальные рубцы (23,7%), ФКД (8,6%), дисэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли (8,6%), энцефалит (7,2%) и кавернозную ангиому (5,8%). У 61,4% пациентов с гистопатологическим диагнозом склероза гиппокампа ремиссия эпилептических приступов достигается через один год после оперативного лечения.

Опухоли головного мозга — второй наиболее распространенный гистопатологический диагноз у больных, которым проводилось хирургическое лечение эпилепсии, встречающийся в 23,6% образцов с преобладанием ганглиogliом головного мозга. Ганглиogliома выявлена у 10,4% пациентов в исследуемой популяции с локализацией в височной доле в 82,5% случаев. Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль — второй по распространенности тип опухоли у лиц с фармакорезистентной эпилепсией (5,9%). В 68,1% случаев эта опухоль располагается в височной доле. У 68,4% больных фармакорезистентной эпилепсией на фоне объемных образований головного мозга регистрировалась ремиссия эпилептических приступов через год после операции (79,9% детей и 63,5% взрослых).

ВПР коры головного мозга являются третьей по частоте причиной фармакорезистентной эпилепсии. ВПР обнаружены в 19,8% гистопатологических образцов у взрослых и в 39,3% образцов, полученных от детей.

Комбинация дисморфных нейронов и баллонных клеток, которая характерна для фокальной кортикальной дисплазии II типа, относится к наиболее распространенным подтипам ВПР (45,3%) с преимущественной локализацией в лобной доле (51,6%).

Дебют эпилептических приступов у пациентов с корковыми ВПР происходит раньше, чем у больных с другой этиологией эпилепсии. Так, среди 367 человек с двумя или более хирургическими резекциями по поводу эпилептических приступов наиболее распространенными состояниями были ВПР (32,2%) и опухоли (26,4%). В целом 57,6% больных с корковыми ВПР

(59,9% детей и 54,6% взрослых) были свободны от эпилептических приступов через год после операции [27].

Сосудистые мальформации обнаружены в 6,1% образцов. Кавернозные ангиомы в височной доле являются наиболее частым типом сосудистых мальформаций у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Средний возраст дебюта эпилептических приступов у лиц с сосудистыми мальформациями составляет 22,2 года. Это самый старший возраст дебюта среди различных гистопатологических категорий. Ремиссия приступов через год после операции была достигнута у 64,8% пациентов с пороками развития сосудов головного мозга (73,0% детей и 63,4% взрослых).

Глиальные рубцы выявлены в 4,9% образцов и чаще всего расположены в височной доле или в нескольких долях головного мозга. Частота послеоперационной ремиссии эпилептических приступов — 46,9%.

У 1,5% пациентов установлен гистопатологический диагноз энцефалита, чаще всего энцефалита Расмуссена, поражающего несколько долей головного мозга. Дебют эпилептических приступов у пациентов с энцефалитом приходится на возраст 10,1 года. Не имели приступов через год после операции 50% больных.

У 7,7% пациентов (8,4% взрослых и 6,1% детей) с фармакорезистентной эпилепсией никакие специфические поражения в области резекции с помощью гистологического исследования не идентифицированы [27].

У детей с фармакорезистентной эпилепсией хирургическое лечение также является эффективным. Ремиссия эпилептических приступов после хирургического лечения наблюдается у 50–80% [28]. Дети имели лучшие результаты, чем при использовании противозипилептических препаратов (ПЭП). Вероятно, это связано с более обширной и эффективной хирургической резекцией (например, гемисферэктомией). Но возможно и то, что раннее оперативное лечение дает больше шансов на ремиссию эпилептических приступов [29].

Отмена ПЭП у детей после успешной операции оптимизирует когнитивные функции с улучшением памяти и поведения. Операция должна быть предпринята с целью лечения эпилепсии, которое может быть определено как достижение ремиссии эпилептических приступов и отмены ПЭП [30].

В настоящее время не существует единого мнения относительно оптимальных сроков отмены противозипилептической терапии после успешной хирургии эпилепсии [31]. Снижение суточных доз ПЭП направлено на предотвращение нежелательных реакций [32], включая когнитивные и поведенческие нарушения, особенно в результате высокодозной политерапии ПЭП [33]. Нежелательные реакции при противозипилептической терапии способствуют низкому качеству жизни [34], и многие пациенты ожидают отмены ПЭП после хирургического лечения эпилепсии [35].

С другой стороны, необходимо учитывать много различных аспектов при принятии решения о прекращении противозипилептической терапии, особенно психосоциальные последствия в отношении профессиональных способностей. Информация о возможных рисках влияет на решение об отмене ПЭП [36].

Ранее показано, что расчет риска, основанный на компьютерной прогностической модели, приводит к решению продолжить противозипилептическую терапию [37]. С. Rathore и соавт. (2018) рассчитали вероятность повторения эпилептического приступа при отмене ПЭП у пациентов после передне-височной лобэктомии на основе наличия 3 благоприятных факторов и назвали эту оценку FND20 (фебрильные судороги,



нормальная ЭЭГ через 1 год, продолжительность эпилепсии менее 20 лет): 3 балла — вероятность рецидива приступов составляет 17%, 2 балла — от 26% до 30%, 1 балл — от 39% до 44%, 0 баллов — 59%. Найдена также связь между наличием интериктальной эпилептиформной активности на послеоперационной ЭЭГ с увеличенным риском рецидива приступов после прекращения приема ПЭП [11].

Исследования, проведенные после 2006 года, показали, что только 19% взрослых пациентов, свободных от эпилептических приступов после хирургического лечения, прекратили противозепилептическую терапию в среднем в течение 7 лет [38]. В недавнем исследовании со средним периодом наблюдения 4,6 года обнаружено, что 19% взрослых после хирургического лечения эпилепсии прекратили прием ПЭП [39]. Результаты исследования, проведенного в Великобритании, свидетельствуют, что за время наблюдения (в течение 8 лет после хирургического лечения) лишь 28% пациентов без эпилептических приступов не получали противозепилептическую терапию [12].

В индийском исследовании отмена ПЭП была запланирована для всех пациентов с ремиссией эпилептических приступов после резекции височной доли, ее удалось отменить без возобновления приступов в 63% случаев (период наблюдения — минимум 5 лет) [5].

По результатам M.T. Foged (2019), 62% больных с ремиссией приступов через 3 года после операции все еще принимали ПЭП, из них 20% в той же дозе, 50% по собственному желанию. Через 7 лет после операции все еще принимали ПЭП 18%, двое пациентов в исходной дозе, двое по собственному желанию.

Страх перед рецидивом эпилептических приступов был самой распространенной причиной продолжения фармакотерапии. Частота приступов в предоперационном периоде у пациентов, принимающих ПЭП через 7 лет, была не выше, чем у тех, кто прекратил прием антиконвульсантов [40].

По данным S. Rathore и соавт. (2018), время наступления рецидива приступов после отмены ПЭП у пациентов после передне-височной лобэктомии составило 7 (4–14) лет. У 37% больных приступы возобновились после полной отмены ПЭП, в то время как у 63% — во время постепенной их отмены. Из 92 пациентов с рецидивом приступов впоследствии, во время второго года наблюдения, 86% достигли ремиссии эпилепсии.

Из оставшихся 13 человек у 7 регистрировались редкие приступы (1–3 в год), а у 6 человек — более частые. Из 92 пациентов с рецидивом приступов у 17 (18,5%) при возобновлении приема ПЭП приступы снова полностью прекратились. Все эти 17 больных, кроме одного, имели рецидив эпилептических приступов после завершения приема ПЭП.

У остальных 75 человек проводилась коррекция доз ПЭП: в 42 случаях один ПЭП был отменен, еще у 15 пациентов дозы ПЭП снижены. Суточная доза ПЭП осталась прежней у 8 больных, в то время как 10 требовались более высокие дозы.

Результаты данного исследования показывают, что более 85% пациентов после передне-височной лобэктомии, у которых отменили ПЭП, имеют хорошие долгосрочные исходы без риска срыва ремиссии эпилепсии. Один год ремиссии приступов после передне-височной лобэктомии обычно считается стандартным периодом до попытки отмены ПЭП, потому что более 80% естественных рецидивов происходят в течение первого года [11].

В проспективном популяционном исследовании, проведенном в Швеции, 43% взрослых пациентов, достигших ремиссии приступов, прекратили терапию в течение 2,5–10 лет после хирургического лечения эпилепсии [3].

Так как нет общего шведского протокола о прекращении противозепилептической терапии у больных после нейрохирургического лечения, авторы предлагают отменять ПЭП на фоне более длительной ремиссии.

При более длительном периоде изучения результатов отмены ПЭП после хирургического лечения эпилепсии процент излеченных пациентов был ниже, чем в краткосрочных исследованиях: 25% взрослых и 31% детей. Обратная связь между продолжительностью наблюдения и долей пациентов, прекращающих противозепилептическую терапию, также очевидна.

Важно отметить, что участники контрольной группы, которые прекратили противозепилептическое лечение, получали политерапию ПЭП.

Тем не менее противозепилептическая терапия обычно продолжается не менее 2 лет после хирургического лечения эпилепсии, часто из-за возможного рецидива эпилептических приступов и риска отсутствия ремиссии даже после возобновления приема ПЭП [41].

Однако результаты работы B. Schmeiser и соавт. (2018) показали, что послеоперационный режим лечения ПЭП в течение первых 2 лет существенно не влияет на послеоперационный контроль над эпилептическими приступами после лобно-височной резекции [6].

Во многих публикациях сообщалось о противоречивых результатах, исходные данные пациентов значительно различались, а качество оригинальных исследований часто было низким. Риск потери контроля над эпилептическими приступами после хирургического лечения и отмены ПЭП является низким: 75% больных с рецидивом приступов после отмены ПЭП могут вернуть контроль над приступами после возобновления приема [42]. Пациенты с рецидивом приступов в позднем послеоперационном периоде обычно имеют благоприятный исход, в то время как у лиц с ранним рецидивом приступов прогноз непредсказуем [43].

Некоторые исследования предполагают, что достижение полного контроля над приступами после хирургии эпилепсии связано с полной ликвидацией эпилептогенной ткани [44]. С другой стороны, существует мнение, что продолжение противозепилептической терапии после успешного оперативного лечения фармакорезистентной эпилепсии основано на том, что удаление эпилептогенной зоны у многих пациентов не излечивает эпилепсию, а скорее снижает эпилептогенность до степени, которая может контролироваться ПЭП, т. е. хирургия эпилепсии делает пациентов фармакорреагирующими [45].

Однако эта теория не подтверждена другими исследованиями. Так, еще ни один анализ не подтвердил значительное отрицательное влияние снижения лекарственной нагрузки на поддержание контроля над эпилептическими приступами в послеоперационном периоде. В последующие периоды наблюдения приступы были чаще связаны с более высокой лекарственной нагрузкой, а вторичный контроль над приступами обычно достигался без увеличения доз ПЭП [46].

По данным L.D. Ladipo и соавт. (2014), средний интервал для начала снижения дозы ПЭП составлял 14 месяцев с завершением приема ПЭП через 30 месяцев. Средний послеоперационный период наблюдения — 5,4 года (1–12 лет). Авторы обнаружили, что послеоперационный риск рецидива ниже у пациентов, которые прекратили противозепилептическую терапию, чем у тех, кто продолжил принимать ПЭП. Вероятно, этот результат обусловлен отбором пациентов с отменой ПЭП, имеющих низкий риск рецидива приступов.

Частота рецидива эпилептических приступов после начала послеоперационного снижения ПЭП составила 14%

в течение первого года, 21% — после двух лет, 29% — после 5 или более лет. Никаких определенных предикторов того, что отмена ПЭП не приведет к возобновлению приступов, авторы не отмечают [42].

В исследовании С. Rathore и соавт. (2018) среднее время для полной отмены ПЭП у больных после передне-височной лобэктомии — 42 месяца. Это обусловлено малой скоростью отмены ПЭП, около 30 месяцев для отмены двух ПЭП. Некоторые пациенты с тревогой, колебаниями настроения и бессонницей продолжали принимать минимальные дозы одного ПЭП в течение 6–12 месяцев до полной отмены. Полностью прекращали лечение обычно через 3 года [11].

По данным К.С. Ziemba и соавт. (2011), многие взрослые пациенты после хирургического лечения эпилепсии с более длительным периодом после операции (например, более 9 месяцев) до начала отмены ПЭП чаще сохраняли ремиссию эпилептических приступов [47]. А.М. McIntosh и соавт. (2004) сообщили об отсутствии повышенного риска рецидива приступов после полного прекращения противосудорожной терапии через 2 года после операции [18]. Согласно результатам С. Helmstaedter и J.A. Witt (2017), существует положительный эффект от снижения суточной дозы ПЭП после операции при оценке эффективности через 1 год [48]. С другой стороны, по данным R. Yardi (2014), ранняя отмена ПЭП (в течение 1–2 лет после операции) провоцирует более высокий риск рецидива приступов (выше на 10–25%) в пределах последующих 2 лет [39]. Тем не менее у пациентов с долгосрочной ремиссией не возникал рецидив приступов в связи с ранним уменьшением дозы или прекращением приема ПЭП [40, 49].

Для детей, так же как и для взрослых, окончательным доказательством успешного хирургического лечения эпилепсии является прекращение противосудорожной терапии. Отмена ПЭП предотвращает нежелательные реакции и может способствовать улучшению когнитивных способностей, психомоторного развития и IQ [33]. В крупном европейском исследовании TimeToStop (К. Boshuisen и соавт., 2012), включавшем 766 детей, прооперированных между 2000 и 2008 годами, использовавших политерапию и монотерапию ПЭП, среднее время до начала отмены ПЭП составило 12,5 месяцев. Поэтому ранняя отмена ПЭП была предложена для скорейшего выявления пациентов, нуждающихся в продолжении послеоперационного лечения. Предположительно ранняя отмена ПЭП с последующим возобновлением приступов указывает на неполное удаление эпилептогенной зоны [49].

J. Herm и соавт. (2018) попытались продолжить исследование TimeToStop с рандомизацией пациентов для определения когнитивных преимуществ ранней послеоперационной отмены ПЭП. Однако почти все родители предпочли раннюю отмену ПЭП и отказались от рандомизации детей в исследование.

Европейские детские эпилептологи, которые участвовали в исследовании TimeToStop, начинали отмену ПЭП после успешной операции эпилепсии в среднем через 3 и 5 месяцев (в случае политерапии или монотерапии соответственно). Многие респонденты указали интервал от 3 до 12 месяцев после операции для начала отмены ПЭП в случае политерапии.

Рандомизированное исследование Н.Ж. Lamberink и соавт. (2018) оценивало когнитивные преимущества ранней послеоперационной отмены ПЭП у детей. Политерапию ПЭП начали отменять в среднем через 3–6 месяцев после хирургии эпилепсии и завершали к 12 и 20 месяцам соответственно. Отмена монотерапии ПЭП начиналась через 5 и 11 месяцев и закончилась в среднем через 7–12 месяцев. Исследователи сделали вывод, что после ожидаемого успешного хирургического лечения эпилепсии у детей ПЭП следует отменять в течение 12 месяцев [50].

Таким образом, у большинства детей сроки отмены ПЭП не влияют на долгосрочный результат ремиссии эпилептических приступов [49].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа различных исследований выявлено, что более 50% пациентов после хирургического лечения эпилепсии могут достичь ремиссии эпилептических приступов после отмены противосудорожных препаратов (ПЭП). Многочисленные исследования показали, что значительное количество пациентов продолжают прием ПЭП в течение многих лет после хирургического лечения эпилепсии, несмотря на ремиссию приступов.

Большинство больных без приступов все еще получают противосудорожную терапию даже через 7 лет после операции. По-видимому, это в значительной степени связано с собственными желаниями пациентов, страхом перед рецидивом эпилептических приступов и не связано с частотой дооперационных приступов.

Средний период для начала отмены ПЭП после хирургического лечения эпилепсии составляет 1–2 года. Полностью прием ПЭП прекращают в среднем через 3 года. Вероятно, у пациентов с полным удалением эпилептогенной зоны не возникает рецидивов приступов в долгосрочной перспективе в связи с ранним уменьшением дозы или прекращением приема ПЭП.

Таким образом, решение об отмене ПЭП должно быть персонализированным, оно требует тщательного обсуждения с пациентом плюсов и минусов на основе различных факторов риска срыва ремиссии эпилепсии. Снижение послеоперационной лекарственной нагрузки — это не только субъективная цель пациента, но и возможность улучшения когнитивных способностей и повышения качества жизни после хирургического лечения эпилепсии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tellez-Zenteno J.F., Dhar R., Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005; 128(pt 5): 1188–98. DOI: 10.1093/brain/awh449
2. Nowell M., Miserochchi A., McEvoy A.W., Duncan J.S. Advances in epilepsy surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 85(11): 1273–9. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307069
3. Edelvik A., Rydenhag B., Olsson I., Flink R., Kumlien E., Källén K. et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neurology*. 2013; 81(14): 1244–51. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a6ca7b
4. McIntosh A.M., Averill C.A., Kalnins R.M., Mitchell L.A., Fabinyi G.C., Jackson G.D. et al. Long-term seizure outcome and risk factors for recurrence after extratemporal epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012; 53(6): 970–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03430.x
5. Rathore C., Panda S., Sarma P.S., Radhakrishnan K. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*. 2011; 52(3): 627–35. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02890.x
6. Schmeiser B., Steinhoff B.J., Schulze-Bonhage A. Does early postoperative drug regimen impact seizure control in patients undergoing temporal lobe resections? *J. Neurol*. 2018; 265(3): 500–9. DOI: 10.1007/s00415-017-8700-z
7. Lazow S.P., Thadani V.M., Gilbert K.L., Morse R.P., Bujarski K.A., Kulandaivel K. et al. Outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012; 53(10): 1746–55. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03582.x
8. Spencer S.S., Berg A.T., Vickrey B.G., Sperling M.R., Bazil C.W., Shinnar S. et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology*. 2005; 65(6): 912–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000176055.45774.71

9. Schwartz T.H., Jeha L., Tanner A., Bingaman W., Sperling M.R. Late seizures in patients initially seizure free after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2006; 47(3): 567–73. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00469.x
10. Bien C.G., Raabe A.L., Schramm J., Becker A., Urbach H., Elger C.E. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988–2009. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2013; 84(1): 54–61. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301763
11. Rathore C., Jeyaraj M.K., Dash G.K., Wattamwar P., Baheti N., Sarma S.P. et al. Outcome after seizure recurrence on antiepileptic drug withdrawal following temporal lobectomy. *Neurology*. 2018; 91(3): e.208–16. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005820
12. Tisi J., Bell G.S., Peacock J.L., McEvoy A.W., Harkness W.F., Sander J.W. et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011; 378(9800): 1388–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8
13. Foldvary N., Nashold B., Mascha E., Thompson E.A., Lee N., McNamara J.O. et al. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan — Meier survival analysis. *Neurology*. 2000; 54(3): 630–4. DOI: 10.1212/wnl.54.3.630
14. Menon R., Rathore C., Sarma S.P., Radhakrishnan K. Feasibility of antiepileptic drug withdrawal following extratemporal resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2012; 79(8): 770–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182644f7d
15. Di Gennaro G., Casciato S., D'Aniello A., De Risi M., Quarato P.P., Mascia A. et al. Serial postoperative awake and sleep EEG and long-term seizure outcome after anterior temporal lobectomy for hippocampal sclerosis. *Epilepsy*. 2014; 108(5): 945–52. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.03.010
16. Ramesha K.N., Mooney T., Sarma P.S., Radhakrishnan K. Long-term seizure outcome and its predictors in patients with recurrent seizures during the first year after temporal lobe resective epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2011; 52(5): 917–24. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02891.x
17. Paglioli E., Palmioli A., da Costa J.C., Portuguese M., Martinez J.V., Calcagnot M.E. et al. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004; 45(11): 1383–91. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.22204.x
18. McIntosh A.M., Kalnins R.M., Mitchell L.A., Fabinyi G.C., Briellmann R.S., Berkovic S.F. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004; 127(pt 9): 2018–30. DOI: 10.1093/brain/awh221
19. Englot D.J., Wang D.D., Rolston J.D., Shih T.T., Chang E.F. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurosurg*. 2012; 116(5): 1042–8. DOI: 10.3171/2012.1.JNS111620
20. Elsharkawy A.E., Alabbasi A.H., Pannek H., Schulz R., Hoppe M., Pahn G. et al. Outcome of frontal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Res*. 2008; 81(2–3): 97–106. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2008.04.017
21. Yoon H.H., Kwon H.L., Mattson R.H., Spencer D.D., Spencer S.S. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2003; 61(4): 445–50. DOI: 10.1212/01.wnl.0000081226.51886.5b
22. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В. и др. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2016; 116(9): 13–18. [Krylov V.V., Guekht A.B., Trifonov I.S., Lebedeva A.V., Kaimovsky I.L., Sinkin M.V. et al. Outcomes of surgical treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Supple. 2016; 116(9): 13–18. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20161169213-18
23. Téllez-Zenteno J., Hernández Ronquillo L., Moien-Afshari F., Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010; 89(2–3): 310–18. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2010.02.007
24. Hanáková P., Brázdil M., Novák Z., Hemza J., Chrástina J., Ošlejšková H. et al. Long-term outcome and predictors of resective surgery prognosis in patients with refractory extratemporal epilepsy. *Seizure*. 2014; 23(4): 266–73. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.12.003
25. Elsharkawy A.E., Behne F., Oppel F., Pannek H., Schulz R., Hoppe M. et al. Long-term outcome of extratemporal epilepsy surgery among 154 adult patients. *J. Neurosurg*. 2008; 108(4): 676–86. DOI: 10.3171/JNS/2008/108/4/0676
26. Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong D.D., Bartolomei F., Bernasconi A. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013; 54(7): 1315–29. DOI: 10.1111/epi.12220
27. Blümcke I., Spreafico R., Haaker G., Coras R., Kobow K., Bien C.G. et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377(17): 1648–56. DOI: 10.1056/NEJMoa1703784
28. Spencer S., Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6): 525–37. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70109-1
29. Sperling M.R., Harris A., Nei M., Liporace J.D., O'Connor M.J. Mortality after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2005; 46(suppl 11): S49–53.
30. Lossius M.I., Hessen E., Mowinkel P., Stavem K., Erikssen J., Gulbrandsen P. et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*. 2008; 49(3): 455–63. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01323.x
31. Jehi L. Medication management after epilepsy surgery: opinions versus facts. *Epilepsy Curr*. 2013; 13(4): 166–8. DOI: 10.5698/1535-7597-13.4.166
32. Hoppe C., Poepel A., Sassen R., Elger C.E. Discontinuation of anticonvulsant medication after epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2006; 47(3): 580–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00471.x
33. Helmstaedter C., Elger C.E., Witt J.A. The effect of quantitative and qualitative antiepileptic drug changes on cognitive recovery after epilepsy surgery. *Seizure*. 2016; 36: 63–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.02.001
34. Luoni C., Bisulli F., Canevini M.P., De Sarro G., Fattore C., Galimberti C.A. et al. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia*. 2011; 52(12): 2181–91. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03325.x
35. Ozanne A., Graneheim U.H., Ekstedt G., Malmgren K. Patients' expectations and experiences of epilepsy surgery — a population-based long-term qualitative study. *Epilepsia*. 2016; 57(4): 605–11. DOI: 10.1111/epi.13333
36. McNeil B.J., Pauker S.G., Sox H.C. Jr, Tversky A. On the elicitation of preferences for alternative therapies. *N. Engl. J. Med*. 1982; 306(21): 1259–62. DOI: 10.1056/NEJM198205273062103
37. Jacoby A., Baker G., Chadwick D., Johnson A. The impact of counselling with a practical statistical model on patients' decision-making about treatment for epilepsy: findings from a pilot study. *Epilepsy Res*. 1993; 16(3): 207–14. DOI: 10.1016/0920-1211(93)90081-h
38. Téllez-Zenteno J., Dhar R., Hernández Ronquillo L., Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007; 130(pt 2): 334–45. DOI: 10.1093/brain/awl316
39. Yardi R., Irwin A., Kayyali H., Gupta A., Nair D., Gonzalez-Martinez J. et al. Reducing versus stopping antiepileptic medications after temporal lobe surgery. *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2014; 1(2): 115–23. DOI: 10.1002/acn3.35
40. Foged M.T., Stefánsdóttir A., Brændgaard M., Holm E., Pinborg L.H., Sabers A. Why are antiepileptic drugs continued after successful epilepsy surgery in adults? *Epilepsy Behav*. 2019; 100(pt A): 106452. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106452
41. Hemb M., Velasco T.R., Parnes M.S., Wu J.Y., Lerner J.T., Matsumoto J.H. Improved outcomes in pediatric epilepsy surgery: the UCLA experience, 1986–2008. *Neurology*. 2010; 74(22): 1768–75. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f17a
42. Ladino L.D., Hernández Ronquillo L., Téllez-Zenteno J. Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2014; 108(4): 765–74. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.01.024
43. Najm I., Jehi L., Palmioli A., Gonzalez-Martinez J., Paglioli E., Bingaman W. Temporal patterns and mechanisms of epilepsy surgery failure. *Epilepsia*. 2013; 54(5): 772–82. DOI: 10.1111/epi.12152
44. Cole A.J., Wiebe S. Debate: should antiepileptic drugs be stopped after successful epilepsy surgery? *Epilepsia*. 2008; 49(suppl 9): S29–34. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01924.x
45. Schmidt D., Baumgartner C., Löscher W. The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. What do we know and do we need to revise our expectations? *Epilepsy Res*. 2004; 60(2–3): 187–201. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2004.07.004
46. Salanova V., Andermann F., Rasmussen T., Olivier A., Quesney L. The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1996; 119(pt 3): 989–96. DOI: 10.1093/brain/119.3.989
47. Ziemba K.S., Wellik K.E., Hoffman-Snyder C., Noe K.H., Demaerschalk B.M., Wingerchuk D.M. Timing of antiepileptic drug withdrawal in adult epilepsy patients after neocortical surgical resection: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2011; 17(3): 176–8. DOI: 10.1097/NRL.0b013e318217368e
48. Helmstaedter C., Witt J.A. How neuropsychology can improve the care of individual patients with epilepsy. Looking back and into the future. *Seizure*. 2017; 44: 113–20. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.09.010
49. Boshuisen K., Arzimanoglou A., Cross J.H., Uiterwaal C.S., Polster T., van Nieuwenhuizen O. et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012; 11(9): 784–91. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70165-5
50. Lamberink H.J., Geleijns K., Otte W.M., Arzimanoglou A., Cross J.H., Korff C.M. et al. Why the TimeToStop trial failed to recruit: a survey on antiepileptic drug withdrawal after paediatric epilepsy surgery. *Epileptic Disord*. 2018; 20(5): 374–85. DOI: 10.1684/epd.2018.1003

Поступила / Received: 29.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 07.04.2020



# Патология микроструктурной коннективности головного мозга при синдроме зависимости от опиоидов и алкоголя

Д.А. Тарумов, А.Г. Труфанов, И.С. Железняк, В.К. Шамрей, В.Н. Малаховский

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявление с помощью магнитно-резонансной трактографии микроструктурных изменений головного мозга у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и алкоголя.

**Дизайн:** сравнительное когортное исследование.

**Материалы и методы.** С применением магнитно-резонансной трактографии обследованы 246 человек: 76 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, 170 — с синдромом зависимости от опиоидов. Группу контроля составили 150 здоровых людей без признаков зависимости.

**Результаты.** Методика магнитно-резонансной трактографии позволила выявить патологию коннективности в виде разобщения связей корковых и подкорковых отделов головного мозга. Так, у всех наркозависимых безотносительно к срокам ремиссии отмечались значительно сниженные нейросетевые характеристики по параметрам плотности, кластеризации, транзитивности и локальной эффективности по сравнению с нормой. При этом указанные сетевые характеристики у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя отличались повышенными показателями.

**Заключение.** Выявленная с применением трактографии картина нарушения коннективности в белом веществе может служить определенным предиктором алкогольной и наркотической зависимости. Данный факт в перспективе возможно использовать и для прогноза риска возникновения аддитивных расстройств.

**Ключевые слова:** синдромом зависимости от алкоголя, синдром зависимости от опиоидов, матрицы коннективности, фракционная анизотропия, трактография.

**Вклад авторов:** Тарумов Д.А., Труфанов А.Г. — сбор материала и проведение исследований, обработка нейрофункциональных данных, общая интерпретация и анализ результатов, написание статьи; Железняк И.С., Шамрей В.К., Малаховский В.Н. — общая интерпретация и анализ результатов, написание статьи.

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

**Для цитирования:** Тарумов Д.А., Труфанов А.Г., Железняк И.С., Шамрей В.К., Малаховский В.Н. Патология микроструктурной коннективности головного мозга при синдроме зависимости от опиоидов и алкоголя. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 35–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-35-42

## Abnormalities in Microstructural Brain Connectivity in Patients with Opioid or Alcohol Dependence

D.A. Tarumov, A.G. Trufanov, I.S. Zheleznyak, V.K. Shamrey, V.N. Malakhovsky

S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, Russian Federation 194044

## ABSTRACT

**Objective of the Study:** To identify microstructural brain abnormalities in patients with opioid or alcohol dependence using magnetic resonance imaging (MRI) tractography.

**Study Design:** This was a comparative, cohort study.

**Materials and Methods:** Two hundred and forty-six people underwent MRI tractography, including 76 patients with alcohol dependence and 170 patients with opioid dependence. The control group consisted of 150 healthy people without any symptoms of dependence.

Тарумов Дмитрий Андреевич (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, врач-психиатр, преподаватель кафедры и клиники рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7608-5045. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9874-5523>. E-mail: [Tarumov@live.ru](mailto:Tarumov@live.ru)

Труфанов Артем Геннадьевич — д. м. н., доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7335-6463. E-mail: [TrufanovArt@gmail.com](mailto:TrufanovArt@gmail.com)

Железняк Игорь Сергеевич — д. м. н., доцент, начальник кафедры и клиники рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1450-5053. E-mail: [igzh@bk.ru](mailto:igzh@bk.ru)

Шамрей Владислав Казимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой психиатрии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>. E-mail: [ShamreyV.K@yandex.ru](mailto:ShamreyV.K@yandex.ru)

Малаховский Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, ассистент кафедры и клиники рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: [MalakhovskyVova@gmail.com](mailto:MalakhovskyVova@gmail.com)



Оригинальная  
статья



Original  
Paper

**Study Results:** MRI tractography revealed disruption of the cortico-subcortical connections, a characteristic sign of abnormal brain connectivity. In all patients with drug dependence, a number of neural network parameters (density, clustering coefficient, transitivity, and local efficiency) were significantly reduced compared with normal, regardless of the length of disease remission. In contrast, patients with alcohol dependence showed higher values for these network parameters.

**Conclusion:** Signs of white matter connectivity disruption identified by MRI tractography may be viewed as a predictor of alcohol or drug dependence. In the future these findings may be used to predict risk for addictive disorders.

**Keywords:** alcohol dependence, opioid dependence, connectivity matrices, fractional anisotropy, tractography.

**Contributions:** Tarumov, D.A. and Trufanov, A.G. — collected material; conducted the study; processed neurofunctional data; contributed to the general interpretation and analysis of results; writing the paper; Zheleznyak, I.S., Shamrey, V.K. and Malakhovsky, V.N. — contributed to the general interpretation and analysis of results; writing the paper.

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

**For citation:** Tarumov D.A., Trufanov A.G., Zheleznyak I.S., Shamrey V.K., Malakhovsky V.N. Abnormalities in Microstructural Brain Connectivity in Patients with Opioid or Alcohol Dependence. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 35–42. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-35-42

## ВВЕДЕНИЕ

Существующие методы раннего выявления лиц, употребляющих, а также склонных к употреблению психоактивных веществ, недостаточно информативны, так как устанавливают лишь факт их употребления и не позволяют проводить объективную оценку психического здоровья и определить прогноз заболевания [1, 2]. До последнего времени психиатрическая диагностика в рамках клинико-психопатологического метода базировалась в основном на описательных подходах. Поэтому крайне актуальны поиск и внедрение в психиатрию и наркологию объективизирующих лучевых методов диагностики, включая современные методы структурной нейровизуализации, такие как трактография, позволяющая уточнить тончайшие изменения связности корковых и подкорковых структур головного мозга (ГМ), которые не выявляются при рутинной МРТ [3].

В большинстве своем исследования, посвященные трактографии ГМ, проведены на малом количестве обследованных и не дают четкого понимания лучевой семиотики и функционально-микроорганического субстрата зависимостей [4]. При этом вопросы трактографии ГМ при аддиктивной патологии в отечественных научных публикациях практически не освещены и носят весьма противоречивый характер.

Встречающиеся исследования по микроструктурной патологии ГМ при синдроме зависимости от опиоидов (СЗО) и алкоголя (СЗА) оторваны от клинической практики, не могут использоваться в диагностическом процессе в силу своей изолированности и отсутствия комплексного подхода к решению данной проблемы [5]. Таким образом, из-за отсутствия единых технологических и методологических подходов в реальной практике внедрение магнитно-резонансной трактографии в современную наркологию в значительной степени затруднено.

**Цель исследования** — выявление с помощью магнитно-резонансной трактографии микроструктурных изменений ГМ у пациентов с СЗО и СЗА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование отобраны 246 человек, из них 76 с СЗА (F10.2) и 170 с СЗО (F11.2), проходивших лечение в клиниках психиатрии и военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2012 по 2019 г.

Средний возраст больных с СЗО составил  $33,2 \pm 6,24$  года (20–45 лет), среди них было 119 мужчин (70%) и 51 женщина (30%). Средняя продолжительность зависимости от опиоидов —  $8,2 \pm 4,9$  года, количество предыдущих курсов стационарного лечения —  $4,7 \pm 0,22$ .

У 158 (92,9%) больных имелся сопутствующий диагноз гепатита С. Гепатит В выявлен у 17 (10%) пациентов. При этом у 83 (48,8%) больных диагностирован ВИЧ.

Из числа других наркотических веществ, кроме опиоидов, 53 (31,2%) пациента эпизодически употребляли каннабиноиды, 42 (24,7%) — амфетамины и кокаин и 17 (10%) — седативные препараты (преимущественно бензодиазепины). Сопутствующее злоупотребление алкоголем наблюдалось у всех пациентов. При этом диагноз СЗА не устанавливался в связи с отсутствием достаточных критериев, приведенных в МКБ-10 для данной патологии.

В исследование также включены 76 пациентов с СЗА, средний возраст которых составил  $35,1 \pm 3,2$  года, стаж алкоголизации —  $6,3 \pm 2,9$  года. При этом все больные с СЗА находились в состоянии ремиссии ( $0,7 \pm 0,5$  месяца). Среднее количество ранее потребляемого алкоголя в пересчете на чистый этанол —  $79,6 \pm 8,96$  г/день.

Всех участников осматривал психиатр-нарколог, который подтверждал наличие соответствующих критериев для включения в исследование.

В группу контроля вошли 150 здоровых людей без признаков зависимости от наркотических и психотропных веществ. Их средний возраст составил  $28,2 \pm 7,24$  года.

Все обследуемые были проинформированы о проводимом исследовании и подписывали информированное добровольное согласие на участие. Критерии исключения: подтвержденное при МРТ наличие грубых морфологических изменений в ГМ и отказ от участия в исследовании, возраст (на момент обследования) менее 18 и более 45 лет, а также синдром зависимости от психоактивных веществ, не относящихся к классу опиоидов.

При проведении трактографических исследований все пациенты с синдромом зависимости вошли в две единые когорты по типу аддиктивной патологии. Такое распределение проведено исходя из необходимости подтверждения гипотезы об исходном присутствии микроструктурных изменений в сером и белом веществе ГМ при аддиктивной патологии разного типа.

Диффузионно-тензорная визуализация — методика МРТ, представляющая информацию о состоянии структур белого вещества ГМ и связях между этими структурами.

При выполнении исследования на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл использовалась импульсная последовательность DTI (Diffusion Tensor Imaging) — одноимпульсная эхо-планарная томография без подавления сигнала от свободной жидкости с измерением в 12 направлениях коэффициента диффузивности. В дальнейшем получаемые последовательности

использовались для преобразования и препроцессинга структурных данных с помощью трактографического модуля DSI Studio (<http://dsi-studio.labsolver.org>). DSI Studio является инструментом для анализа диффузионной МРТ с открытым исходным кодом, который отображает микроструктурные связи мозга и может сопоставлять результаты с нейробиологическими данными.

Нами предпринята нестандартная попытка представить данные трактографии в аспекте понятия коннективности между структурами ГМ в норме и при патологии. Для анализа белого вещества мы создавали так называемые матрицы коннективности (МК). Для каждой исследуемой группы, исходя из современных представлений о составе аффективного круга Пейпеца, были составлены МК. Выбраны 28 регионов интереса, включающие зоны когнитивного контроля и возникновения аффективного заряда аддиктивной психопатологической симптоматики.

Получаемые данные накладывались на анатомический шаблон-маску, созданный в рамках проекта HCP (The Human Connectome Project) по данным трактографического обследования 1021 человека в возрасте от 25 до 35 лет без грубых органических изменений в ГМ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка морфофункционального состояния ГМ по данным фракционной анизотропии проводилась с использованием МК, представляющих собой графическое отображение показателей связности между регионами интереса на основе коэффициента общей фракционной анизотропии (generalized fractional anisotropy, GFA), что дает представление о состоянии белого вещества — проводящих путей между корковыми и подкорковыми структурами. При анализе МК удалось констатировать различные показатели коннективности между выделенными структурами ГМ у людей, зависимых от опиоидов, у пациентов с СЗА и в группе контроля. На *рисунке 1* представлены МК для групп пациентов с СЗО и здоровых людей при уровне порогового значения 0,1 ЕД GFA.

Для примера на перекресте линий обозначены коэффициенты коннективности между правой ободочной извилиной и предклинем слева. В случае патологии такая связь между указанными структурами просто отсутствует ( $pFDR$  (False Discovery Rate) менее 0,05). Подобные зависимости хорошо

визуализируются при графическом отображении коннективности ГМ по данным анализа графов у наркозависимых.

Так, на *рисунке 2А* отмечается разобщение нижних и средних отделов орбитофронтальной коры. Единственным участком орбитофронтальной коры, непосредственно связанным с субкортикальными структурами, остается верхний ее отдел. Взаимосвязи между ее различными отделами отсутствуют. Это хорошо видно на аксиальной проекции ГМ даже при визуальном сравнении на *рисунке 2*.

В *таблице* представлены общие свойства сконструированной нейросети из 28 мозговых структур по обозначенным в ней характеристикам.

Плотность, демонстрирующая долю существующих соединений с возможными соединениями в спроектированной сети, в группе пациентов с СЗО была значительно снижена по сравнению с таковой в группе контроля и составляла 0,05 ЕД против 0,14 ЕД в норме.

Транзитивность — способность сети к пересечению связей ее узлов. Чем выше транзитивность, тем богаче и насыщеннее связность в ней. Этот показатель в группе наркозависимых также был значимо ниже по сравнению с нормой.

**Рис. 2.** Коннективность головного мозга при наркозависимости (А) и в норме (Б) на основе анализа графов ( $p < 0,05$ ).

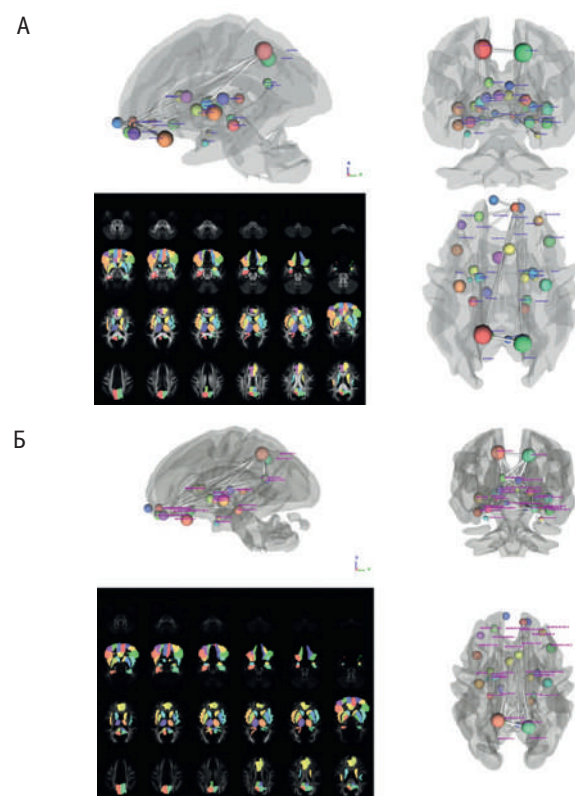
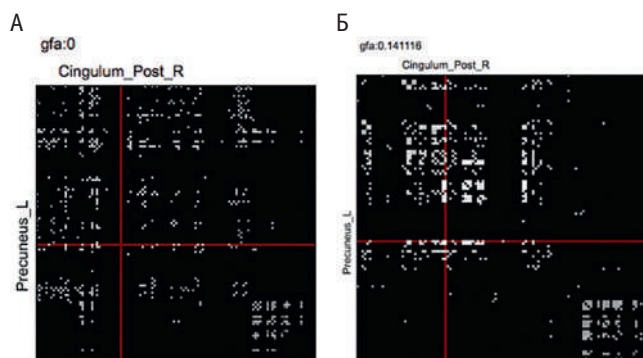
*Примечание.* Сферы символизируют корковые и подкорковые структуры, связи помечены линиями. Наблюдается значительное обеднение набора связей при наркозависимости

**Fig. 2.** Brain connectivity in patients with drug dependence (A) and healthy subjects (B) as evaluated by analysis of the graphs ( $p < 0.05$ ).

*Note:* Spheres represent cortical and subcortical structures, and lines represent brain connections. There is a significant reduction in the number of connections in drug-dependent patients

**Рис. 1.** Общий вид матриц коннективности структур головного мозга при наркозависимости (А) и в норме (Б) по атласу AAL ( $p < 0,05$ )

**Fig. 1.** Overall structure of brain connectivity matrices generated by the AAL atlas for patients with drug dependence (A) and healthy subjects (B) ( $p < 0.05$ )





Коэффициент кластеризации — мера локальной связности внутри сети — обозначает количество связей, исходящих из одного узла, рассчитывается исходя из усредненных показателей без учета самого количества узлов. По нашему мнению, его уменьшение происходит при локальном обеднении функциональной значимости узлов сети, что должно коррелировать с данными функциональной МРТ (фМРТ). При анализе коэффициента кластеризации получены значимые различия с нормой, что свидетельствует об угнетении микроструктурной связности в сети.

Коэффициент ассортативности — коэффициент корреляции между всеми узлами сети на противоположных ее концах. Положительный коэффициент ассортативности показывает, что узлы имеют тенденцию связываться с другими узлами с такой же или сходной степенью. Отрицательный коэффициент свидетельствует о патологическом разобщении в сети и ее деградации, как в случае наркозависимости.

Сетевая характеристика по длине путей — характерная длина пути — это средняя кратчайшая длина пути в сети. Чем больше этот показатель, тем больше разобщенность в сети. Как видно из *таблицы*, у наркозависимых по сравнению с нормой этот показатель был выше.

Глобальная эффективность — средняя обратная длина кратчайшего пути в сети, она обратно пропорциональна характеристике длины пути. Локальная эффективность —

глобальная эффективность, вычисляемая в окрестности узла, имеет связь с коэффициентом кластеризации. Условно говоря, эти две эффективности показывают эффективность работы исследуемой сети как бы по скорости распространения возбуждения в ней. Данные показатели у наркозависимых были значимо снижены.

Сеть «малого мира» — тип графа, в котором может быть достигнуто большинство узлов от каждого другого узла по наименьшему количеству связей. На примере большой компьютерной социальной сети это значит, что, например, какое-либо сообщество в ней и является сетью «малого мира». Чем больше этот показатель, тем более она насыщена управляющими центрами, состоящими не обязательно из каких-то объединенных структур, а напротив, из важных в функциональном плане, пусть и разобщенных локаций. Значительное снижение данного показателя также свидетельствует о дегенерации сети на микроструктурном уровне у наркозависимых, по-видимому, под влиянием воздействия наркотических препаратов.

У пациентов, зависимых от алкоголя, сетевые характеристики по параметрам плотности, кластеризации, глобальной и локальной эффективности были значительно выше нормы.

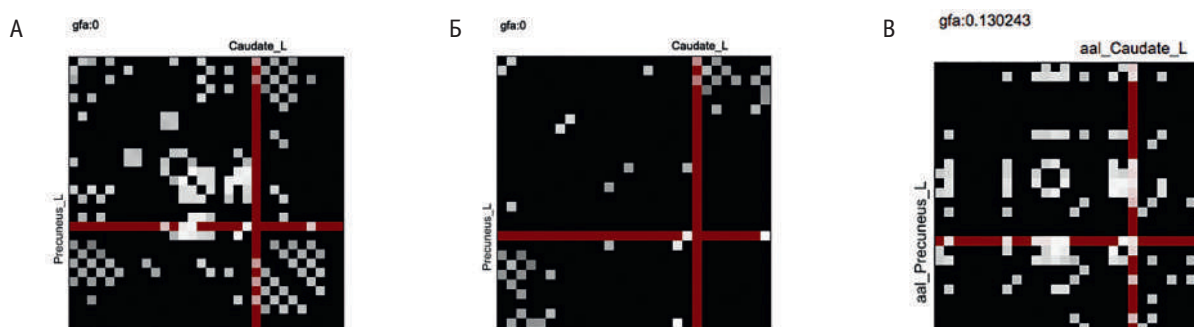
После анализа числовых характеристик сети проводился анализ коннективности между зонами интереса. Оценка связности структур осуществлялась по данным GFA в белом веществе. Из *рисунка 3* видно, что наибольшие отличия

Таблица / Table

**Характеристики искусственной сети у пациентов с синдромом зависимости, усл. ед.**  
**Characteristics of the artificial network in patients with dependence, conv. units**

Характеристики сети / Network parameters	Норма / Normal	Синдром зависимости от опиоидов / Opioid dependence	Синдром зависимости от алкоголя / Alcohol dependence
Плотность сети / Density	0,142857	0,047619	0,67
Коэффициент кластеризации / Clustering coefficient average	0,446789	0,082398	0,769
Транзитивность / Transitivity	0,596295	0,192073	0,5857
Сетевая характеристика по длине путей / Network characteristic path length	2,03324	2,18367	1,36224
Коэффициент «малый мир» / Small-worldness	0,150375	0,0257659	0,35032
Глобальная эффективность / Global efficiency	0,502856	0,43459	0,80272
Локальная эффективность / Local efficiency	13,5422	2,30714	20,526
Коэффициент ассортативности / Assortativity coefficient	0,154469	-0,535627	0,03503

**Рис. 3. Различия матриц коннективности у пациентов с алкоголизмом (А), наркоманией (Б) и у участников группы контроля (В),  $p < 0,05$**   
**Fig. 3. Differences between connectivity matrices in patients with alcohol dependence (A), drug dependence (B), and subjects from the control group (B) ( $p < 0.05$ )**



выявлялись у наркозависимых пациентов. Наибольшее снижение коэффициентов GFA и, как следствие, связности между структурами отмечалось между подкорковыми и корковыми структурами при наркомании при относительной ее сохранности при алкоголизме.

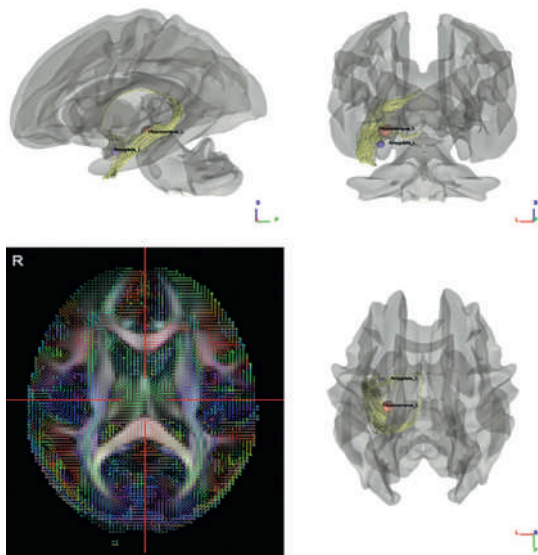
Из представленных на рисунке матриц связности хорошо видно, что у наркозависимых разобщена связность коры и подкорковых структур практически полностью, за исключением хвостатого ядра, таламуса и предклинья слева, а также уменьшен коэффициент GFA в этих структурных связях по сравнению с нормой. При этом у пациентов с алкоголизмом аналогичные связности не определялись вовсе.

По результатам сопоставления трактографических данных о ГМ в норме и у пациентов с алкоголизмом отмечается смещение связности в сторону подкорковых структур (рис. 4). Так, левый гиппокамп повышает связность с другими субкортикальными структурами (бледные шары, миндалина, хвостатые ядра и др.), образуя единый патологический конгломерат, а с медиальной орбитофронтальной корой связь утрачивается. Кроме того, при патологии миндалина выстраивает связи с обоими гиппокампами, создавая патологическое объединение хранилища эмоциональной памяти и тревоги у больных алкоголизмом.

С целью анализа выявленного патологического взаимодействия смоделированы тракты, исходящие из этих двух структур (рис. 5).

На рисунке 6 представлены соотношения длины трактов к коэффициенту GFA. Из рисунка 6 видно, что наибольшими показателями анизотропии обладали лишь короткие тракты с длиной не более 20 мм. По нашему мнению, состоятельность тракта определяется индексом GFA, а короткой длиной обладают либо молодые тракты, формирующиеся на основе текущей патологии, либо не сформировавшиеся в онтогенезе, что закладывает фундамент для расширения трактографических исследований в аспекте генетики и наследственности.

Рис. 5. Моделирование взаимодействия миндалины и гиппокампа головного мозга при зависимости от алкоголя с использованием инструмента «файбертрекинг» программы DSI Studio ( $p < 0,05$ )  
Fig. 5. Modeling of connectivity between amygdala and hippocampus in patients with alcohol dependence using DSI Studio's fiber-tracking function ( $p < 0.05$ )



При СЗО, напротив, хвостатые ядра справа практически утрачивают свои связи (кроме связи с верхней орбитофронтальной корой), а доминировать по сравнению с нормой начинают левая скорлупа и таламусы (рис. 7), что является

Рис. 4. Матрицы микроструктурной связности. Патологический конгломерат связности подкорковых структур при алкоголизме (А) и норма (Б), по данным трактографии ( $p < 0,05$ )  
Fig. 4. Matrices of microstructural connectivity. An abnormal conglomeration of subcortical connections in patients with alcohol dependence (A) and normal findings (B) (tractography data) ( $p < 0.05$ )

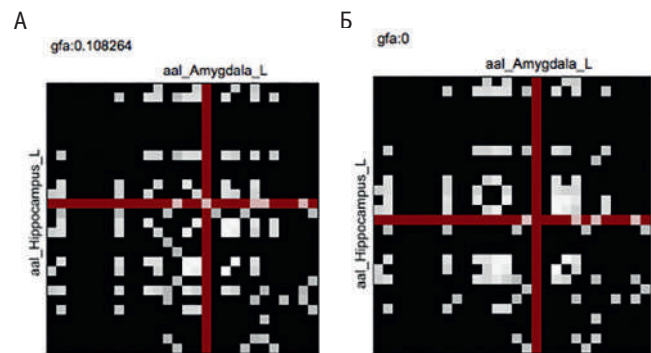


Рис. 6. График зависимости длины трактов амигдаларно-гиппокампаального пучка от коэффициента общей фракционной анизотропии (GFA),  $p < 0,05$   
Fig. 6. A plot of tract length in the amygdala and hippocampus complex versus global fractional anisotropy ( $p < 0.05$ )

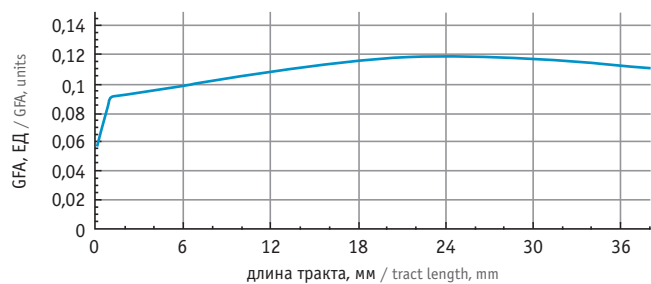
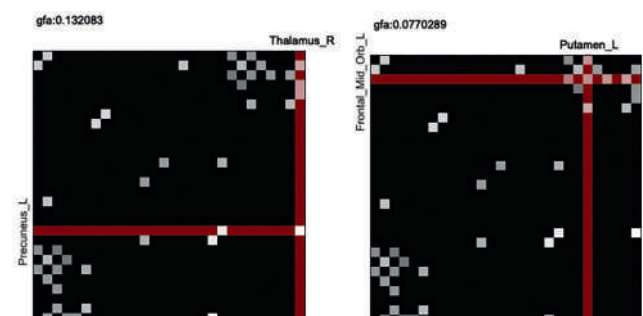


Рис. 7. Разобщение корково-подкорковой микроструктурной организации головного мозга при наркомании ( $p < 0,05$ )  
Fig. 7. Disruption of cortical and subcortical brain microstructures in patients with drug dependence ( $p < 0.05$ )



интересной особенностью микроструктурной организации ГМ при зависимости от опиоидов. Следует упомянуть, что все обследуемые были правшами.

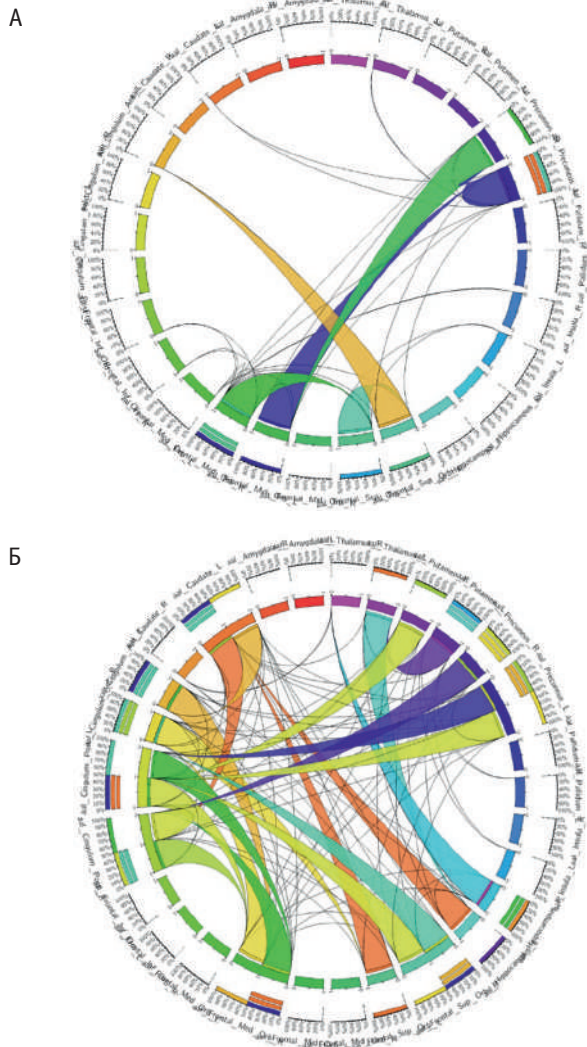
Самое наглядное визуальное сравнение проводится с помощью обработки полученных результатов по методике коннектометрии. На *рисунке 8* продемонстрированы полные карты коннективности структур ГМ при групповом анализе для наркозависимых и при норме.

Как и в случае с функциональными результатами, наблюдается значительное обеднение коннектома при героиновой наркомании в виде практически тотального разобщения связей между медиальными лобными областями коры и подкорковыми структурами.

**Рис. 8.** Карты коннективности головного мозга при групповом анализе для наркозависимых (А) и в норме (Б), по данным трактографии ( $p < 0,05$ ). *Примечание.* При наркозависимости отмечается тотальное разобщение микроструктурных связей между медиальными лобными областями коры и подкорковыми структурами

Fig 8. Brain connectivity maps for patients with drug dependence (A) and healthy subjects (B), computed from tractography data (group analysis) ( $p < 0.05$ )

Note: There is a total loss of microstructural connections between the medial frontal cortex and subcortical structures in drug-dependent patients



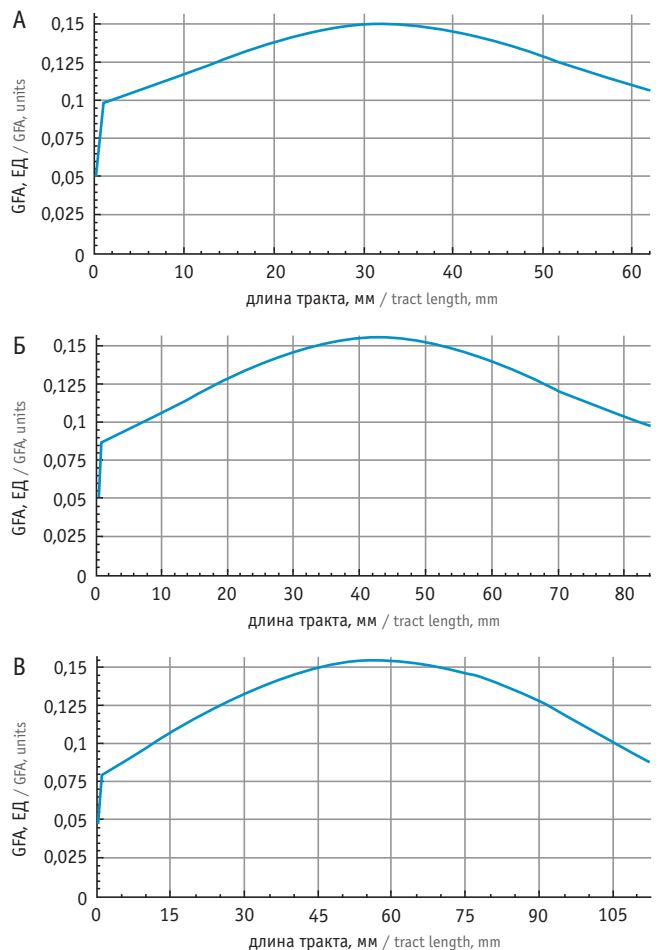
вых структур с орбитофронтальной корой и предклинем коррелирует с данными фМРТ. При этом следует отметить, что в группу обследованных наркозависимых входили пациенты как с длительными сроками ремиссии, так и находящиеся в активном употреблении.

Данные литературы [3, 6, 7] свидетельствуют о патологии поясной извилины при наркоманиях и алкоголизме. Стоит отметить, что последнее образование является составной частью эмоциональной системы мозга, одна из функций которой — обеспечение хранения, контроля и обработки данных архива эмоциональной памяти. При недостаточности контролирующей функции поясной извилины, по некоторым данным, и развивается патологическое возбуждение субкортикальных структур, провоцирующих поиск наркотика и зависимое поведение.

Для уточнения степени патологических изменений ободочной извилины оценивалось соотношение длины ее трактов и их характеристики по коэффициенту GFA. Как видно из графиков на *рисунке 9*, наибольшими длиной и показателем GFA

**Рис. 9.** Графики зависимости длины трактов в поясной извилине от коэффициента общей фракционной анизотропии (GFA) у наркозависимых (А), при алкоголизме (Б) и в норме (В) (при сравнении с нормой в обоих случаях  $p < 0,05$ )

Fig 9. Plots of tract length in the cingulate gyrus versus global fractional anisotropy in patients with drug dependence (A), alcohol dependence (B), and healthy subjects (B), ( $p < 0.05$  for comparison with normal in both cases)





обладали тракты поясной извилины ГМ пациентов из группы контроля. Так, наибольшие показатели (выше 0,15 ЕД) отмечались у трактов длиной от 55 до 65 мм. При алкоголизме аналогичные показатели GFA были только у трактов длиной от 35 до 45 мм, а при наркомании наблюдалось пропорциональное снижение GFA в трактах от 28 до 36 мм.

Методика диффузионной магнитно-резонансной коннектометрии позволяет также выполнить межгрупповое сравнение состояния связности регионов интереса в общем у наркозависимых и в норме.

На *рисунке 10* продемонстрированы тракты со значительным снижением коэффициента GFA, исходящие из мозолистого тела к поясной извилине и к структурам мозжечка.

При аналогичном межгрупповом анализе пациентов с алкоголизмом и участников группы контроля выявлено уменьшение фракционной анизотропии в кортико-таламическом пучке справа и парадоксальное ее увеличение в мозолистом теле ( $FDR = 0,0763443$ ), что говорит об особенностях микроструктурной организации между полушариями ГМ у больных с СЗА. Уменьшение коэффициента GFA в кортико-таламическом пучке, связывающем медиальную префронтальную кору с системой таламуса, свидетельствует о снижении контролирующего влияния коры на эмоциогенные структуры. Неоднозначным является повышение межполушарной коннективности при алкоголизме.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают важность изучения микроструктурного состояния ГМ при различной психической патологии. Вместе с тем методика трактографии в психиатрической практике в настоящее время практически не используется. В основном она ограниченно применяется в нейрохирургии (в частности, лишь для визуальной оценки структур ГМ при планировании стереотаксических операций). При этом традиционно используются карты анизотропии, характеризующие степень патологических изменений белого вещества ГМ [8].

В нашем исследовании предпринята попытка провести анализ коннективности между структурами ГМ в норме и при патологии, основываясь на трактографических данных. При анализе МК удалось констатировать различные показатели коннективности между структурами ГМ обследуемых. У нарко-

зависимых отмечалось разобщение нижних и средних отделов орбитофронтальной коры. Лишь верхний ее отдел оставался непосредственно связанным с подкорковыми структурами.

Полученные результаты сопоставимы с данными фМРТ [4, 9, 10], которые также свидетельствуют о разобщении корково-подкорковых структур у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов. Вместе с тем в отличие от трактографии фМРТ показывала орбитофронтальную кору как единую статистически значимую область активности (исходя из атласа, заложенного в программу для обработки данных), тогда как трактография позволила определить специфические особенности связности конкретных отделов коры ГМ, задействованных в патогенезе зависимости от опиоидов.

Установлено, что коннективность коры и подкорковых структур у наркозависимых нарушена практически полностью, за исключением хвостатого ядра, таламуса и предклинья слева, что не совпадало с ранее полученными функциональными данными (фМРТ), где отмечалось снижение активности предклинья [11].

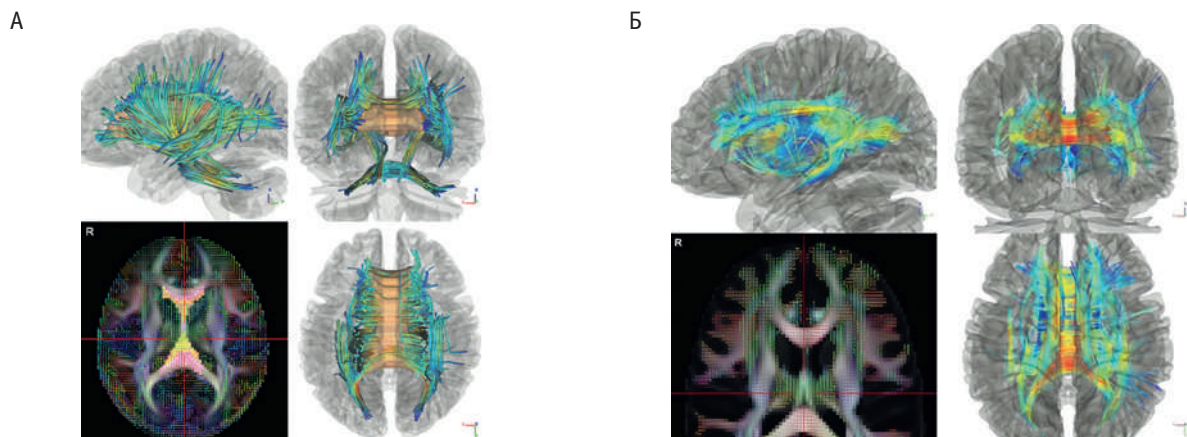
Достаточно информативными были трактографические данные и у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. В частности, наблюдалось отчетливое смещение коннективности в сторону подкорковых структур. При этом со стороны левого гиппокампа отмечено повышение связности с другими субкортикальными структурами (бледные шары, миндалина, хвостатые ядра и др.), образующими единый патологический конгломерат. Со стороны медиальной орбитофронтальной коры, напротив, связь утрачивалась.

В отличие от состояния у здоровых людей миндалина при данной патологии образовывала коннективность с обоими гиппокампами (появление «новой связности»), достигая своеобразного патологического объединения хранилища эмоциональной памяти и тревоги у больных алкоголизмом. Возможно, такое патологическое объединение в определенной степени может объяснять коморбидность алкоголизма с тревожными и депрессивными расстройствами, когда нередко алкоголь используется больным в качестве своеобразного анксиолитика [12], при этом алкогольная зависимость носит вторичный характер.

Согласно литературным данным, при недостаточности контролирующей функции поясной извилины развивается патологическое возбуждение подкорковых структур,

Рис. 10. Снижение коэффициента общей фракционной анизотропии (GFA) в поясной извилине и мозжечке при наркомании (А) и его повышение при алкоголизме (Б),  $p < 0,05$

Fig 10. Reduced global fractional anisotropy (GFA) in the cingulate gyrus and cerebellum in drug-dependent patients (А) and increased GFA in patients with alcohol dependence (Б) ( $p < 0.05$ )



во многом обуславливающее зависимое поведение [13]. Уменьшение GFA в кортико-таламическом пучке, вероятно, связано со снижением контролирующего влияния коры на эмоциогенные структуры.


При анализе сетевых характеристик нами найдены изменения по параметрам плотности, коэффициентам ассортативности и кластеризации, транзитивности, длине путей, локальной и глобальной эффективности (по сравнению с нормой), что свидетельствует о патологическом разобщении в нейросети и ее деградации у больных с СЗО. Значительное снижение этих показателей также говорит о дегенерации сети на микроструктурном уровне у наркозависимых (вероятно, под прямым токсическим воздействием наркотических препаратов или по механизмам нейропластичности).

У пациентов с СЗА сетевые характеристики по параметрам плотности, кластеризации, глобальной и локальной эффективности были значительно выше нормы, что остается пока недостаточно ясным и требует дальнейших исследований. Возможно, повышение этих показателей происходит за счет так называемого патологического конгломерата подкорковых структур ГМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная с применением трактографии картина нарушения коннективности в белом веществе может служить определенным предиктором алкогольной и наркотической зависимости. Данный факт в перспективе возможно использовать и для прогноза риска возникновения аддиктивных расстройств.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Труфанов Г.Е., Шамрей В.К., Одинак М.М., Фокин В.А., Абриталин Е.Ю., Литвинцев Б.С. и др. Использование современных методик нейровизуализации в диагностике аддиктивных расстройств. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013; 4(44): 61–6. [Trufanov G.E., Shamrey V.K., Odinak M.M., Fokin V.A., Abritalin E.Yu., Litvintsev B.S. et al. Usage of modern techniques of neuroimaging in diagnostics of addictive disorders. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2013; 4(44): 61–6. (in Russian)]
2. Шамрей В.К., Марченко А.А., Курасов Е.С., Лобачев А.В., Тарумов Д.А., Баурова Н.Н. Перспективы объективного мониторинга и прогноза психического здоровья военнослужащих. Доктор.Ру. 2018; 1(145): 27–33. [Shamrey V.K., Marchenko A.A., Kurasov E.S., Lobachev A.V., Tarumov D.A., Baurova N.N. Perspectives of objective monitoring and forecasting of mental health of military men. Doctor.Ru. 2018; 1(145): 27–33. (in Russian)]
3. Вальтер Х. Функциональная визуализация в психиатрии и психотерапии М.; 2010. 432 с. [Walter H. Functional visualization in psychiatry and psychotherapy. M.; 2010. 432 p. (in Russian)]
4. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Реорганизация сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9(2): 4–9. [Seliverstova E.V., Seliverstov Yu.A., Kononov R.N., Krotchenkova M.V., Illarioshkin S.N. Reorganization of the brain's default mode network in patients with Parkinson's disease: resting-state fMRI-based analysis of individual components. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2015; 9(2): 4–9. (in Russian)]
5. Железняк И.С. и др. Специальные методы нейровизуализации в психиатрической практике. СПб.: Издательство ВМедА; 2016. 64 с. [Zheleznyak I.S. et al. Specific methods of neurovisualization in psychiatric practice. SPb.: VMedA Publishing House; 2016. 64 p. (in Russian)]
6. Bush G., Vogt B.A., Holmes J., Dale A.M., Greve D., Jenike M.A. et al. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America. 2002; 99(1): 523–8. DOI: 10.1073/pnas.012470999
7. Denier N., Schmidt A., Gerber H., Vogel M., Huber C.G., Lang U.E. et al. Abnormal functional integration of thalamic low frequency oscillation in the BOLD signal after acute heroin treatment. Hum. Brain Mapp. 2015; 36(12): 5287–300. DOI: 10.1002/hbm.23011
8. Peters S.K., Dunlop K., Downar J. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the salience network: a central pathway in psychiatric disease and treatment. Front. Syst. Neurosci. 2016; 10(12): 104. DOI: 10.3389/fnsys.2016.00104
9. Тарумов Д.А., Литвинцев Б.С., Манчук А.А. Нейровизуализационная диагностика синдрома зависимости от опиоидов. Вопросы наркологии. 2017; 8(156): 154–5. [Tarumov D.A., Litvintsev B.S., Manchuk A.A. Neuroimaging diagnosis of opioid dependence syndrome. Journal of Addiction Problems. 2017; 8(156): 154–5. (in Russian)]
10. Purves D., LaBar K.S., Platt M.L., Woldorff M., Cabeza R., Huettel S.A. Principles of cognitive neuroscience. Sinauer Associates; 2013. 601 p.
11. Шамрей В.К., Одинак М.М., Труфанов Г.Е., Абриталин Е.Ю., Литвинцев Б.С., Гончаренко А.Ю. и др. Нейровизуализационная диагностика депрессивных и аддиктивных расстройств. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2016; 1(12): 30–40. [Shamrey V.K., Odinak M.M., Trufanov G.E., Abritalin E.Yu., Litvintsev B.S., Goncharenko A.Yu. et al. Neuroimaging diagnosis of depressive and addictive disorders. Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology. 2016; 1(12): 30–40. (in Russian)]
12. Хритинин Д.Ф., Некрасов М.А. Медико-социальная характеристика внебольничного контингента психически больных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 3(116): 63–7. [Khritinin D.F., Nekrasov M.A. Comparative medical/social characteristics of psychiatric outpatients. S.S. Korsakov Journal of Neurology And Psychiatry. 2016; 3(116): 63–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20161163163-67
13. Шамрей В.К., Железняк И.С., Тарумов Д.А., Абриталин Е.Ю., Литвинцев Б.С., Якуша Д.Н. и др. Нейровизуализация в диагностике депрессивных и аддиктивных расстройств. Психиатрия. 2017; 3(75): 31–8. [Shamrey V.K., Zheleznyak I.S., Tarumov D.A., Abritalin E.Yu., Litvintsev B.S., Yakusha D.N. et al. Neurovisualization in the diagnosis of depressive and addictive disorders. Psychiatry. 2017; 3(75): 31–8. (in Russian)] 

Поступила / Received: 06.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.03.2020

# Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизоаффективным психозом: связь с вирусами группы герпеса

В.А. Орлова<sup>1</sup>, И.И. Михайлова<sup>1</sup>, В.Л. Минутко<sup>2</sup>, А.В. Симонова<sup>3</sup>, Е.А. Погодина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> Клиника ООО «Психическое здоровье»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** — выявление специфических иммунных изменений, отражающих состояние микроструктур нервной ткани при шизоаффективном психозе, и установление их возможной связи с герпетической инфекцией.

**Дизайн:** аналитическое контролируемое исследование.

**Материалы и методы.** Были обследованы 56 пациентов с шизоаффективным психозом (F-25 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) в состоянии обострения и 100 психически здоровых лиц контрольной группы.

Для определения сывороточного содержания нейротропных аутоантител (ауто-АТ) класса IgG использовался метод «ЭЛИ-Н-Комплекс-12» на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Уровни IgM и IgG к герпес-вирусам в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА.

**Результаты.** Показаны аномалии профилей ауто-АТ (преимущественно к основному белку миелина, белкам S-100 и NF-200, глиальному фибриллярному кислому белку), отражающие деструктивные и воспалительные процессы в тканях нервной системы. Выявленные корреляции большинства изученных параметров с содержанием сывороточных АТ к вирусам группы герпеса (к вирусу простого герпеса 1-го, 2-го и 6-го типов, вирусу Эпштейна — Барр, цитомегаловирусу) предполагают связь отмеченных процессов с герпетической инфекцией.

**Заключение.** Установленные иммунные аномалии являются вторичным явлением при развитии инфекционно-воспалительных процессов, сопряженных с вирусами рассматриваемой группы. В свою очередь, эти процессы выступают в качестве триггера стойких аутодеструктивных реакций в нервной ткани.

**Ключевые слова:** шизоаффективный психоз, глиальный фибриллярный кислый белок, основной белок миелина, белок NF-200, белок S-100, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, аутоантитела.

**Вклад авторов:** Орлова В.А. — диагностическая верификация случаев, разработка дизайна исследования, интерпретация данных статистического анализа, написание текста статьи, утверждение рукописи к публикации; Михайлова И.И. — клинический анализ случаев, статистическая обработка материала и интерпретация данных, написание текста рукописи; Минутко В.Л. — отбор, обследование пациентов, интерпретация данных статистического анализа; Симонова А.В. — анализ иммунологических данных; Погодина Е.А. — скрининг материала, участие в сборе публикаций по теме исследования.

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

**Для цитирования:** Орлова В.А., Михайлова И.И., Минутко В.Л., Симонова А.В., Погодина Е.А. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизоаффективным психозом: связь с вирусами группы герпеса. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 43–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-43-49

## Abnormal Serum Levels of Autoantibodies to Neural Tissue Antigens in Patients with Schizoaffective Psychosis: Relationship with Herpes Viruses

V.A. Orlova<sup>1</sup>, I.I. Mikhailova<sup>1</sup>, V.L. Minutko<sup>2</sup>, A.V. Simonova<sup>3</sup>, E.A. Pogodina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Psychiatric Research Institute, a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology (a Federal Government-funded Institution) Russian Federation Ministry of Health; 3 Poteshnaya St., Bldg. 10, Moscow, Russian Federation 107076

<sup>2</sup> 000 Mental Health Clinic; 1 Stroginsky Blvd., Moscow, Russian Federation 123592

<sup>3</sup> M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (a Government-funded Healthcare Institution); 61/2 Shchepkin St., Moscow, Russian Federation 129110

## ABSTRACT

**Study Objective:** To detect specific immune changes reflecting the condition of neural microstructures in patients with schizoaffective psychosis and determine their possible relationship with herpes infection.

**Study Design:** This was an analytical controlled study.

Орлова Вера Александровна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, корп. 10. E-mail: vorlova@yandex.ru (Окончание на с. 44.)



Оригинальная  
статья



Original  
Paper



**Materials and Methods:** Fifty-six patients with acute schizoaffective psychosis (International Classification of Diseases 10 code F25) and 100 mentally healthy subjects from a control group were examined in the study.

Serum levels of IgG neural-specific autoantibodies (autoAB) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, ELI-N-Complex-12 panel). Serum levels of IgM and IgG antibodies to herpes viruses were measured by ELISA.

**Study Results:** The study revealed abnormal levels of autoAB, primarily to myelin basic protein, S-100 and NF-200 proteins, and glial fibrillary acidic protein, indicating destructive and inflammatory processes in neural tissues. Correlations between most of the study parameters and serum levels of anti-herpes AB (AB to herpes simplex virus types 1, 2, and 6, Epstein–Barr virus, and cytomegalovirus) suggest a relationship between the above-mentioned processes and herpes infection.

**Conclusion:** These immune abnormalities are secondary changes in patients with infectious inflammation caused by herpes viruses. These inflammatory processes, in turn, act as a trigger for persistent autodestructive responses in neural tissue.

**Keywords:** schizoaffective psychosis, glial fibrillary acidic protein, myelin basic protein, NF-200 protein, S-100 protein, herpes simplex virus, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, autoantibodies.

**Contributions:** Orlova, V.A. — verified diagnoses; was responsible for study design and interpretation of statistical data; contributed to writing the article; approved the final version submitted for publication; Mikhailova, I.I. — contributed to clinical analysis of cases; statistical analysis; data interpretation; writing the article; Minutko, V.L. — was responsible for selection and examination of patients; contributed to interpretation of statistical analysis data; Simonova, A.V. — analyzed immunological data; Pogodina, E.A. — assisted with screening of materials; participated in collection of relevant publications.

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

**For citation:** Orlova V.A., Mikhailova I.I., Minutko V.L., Simonova A.V., Pogodina E.A. Abnormal Serum Levels of Autoantibodies to Neural Tissue Antigens in Patients with Schizoaffective Psychosis: Relationship with Herpes Viruses. *Doctor.Ru.* 2020; 19(4): 43–49. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-43-49

## ВВЕДЕНИЕ

Хотя иммунный компонент патогенеза психических заболеваний эндогенного круга (шизофрении, шизоаффективного психоза) установлен, роль и участие иммунных механизмов в развитии заболеваний остаются недостаточно ясными. Дальнейшее расширение наших знаний возможно в связи с появлением новых технологий, позволяющих более дифференцированно выявлять иммунометаболические аномалии, свойственные различным, в том числе психическим, болезням. К таким технологиям относятся методы ИФА «ЭЛИ-Тест» (разработчик — медицинский исследовательский центр «Иммункулус»).

Эти технологии базируются на относительно новых взглядах на роль иммунной системы, которая заключается в поддержании постоянства молекулярного состава организма и гомеостатической регуляции самых разных молекулярно-клеточных процессов в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды.

Рассматриваемые сложные функции иммунной системы обеспечиваются всепроникающей мультикомпонентной системой естественных аутоантител (ауто-АТ), живо откликающейся количественными изменениями на различные функционально-метаболические перестройки в обособленных популяциях клеток, органах и организме в целом [1]. Множество естественных ауто-АТ, специфичных для самых разных аутоантигенов, постоянно синтезируются и присутствуют в сыворотке крови и иных биологических средах каждого здорового человека. Совокупность ауто-АТ, направленных к различным мембранным, цитоплазматическим и ядерным антигенам клеток организма и межклеточного матрикса, а также секреторным продуктам клеток, формирует динамический «иммунологический гомункулус», или «иммункулус» [1].

Иммункулус организован по голографическому принципу, где каждая часть целого отражает это целое. Поэтому содержание ауто-АТ одной и той же антигенной специфичности у индивида практически одинаково в разных участках кровотока. По изменениям в содержании ауто-АТ определенной органоспецифичности оказывается возможным получать информацию о состоянии популяций специализированных клеток разной анатомической локализации, о повреждениях различных органов, об изменениях экспрессии/продукции/секреции определенных рецепторов, биорегуляторов, дифференцировочных антигенов и т. д., причем диагностическое и/или прогностическое значение заключения, основанного на одновременном определении уровней ауто-АТ разной специфичности, существенно повышается.

Это диктует необходимость давать мультикомпонентную оценку содержания ауто-АТ, что позволяет проводить системный анализ для уточнения роли и участия патоиммунных механизмов в развитии психических заболеваний. Ранее такой анализ (на основании «ЭЛИ-Нейро-Теста» из 12 ауто-АТ) был нами проведен у больных шизофренией и позволил выявить множественные аномалии уровней ауто-АТ к антигенам нервной ткани при этом заболевании [2].

Так, у больных шизофренией найдены аномалии профилей ауто-АТ к глиальному фибриллярному кислом белку (glial fibrillary acidic protein, GFAP), основному белку миелина (myelin basic protein, MBP), специфическому белку аксонов NF-200, отражающие деструктивные и воспалительные процессы в тканях нервной системы [2].

Аналогичный анализ является актуальным в исследованиях природы шизоаффективного психоза. Кроме того, для понимания основ этиопатогенеза данных заболеваний необходимо установление причины выявленных аномалий.

Михайлова Ирина Иосифовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, кор. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 9801-3509. E-mail: iim@bk.ru  
Минутко Виталий Леонидович — д. м. н., профессор, руководитель клиники ООО «Психическое здоровье». 123592, Россия, г. Москва, Строгинский бульвар, д. 1. E-mail: vminutko@gmail.com

Симонова Альбина Валерьевна — д. м. н., профессор, врач-аллерголог, иммунолог ГБУЗ «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского». 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 6227-8054. E-mail: medlabnews@mail.ru

Погодина Екатерина Анатольевна — научный сотрудник клиники ООО «Психическое здоровье». 123592, Россия, г. Москва, Строгинский бульвар, д. 1. E-mail: e.a.pogodina@yandex.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 43.)

В связи с накопленными в настоящее время данными о значимости вирусов группы герпеса в патогенезе эндогенных психозов [3–6] целесообразно изучение их сопряженности с иммунометаболическими аномалиями, в частности при шизоаффективном психозе.

**Цель исследования** — мультипараметрическая оценка иммунохимических аномалий (отклонений содержания ауто-АТ), отражающих состояние микроструктур нервной системы, при шизоаффективном психозе и установление их возможной связи с герпетической инфекцией.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Были обследованы 56 больных (24 мужчины, 32 женщины) шизоаффективным психозом (F-25 по МКБ-10, шизоаффективная приступообразная шизофрения по отечественной классификации), проходивших стационарное лечение по поводу острых психотических состояний в клинике «Психическое здоровье» (руководитель — профессор В.Л. Минутко, г. Москва) в 2018–2019 гг. Ведущими синдромами были аффективно-параноидный (n = 42, 75%) и аффективно-бредовой (n = 14, 25%). Аффект у 37 (66,1%) пациентов был сме-

шанным, у 15 (26,8%) — депрессивным и у 4 (7,1%) — маниакальным. Возраст больных варьировал от 17 до 50 лет (в среднем 29,4 ± 8,6 года). Средняя продолжительность болезни с момента манифестных проявлений составляла 5,1 ± 4,8 года.

В контрольную группу вошли 100 психически здоровых людей (43 мужчины и 57 женщин), проходивших профилактическое обследование в МИЦ «Иммункулус». Их средний возраст — 32,9 ± 9 лет (p > 0,05 при сравнении с основной группой).

Иммунохимическое обследование проводили при поступлении больных в стационар — до начала лечения. Профили иммунореактивности естественных регуляторных ауто-АТ, наиболее информативно отражающих количественные изменения (содержание) их отдельных вариантов [1], оценивали в сыворотке крови с помощью тест-наборов «ЭЛИ-Н-Комплекс-12» (МИЦ «Иммункулус», г. Москва) согласно инструкции производителя. При этом с помощью твердофазного ИФА определяли изменения содержания ауто-АТ класса G, взаимодействующих с антигенами микроструктур нервной ткани, а также отражающих общую реактивность иммунной системы (всего 12 ауто-АТ — см. таблицу).

Таблица / Table

**Частота выявления аномальных показателей сывороточных аутоантител (ауто-АТ) у обследованных больных шизоаффективным психозом и в контрольной группе здоровых лиц, n (%)**

**Frequency of detection of abnormal serum levels of autoantibodies (autoAB) in patients with schizoaffective psychosis and healthy subjects in the control group, n (%)**

Ауто-АТ (число участников основной группы, у которых были определены) / AutoAB (number of persons in main group who were tested)	Основная группа / Main group (n = 56)		Контрольная группа / Control group (n = 100)		Двусторонний критерий Фишера для числа случаев выше нормы / Two-sided Fisher test for number of cases above normal	Двусторонний критерий Фишера для числа случаев ниже нормы / Two-sided Fisher test for number of cases below normal
	число случаев выше нормы / number of cases above normal	число случаев ниже нормы / number of cases below normal	число случаев выше нормы / number of cases above normal	число случаев ниже нормы / number of cases below normal		
АТ к NF-200 / AB to NF200 (n = 51)	8 (15,7)	0	2 (2)	1 (1)	0,003	1,000
АТ к GFAP / AB to GFAP (n = 56)	8 (14,3)	2 (3,5)	3 (3)	0	0,017	0,127
АТ к S100 / AB to S100 (n = 55)	12 (21,8)	2 (3,6)	3 (3)	2 (2)	0,000	0,616
АТ к MBP / AB to MBP (n = 55)	15 (27,3)	0	0	0	0,000	1,000
АТ к вольтаж-зависимому Са-каналу / AB to voltage-gated Ca channels (n = 52)	6 (11,5)	2 (3,9)	3 (3)	1 (1)	0,063	0,269
АТ к Н-холинорецепторам / AB to nicotinic acetylcholine receptors (n = 52)	5 (9,6)	1 (1,9)	3 (3)	2 (2)	0,123	1,000
АТ к глутаматным рецепторам / AB to glutamate receptors (n = 51)	1 (2,0)	0	2 (2)	0	1,000	1,000
АТ к ГАМК-рецепторам / AB to GABA receptors (n = 51)	12 (23,5)	1 (2,0)	1 (1)	0	0,000	0,338
АТ к дофаминовым рецепторам / AB to dopamine receptors (n = 51)	6 (11,8)	1 (2,0)	2 (2)	0	0,018	0,338
АТ к серотониновым рецепторам / AB to serotonin receptors (n = 51)	6 (11,8)	0	2 (2)	1 (1)	0,018	1,000
АТ к ДНК / Anti-DNA AB (n = 17)	2 (11,8)	2 (11,8)	2 (2)	0	0,100	0,020
АТ к β <sub>2</sub> -гликопротеину / AB to β <sub>2</sub> -glycoprotein (n = 17)	2 (11,8)	1 (5,9)	2 (2)	0	0,100	0,145

В зависимости от амплитуды пиков индивидуальных ауто-АТ разной антигенной специфичности их иммунореактивность оценивали как нормальную при амплитуде пика, не выходящей за физиологически допустимый разброс (у здоровых лиц уровни АТ колеблются от -20 до +10 относительных единиц, отн. ед.), сниженную (менее -20 отн. ед.) или повышенную (более +10 отн. ед.). Следует заметить, что с помощью технологии «ЭЛИ-Тест» не проводится оценка абсолютного содержания ауто-АТ в сыворотке крови обследуемого. Результаты «ЭЛИ-тестов» демонстрируют более информативные нарушения, такие как соотношение ауто-АТ, определяемое у пациента по отношению к нормальным показателям (относительное содержание ауто-АТ).

Уровни IgM и IgG к герпес-вирусам: вирусу простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), ВПГ-2, ВПГ-6, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна — Барр (ЭБВ) — в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, США). Для статистической обработки использованы вычисления двустороннего (точного) критерия Фишера и коэффициента ранговой корреляции Спирмена при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аномалии профилей сывороточной иммунореактивности, обусловленные исследованными ауто-АТ, обнаружены у большинства пациентов основной группы (94,6%) и только у 3% обследованных контрольной группы. Превалирующим был рост амплитуды пиков (10,6% от общего количества показателей без учета пограничных значений), реже встречалось их аномальное снижение (1,5%), что существенно отличалось от соответствующих показателей контрольной группы (2,5% и 0,7% соответственно). В данном исследовании анализируется аномальное увеличение уровней ауто-АТ (см. таблицу). Повышенные значения отражают активные патологические процессы относительно небольшой давности, аномальное же снижение пиков иммунореактивности характерно для патологических процессов большей давности и тяжести.

Как видно из таблицы, рост амплитуды пиков ауто-АТ к МВР, являющемуся специфическим белком миелиновых оболочек аксонов, выявлялся наиболее часто и только в основной группе. Рост уровней АТ к МВР может указывать на демиелинизирующие процессы в нервных волокнах [1]. Эти данные подтверждаются и обнаруженным у 15,7% больных повышением уровней ауто-АТ к специфическому белку аксонов NF-200 (против 2% лиц контрольной группы,  $p = 0,003$ ). Рост содержания ауто-АТ к МВР и NF-200 с высокой долей вероятности указывает на дегенеративные изменения в аксонах, включая их миелиновые оболочки (демиелинизацию) [1].

У 23,5% больных выявлялось повышение содержания ауто-АТ к ГАМК-рецепторам. Аналогичные аномалии обнаруживались только у 1% участников контрольной группы ( $p = 0,000$ ). Они могут указывать на изменения в ГАМКергической системе нейронов.

У 21,8% пациентов основной группы и лишь у 3% в контрольной группе ( $p = 0,000$ ) отмечалось повышение содержания ауто-АТ к белкам группы S100 — кальций-зависимым регуляторам целого ряда клеточных ролей, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов [7]. Увеличение содержания ауто-АТ к такому представителю

белков группы S100, как S-100B, по-видимому, отражает деструктивные изменения нервной ткани и ее вовлеченность в воспалительную реакцию, часто связанную с вирусной инфекцией (за счет сходства эпитопов белков S100 с эпитопами некоторых вирусов, например ВПЧ).

Кроме того, поскольку S100-белки во внеклеточном секторе проявляют свойства цитокинов и взаимодействуют с RAGE-рецепторами [8], которые экспрессируются в нервной системе не только нейронами, микроглией и астроцитами, но и клетками сосудистой стенки, можно предположить вовлеченность в воспалительную реакцию и сосудистой сети.

Рост уровней ауто-АТ к S-100B может свидетельствовать о патологических процессах в астроцитарной глии (их активации) [9]. Это положение подтверждается анализом уровней ауто-АТ к белку GFAP у изученных пациентов. В 14,3% случаев (против 3% в контрольной группе) отмечалось повышение уровня ауто-АТ к этому белку, что может указывать на пролиферативные процессы в астроцитарной глии (глиоз) [1], спектр проявлений которых варьирует при эндогенных психических расстройствах от обратимой активации до формирования глиального рубца [10].

Как известно, процессы активации астроцитарной глии запускаются в тканях мозга в ответ на повреждение нейронов различного, в том числе инфекционно-воспалительного, генеза. Можно также предположить, что длительное повышение содержания ауто-АТ к GFAP будет сопряжено с дистрофическими процессами в астроцитах. Увеличение концентрации ауто-АТ может свидетельствовать и о нарушении барьерной функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [11].

Остальные отклонения в уровнях ауто-АТ встречались реже. Так, рост содержания ауто-АТ к дофаминовым, серотониновым и Н-холинорецепторам наблюдался у 11,8%, 11,8% и 9,6% пациентов основной группы соответственно (в контрольной группе — у 2%, 2% и 3% участников соответственно). Отмеченные аномалии могут говорить об изменениях в соответствующих системах нейронов.

Повышение уровня ауто-АТ к вольтаж-зависимому кальциевому каналу (VGCC) (идентифицирован в мембране нейронов, эндокринных и мышечных клеток) установлено у 11,5% больных основной и у 3% лиц контрольной группы. Аномалии содержания ауто-АТ к антигенам VGCC могут указывать на широкий спектр расстройств с нарушениями водно-электролитного баланса и энергетического метаболизма нейронов, на изменение соотношений между возбуждающими и тормозными процессами в нервной системе, на нарушение функций межнейронных и нервно-мышечных контактов [12] и эндокринный дисбаланс [13], а также на вовлечение в патологические процессы спинного мозга и мозжечка [14].

Увеличение уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК и  $\beta_2$ -гликопротеину в основной группе, возможно, говорит о взаимосвязи описанных изменений в нервной системе этих пациентов с неспецифической иммунной активацией (системным воспалением, включая воспаление в сосудистой сети). Чаще всего такие отклонения в содержании ауто-АТ бывают обусловлены активно реплицирующимися внутриклеточными инфектами (обычно вирусными) [1].

Рост уровней ауто-АТ к  $\beta_2$ -гликопротеину может отражать интенсификацию их взаимодействия с белково-фосфолипидными комплексами клеточных мембран, а также процессы, связанные с возможным повреждением эндотелия сосудистых стенок (васкулопатия) и повышением



свертываемости крови (антифосфолипидный синдром) [1]. Указанные процессы у пациентов с повышенным содержанием ауто-АТ к  $\beta_2$ -гликопротеину, таким образом, могут иметь распространенный характер. Есть вероятность, что увеличение уровней ауто-АТ к  $\beta_2$ -гликопротеину индуцировано инфекционным процессом [1].

Следует отметить, что, помимо пациентов с повышенным содержанием ауто-АТ к  $\beta_2$ -гликопротеину, с той же частотой (11,8%) выявлялись больные с пограничными (между нормальным и повышенным) уровнями.

Показатели специфического (противогерпетического) иммунитета исследованы у 25 из 56 больных. Рост содержания тех или иных противогерпетических АТ отмечался во всех случаях. Наиболее часто встречалось повышение уровня IgG к ВПГ-1 (84% случаев), IgG к капсидному (86,7%) и ядерному (71,4%) антигенам ЭБВ, IgG к ЦМВ (54,2%). Повышение уровня IgG к тому или иному вирусу в настоящее время рассматривается как признак присутствия вируса в организме [15], в связи с чем полученные результаты говорят об инфицированности больных герпесом.

Как показали результаты корреляционного анализа, содержание ауто-АТ к MBP коррелирует с уровнем IgM к ЦМВ ( $r = 0,34$ ) и IgG к капсидному антигену ЭБВ ( $r = 0,55$ ), ауто-АТ к NF-200 — с содержанием IgM к ВПГ-1 ( $r = -0,33$ ) и к ЭБВ ( $r = -0,68$ ), ауто-АТ к GFAP — с содержанием IgM к ВПГ-2 ( $r = -0,31$ ). Уровни ауто-АТ к дофаминовым рецепторам коррелировали с содержанием IgG к капсидному ( $r = -0,6$ ) и к ядерному антигену ЭБВ ( $r = -0,49$ ), ауто-АТ к глутаматным рецепторам — с содержанием IgM к ЭБВ ( $r = -0,5$ ) и IgG к ВПГ-6 ( $r = -0,51$ ) ( $p < 0,05$  для всех корреляций).

Таким образом, проведенное исследование выявило у обследованных больных шизоаффективным психозом аномалии профилей ауто-АТ (преимущественно повышение уровней), которые могут отражать деструктивные и воспалительные процессы в тканях центральной и периферической нервной системы (MBP, S-100, NF-200, GFAP), а также нарушение проницаемости ГЭБ.

Деструктивные процессы в нервной системе обнаруживались у больных эндогенными психическими заболеваниями (шизофренией) ранее и с помощью других методов исследования. В частности, некоторые катамнестические МРТ-исследования [16, 17] показали прогрессирующую редукцию структур мозга у таких пациентов.

Найденные иммунохимические признаки, предполагающие процессы демиелинизации у исследованных больных шизоаффективным психозом (повышение уровней ауто-АТ к MBP и NF-200), подтверждают данные посмертных патоморфологических исследований [18] о том, что поражение миелиновых оболочек нервов характерно для эндогенных психических заболеваний (шизофрении).

Полученные нами результаты становятся также важным подтверждением данных многочисленных исследований, в ходе которых при эндогенных психических заболеваниях найдены биохимические маркеры воспалительных реакций в периферической крови и спинномозговой жидкости [19–21], в мозговой ткани (посмертный материал) [22, 23]. В некоторых из них воспалительный процесс рассматривается в качестве основного патогенетического фактора [24] и ставятся вопросы о необходимости изучения его связи с микробиотой [25].

Обнаруженные патологические процессы, связанные с активацией астроцитарной глии (повышенные уровни ауто-АТ к белкам GFAP и S-100B), подтверждают соответ-

ствующие данные патоморфологов [10]. Следует отметить, что традиционно подчеркивалась ареактивность глии при эндогенных психических заболеваниях (шизофрении), и это в свое время явилось отправной точкой для квалификации структурных аномалий мозга при данном заболевании в качестве аномалий развития. Однако впоследствии были установлены изменения ультраструктуры астроцитов и экспрессии их маркеров, что свидетельствует об активном вовлечении этих клеток в патологический процесс [10].

Кроме того, патоморфологические данные говорят о том, что дисфункция астроцитов при шизофрении прогрессирует по мере увеличения длительности заболевания [26]. Высказано также предположение, что патологические процессы в астроцитах при этом заболевании связаны с иммунными изменениями, что подтверждается результатами настоящего исследования. Как известно и отмечено ранее, процессы активации астроцитарной глии запускаются в тканях мозга в ответ на повреждение нейронов различного, в том числе инфекционно-воспалительного, генеза.

Повышение уровней ауто-АТ к белку S-100 у обследованных больных, а в ряде случаев и к двуспиральной ДНК и  $\beta_2$ -гликопротеину, может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс сосудистой сети, что подтверждают сведения, полученные с использованием МР-ангиографии, морфометрических исследований на посмертном материале и в ходе биохимических исследований. Они говорят о патологии в системе мозговых коллекторов, крупных сосудов и капиллярной сети (расширениях периваскулярных пространств, периваскулярных кистах, очагах дистрофии в белом веществе мозга) [27], о повреждении эндотелия капилляров и неспецифических изменениях их ультраструктуры [23, 28] при эндогенных психозах (шизофрении).

Следует также отметить, что с учетом изменений в содержании ауто-АТ к MBP, NF-200, VGCC психиатрическая симптоматика (в частности, связанная с расстройствами мышечного тонуса) может иметь как центральный, так и периферический генез.

Как известно, аномально избыточная продукция ауто-АТ, будучи в большинстве случаев вторичным явлением, отражает первичные аномалии со стороны соответствующих антигенов (например, при развитии локальных воспалительных процессов, аномалиях экспрессии и секреции соответствующих продуктов). При этом повышенная продукция ауто-АТ направлена на активацию клиренса и утилизацию избытка таких продуктов и является саногенной.

Существенно реже наблюдается первичная аутоиммунная патология, для которой характерно не обусловленное нуждами организма патогенное повышение продукции определенных ауто-АТ, выступающих инструментами иммунометаболических нарушений разной степени выраженности, вплоть до аутодеструктивных реакций [1].

Таким образом, аномалии профилей сывороточной иммунореактивности, обусловленной теми или иными ауто-АТ, чаще всего отражают избыточное поступление соответствующих антигенов в межклеточные пространства, например при патологической активации их продукции и/или избыточной гибели клеток, их продуцирующих. Имеются данные о том, что повышенные уровни ауто-АТ к антигенам тех или иных органов и систем могут быть связаны с наличием вирусного (внутриклеточного) инфекционного процесса. Так, избыток ауто-АТ к двуспиральной ДНК чаще всего обусловлен активацией процессов апоптоза, вызванной активно

реплицирующимися внутриклеточными инфектами (обычно вирусными) [1]. Патологическое увеличение продукции ауто-АТ к белкам S100 могут вызывать многие варианты вирусов папилломы (по механизмам молекулярной мимикрии).

По данным иммунологических исследований [1, 29], аутоиммунным процессам, сопровождающимся выраженной органической деструкцией, предшествуют десятилетиями протекающие инфекционно-воспалительные повреждения, часто вызываемые вирусами герпеса. Результаты проведенной работы, выявившие корреляции уровней изученных ауто-АТ с содержанием АТ к вирусам группы герпеса, могут рассматриваться как подтверждающие эти сведения.

В целом наши результаты поддерживают вирусную концепцию этиологии демиелинизирующих заболеваний, основанную на данных о наличии общих антигенных детерминант между энцефалитогенной областью МВР и некоторыми вирусами (ЭБВ, ЦМВ, ВПГ, корью, краснухой) [30].

Они также подтверждают наши прежние данные об этиопатогенетической роли герпетической инфекции при эндо-

генных психических заболеваниях (шизофрении, шизоаффективном психозе) [3–6, 27].


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аномально избыточная продукция аутоантител (ауто-АТ), выявленная у большинства изученных пациентов, представляется вторичным явлением при развитии локальных, а у некоторых пациентов (случаи с повышением уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК и  $\beta_2$ -гликопротеину) и распространенных инфекционно-воспалительных процессов, сопряженных с вирусами группы герпеса. В свою очередь, эти процессы выступают в качестве триггера стойких аутодеструктивных реакций в нервной ткани.

Вышесказанное диктует необходимость проведения тщательного соматического обследования пациентов с последующей санацией выявленных очагов инфекции и купированием воспалительных проявлений наряду с использованием комплексных подходов, направленных на коррекцию состояния сосудов, иммунных и метаболических нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поletaev A.B. Иммунология и иммунопатология. М.: МИА; 2008. 207 с. [Poletaev A.B. Immunology and immunopathology. M.: MIA; 2008. 207 p. (in Russian)]
2. Орлова В.А., Михайлова И.И., Минутко В.Л., Симонова А.В. Аномалии уровней сывороточных антител к антигенам нервной ткани у больных шизофренией: мультипараметрическая оценка. Социальная и клиническая психиатрия. 2016; 26(1): 12–20. [Orlova V.A., Mikhaylova I.I., Minutko V.L., Simonova A.V. Abnormalities of levels of serum autoantibodies to the antigens of nervous tissue microstructures in patients with schizophrenia: multiparametric immunological assessment. Social and Clinical Psychiatry. 2016; 26(1): 12–20. (in Russian)]
3. Mohagheghi M., Alikhani M.Y., Taheri M., Eftekharian M.M. Determining the IgM and IgG antibodies titer against HSV1, HSV2 and CMV in the serum of schizophrenia patients. Hum. Antibodies. 2018; 26(2): 87–93. DOI: 10.3233/HAB-170325
4. Dickerson F., Jones-Brando L., Ford G., Genovese G., Stallings C., Origoni A. et al. Schizophrenia is associated with an aberrant immune response to Epstein — Barr virus. Schizophr. Bull. 2019; 45(5): 1112–19. DOI: 10.1093/schbul/sby164
5. Tanaka T., Matsuda T., Hayes L.N., Yang S., Rodriguez K., Severance E.G. et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. Neurosci Res. 2017; 115: 59–63. DOI: 10.1016/j.neures.2016.11.002
6. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Симонова А.В., Погодина Е.А. Приступообразная параноидная шизофрения как инфекционный процесс (мультидисциплинарное исследование). Norwegian Journal Development of the International Science. 2019; 37: 31–5. [Mikhaylova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L., Simonova A.V., Pogodina E.A. Episodic paranoid schizophrenia as an infectious process (multidisciplinary investigation). Norwegian Journal Development of the International Science. 2019; 37: 31–5. (in Russian)]
7. Поletaev A.B., Шерстнев В.В. Белки группы S100: обзор функциональных свойств. Успехи современной биологии. 1987; 10(1): 124–32. [Poletaev A.B., Sherstnev V.V. S100 proteins: overview of functional properties. Advances in Contemporary Biology. 1987; 10(1): 124–32. (in Russian)]
8. Arumugam T., Simeone D.M., Schmidt A.M., Logsdon C.D. S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation end products (RAGE). J. Biol. Chem. 2004; 279(7): 5059–65. DOI: 10.1074/jbc.M310124200
9. Sheng J.G., Mrak R.E., Griffin W.S.T. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 $\alpha$ + microglia and S100 $\beta$ + astrocytes with neurofibrillary tangle stage. J. Neuropath. Exp. Neurol. 1997; 56(3): 285–90.
10. Коломеец Н.С., Уранова Н.А. Современные представления о реактивности астроцитов при шизофрении. Журнал невро-
11. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией. Вестник РАМН. 2014; 5–6: 111–5. [Rasulova Kh.A., Azizova R.B. Natural neurotropic autoantibodies in blood serum of epilepsy patients. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5–6: 111–5. (in Russian)]
12. Биология человека. Кальциевые каналы потенциал-управляемые: введение. [Human biology. Voltage operated channel: introduction (in Russian)]. URL: [http://humbio.ru/humbio/cell\\_sign3/000095c1.htm#0002c991.htm](http://humbio.ru/humbio/cell_sign3/000095c1.htm#0002c991.htm) (дата обращения — 05.02.2020).
13. Yu J., Shi Y., Zhao K., Yang G., Yu L., Li Y. et al. Enhanced expression of  $\beta$  cell CaV3.1 channels impairs insulin release and glucose homeostasis. PNAS. 2020; 117(1): 448–53. DOI: 10.1073/pnas.1908691117
14. Greenberg D.A. Calcium channels and neuromuscular disease. Ann. Neurol. 1994; 35(2): 131–2. DOI: 10.1002/ana.410350203
15. Зуев В.А. Многоликий вирус: тайны медленных инфекций. М.; 2020. 370 с. [Zuev V.A. The many faces of the virus: the secrets of latent infections. M.; 2020. 370 p. (in Russian)]
16. van Haren N.E.M., Kahn R.S. Progressive brain tissue loss in schizophrenia. Schizophr. Res. 2016; 173(3): 121–3. DOI: 10.1016/j.schres.2016.03.023
17. Dietsche B., Kircher T., Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: a selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. SAGE J. 2017; 51(5): 500–8. DOI: 10.1177/0004867417699473
18. Уранова Н.А., Коломеец Н.С., Вихрева О.В., Зимина И.С., Рахманова В.И., Орловская Д.Д. Ультраструктурная патология миелиновых волокон в головном мозге при непрерывно текущей и приступообразной шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(2): 104–9. [Uranova N.A., Kolomeets N.S., Vikhrev O.V., Zimina I.S., Rahmanova V.I., Orlovskaya D.D. Ultrastructural changes of myelinated fibers in the brain in continuous and attack-like paranoid schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117(2): 104–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201711721104-109
19. Lee E.E., Hong S., Martin A.S., Eyler L.T., Jeste D.V. Inflammation in schizophrenia: cytokine levels and their relationships to demographic and clinical variables. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2017; 25(1): 50–61. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.09.009
20. Orlovskaya-Waast S., Köhler-Forsberg O., Brix S.W., Nordentoft M., Kondziella D., Krogh J. et al. Cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders: a systematic review and meta-analysis. Mol. Psychiatry. 2019; 24(6): 869–87. DOI: 10.1038/s41380-018-0220-4

21. Upthegrove R., Khandaker G.M. Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2020; 44: 49–66. DOI: 10.1007/7854\_2018\_88
22. Trépanier M.O., Hopperton K.E., Mizrahi R., Mechawar N., Bazinet R.P. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol. Psychiatry.* 2016; 21(8): 1009–26. DOI: 10.1038/mp.2016.90
23. Cai H.Q., Catts V.S., Webster M.J., Galletly Ch., Liu D., O'Donnell M. et al. Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation. *Mol. Psychiatry.* 2018. DOI: 10.1038/s41380-018-0235-x
24. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr. Bull.* 2018; 44(5): 973–82. DOI: 10.1093/schbul/sby024
25. Bauer M.E., Teixeira A.L. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2019; 1437(1): 57–67. DOI: 10.1111/nyas.13712
26. Kolomeets N.S., Uranova N.A. Ultrastructural abnormalities of astrocytes in the hippocampus in schizophrenia and duration of illness: a postmortem morphometric study. *World J. Biol. Psychiatry.* 2010; 11(Pt.2): 282–92. DOI: 10.1080/1562297090280124
27. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Березовская Т.П., Шавладзе Н.З., Малышева И.Н. и др. Клинико-иммунологические корреляции у больных неблагоприятно протекающей приступообразной шизофренией и их сопряженность с МРТ-признаками аномалий головного мозга. В кн.: Инфекционная гипотеза шизофрении. Новые данные традиционных и инновационных исследований. Beau-Bassin: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2018: 118–46. [Mikhaylova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L., Berezovskaya T.P., Shavlazde N.Z., Malysheva I.N. et al. Clinical and immunological correlations in patients with unfavorable paroxysmal schizophrenia and their Association with MRI-signs of brain abnormalities. In: Infectious hypothesis of schizophrenia. New data of traditional and innovative investigations. Beau-Bassin: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2018: 118–46. (in Russian)]
28. Uranova N.A., Zimina I.S., Vikhrev O.V., Krukov N.O., Rachmanova V.I., Orlovskaya D.D. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry.* 2010; 11(3): 567–78. DOI: 10.3109/15622970903414188
29. Симонова А.В., Лебедева И.С. Инновационные методы диагностики и лечения состояний вторичного иммунодефицита. *Лечащий врач.* 2012; 4: 16–19. [Simonova A.V., Lebedeva I.S. Innovative methods of diagnosis and treatment of secondary immunodeficiency. *Lechaschi Vrach.* 2012; 4: 16–19. (in Russian)]
30. Войнов В.А. Эфферентная терапия нервных болезней. Пособие для врачей. СПб.; 2013. 26 с. [Vojnov V.A. Efferent therapy of nervous diseases. *Manual for doctors.* SPb.; 2013. 26 p. (in Russian)] 

Поступила / Received: 14.10.2019

Принята к публикации / Accepted: 30.11.2019





# Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией

А.С. Озорнин<sup>1, 2</sup>, Н.В. Говорин<sup>3</sup>, А.В. Сахаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Чита

<sup>2</sup> ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница имени В.Х. Кандинского»; Россия, г. Чита

<sup>3</sup> Государственная дума Федерального собрания Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** систематизация научных данных о влиянии адипокинов на формирование метаболического синдрома у больных шизофренией.

**Основные положения.** Лептин и адипонектин участвуют в регуляции метаболических процессов организма, поэтому изменение их концентраций имеет значение для формирования метаболических расстройств. Многочисленными исследованиями установлено, что у больных шизофренией на фоне психофармакотерапии увеличивается содержание лептина и снижается концентрация адипонектина, причем более выраженные изменения происходят при терапии антипсихотиками второго поколения (клозапином, оланзапином, кветиапином). Установлены корреляции между изменениями содержания лептина и адипонектина и некоторыми метаболическими нарушениями. При этом если лептин и адипонектин изучены глубоко и разносторонне, то роль других адипокинов в формировании компонентов метаболического синдрома при шизофрении требует дальнейшего уточнения, в том числе в условиях психофармакотерапии и с учетом генетических особенностей пациентов.

**Заключение.** Установление закономерностей изменения содержания адипокинов у больных шизофренией при нейролептической терапии с учетом их генетических особенностей позволит производить индивидуальное прогнозирование возникновения метаболического синдрома, что, несомненно, положительно отразится на их соматическом состоянии и качестве жизни.

**Ключевые слова:** адипокины, шизофрения, нейролептики, метаболический синдром.

**Вклад авторов:** Озорнин А.С. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Говорин Н.В. — утверждение тематики литературного обзора, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Сахаров А.В. — обсуждение тематики литературного обзора, проверка критически важного содержания.

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

**Для цитирования:** Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 50–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-50-54



# The Role of Adipokines in the Development of Metabolic Disorders in Schizophrenic Patients

A.S. Ozornin<sup>1, 2</sup>, N.V. Govorin<sup>3</sup>, A.V. Sakharov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 39a Gorky St., Chita, Russian Federation 672000

<sup>2</sup> V.Kh. Kandinsky Territorial Clinical Psychiatric Hospital (a State Public Healthcare Institution); 97 Amurskaya St., Chita, Russian Federation 672000

<sup>3</sup> The State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation; 1 Okhotny Ryad St., Moscow, Russian Federation 103265

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To systematize scientific data about the influence of adipokines on the development of metabolic syndrome in schizophrenic patients.

**Key Points:** Since leptin and adiponectin are involved in the regulation of metabolic processes, changes in their levels contribute to the development of metabolic disorders. Numerous studies have shown that schizophrenic patients receiving psychopharmacotherapy have elevated levels of leptin and reduced levels of adiponectin, and these changes are more significant in patients being treated with second-generation antipsychotics (clozapine, olanzapine, and quetiapine). Correlations have been found between changes in leptin and adiponectin levels and certain metabolic disorders. While leptin and adiponectin have been studied deeply and extensively, the role of other adipokines in the development of components of metabolic syndrome in schizophrenic patients requires further investigation, including studies of patients receiving psychopharmacotherapy and of the role of particular genetic profiles.

Озорнин Александр Сергеевич (**автор для переписки**) — к. м. н., заведующий отделением клиники первого психотического эпизода ГКУЗ «ККПБ им. В.Х. Кандинского»; ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 2994-2630. E-mail: aozor@yandex.ru

Говорин Николай Васильевич — д. м. н., профессор, депутат Государственной думы Федерального собрания Российской Федерации. 103265, Россия, г. Москва, ул. Охотный ряд, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2985-4320. E-mail: govorin-nik@ya.ru

Сахаров Анатолий Васильевич — д. м. н., заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 1441-4806. E-mail: sakharov-chita@yandex.ru

**Conclusion:** Identifying patterns of change in adipokine levels in schizophrenic patients receiving neuroleptic medications, while taking into account their particular genetic characteristics, will make it possible to do personalized prognoses for metabolic syndrome, which unquestionably will improve patients' physical health and quality of life.

**Keywords:** adipokines, schizophrenia, neuroleptics, metabolic syndrome.

**Contributions:** Ozornin, A.S. — reviewed relevant publications and wrote the manuscript; Govorin, N.V. — approved the scope of the review of literature; checked critically important content; approved the final version of the manuscript submitted for publication; Sakharov, A.V. — participated in discussion of the scope of the review of literature; checked critically important content.

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

**For citation:** Ozornin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V. The Role of Adipokines in the Development of Metabolic Disorders in Schizophrenic Patients. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 50–54. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-50-54

В настоящее время при описании метаболических нарушений у больных шизофренией широко используется термин «метаболический синдром», который включает четыре компонента, связанных между собой, — инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемию и АГ. Распространенность метаболического синдрома среди пациентов, страдающих шизофренией, по данным разных авторов, варьирует от 27% до 67% [1–4]. При этом метаболические нарушения обуславливают высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются ведущей причиной смерти больных шизофренией и приводят к сокращению продолжительности жизни таких пациентов по сравнению с показателем в общей популяции [5].

Зачастую появление обменных нарушений у больных шизофренией связывают с действием антипсихотиков, главным образом второго поколения [3, 5]. В то же время связь между шизофренией и диабетом была обнаружена еще в XIX веке, задолго до использования антипсихотических препаратов. В 80-х годах прошлого столетия отечественные исследователи В.М. Морковкин и А.В. Картелишев показали, что у больных шизофренией с абсолютным постоянством значительно (не менее чем в 2 раза) снижены фракция  $\alpha$ -липопротеидов (ЛП) и коэффициент  $\alpha$ -ЛП/ $\beta$ -ЛП, причем на величину показателя  $\alpha$ -ЛП не оказывали влияния фаза шизофрении (обострение или ремиссия), лечение, пол, возраст и длительность самого заболевания [6].

Позже были выявлены нарушения в содержании ЛП, жирных кислот у больных с манифестацией шизофрении до начала психофармакотерапии [7].

По современным представлениям, в формировании метаболического синдрома у больных шизофренией участвуют многие факторы — терапия антипсихотиками второго поколения, гормональные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, генетическая предрасположенность (например, наличие генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к ожирению), неправильный образ жизни [8].

Ранее считалось, что основная роль жировой ткани — запас энергии. В 80-х годах прошлого века обнаружилось, что жировая ткань участвует в обмене половых стероидов, а в 90-х годах были открыты адипокины, которые секретируются в жировой ткани и обладают различными метаболическими эффектами [9]. Именно адипокины являются связующим звеном между ожирением и другими компонентами метаболического синдрома [10], то есть жировая ткань обеспечивает поступление свободных жирных кислот и становится ключевым фактором в развитии метаболического синдрома [11]. Среди адипокинов, влияющих на развитие метаболического синдрома, наиболее хорошо изучены в настоящее время лептин и адипонектин.

## ЛЕПТИН

В 1994 году был идентифицирован гуморальный фактор, осуществляющий обратную регуляцию содержания жировых депо в организме, и назвали его белком ob. В настоящее время он широко известен как лептин [12]. Лептин в основном секретируется белой жировой тканью [12], поэтому его циркулирующие концентрации коррелируют с общим объемом жировой ткани в организме. У женщин содержание лептина в 2 раза выше, чем у мужчин. Это обусловлено влиянием половых гормонов на продукцию лептина (известно, что эстрогены стимулируют его секрецию, а андрогены подавляют) [9]. Рецепторы лептина в основном экспрессируются в дугообразном ядре гипоталамуса, легких, печени, селезенке, почках, надпочечниках и репродуктивных органах.

Лептин, воздействуя на гипоталамус, способствует снижению потребления пищи и тем самым играет важную роль в регуляции пищевого поведения. Кроме того, лептин может модулировать влияние симпатической нервной системы, что также отражается на энергетическом обмене [9]. Он оказывает глюкорегуляторное действие.

Лептин участвует в метаболизме жировой ткани, регулируя процессы липолиза и липогенеза [13]. Он ингибирует секрецию инсулина из поджелудочной железы и необходим для нормальной чувствительности организма к инсулину [13].

Изучены и другие механизмы регуляции лептином углеводного обмена: влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, скелетную мускулатуру, глюконеогенез [14]. Кроме того, лептин воздействует на репродуктивную систему, кроветворение, ангиогенез, АД, костную ткань, способствует гомеостазу лимфоидных органов и системы Т-лимфоцитов.

Установлено, что у людей с ожирением уровень лептина повышен. При этом попытки изменить уровень лептина не отражались на нарушенном пищевом поведении, что связано с формированием лептинорезистентности [15]. Механизмы этого состояния до конца не изучены. Предполагается, что лептинорезистентность связана со снижением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, изменениями рецепторов и обработки сигналов в головном мозге [16, 17]. Попытки фармакологической коррекции лептинорезистентности имели ограниченную эффективность, также наблюдались побочные эффекты в доклинических и клинических исследованиях [16].

Во многих литературных источниках указывается на изменение содержания лептина у больных шизофренией. Большинство исследователей обнаружили при шизофрении повышение уровня лептина. Так, G.M. Jow и соавт. (2006) выявили у пациентов с шизофренией рост содержания лептина и положительные корреляции между его уровнем и концентрацией холестерина, ИМТ и продолжительностью заболевания [18]. N. Çakıcı и соавт. (2019) зарегистрировали

повышение уровней лептина и инсулина у больных шизофренией по сравнению с контрольными значениями и сделали вывод о наличии инсулинорезистентности и лептинорезистентности, которые могут способствовать высокой соматической коморбидности и снижению продолжительности жизни больных шизофренией [19].

В другом исследовании при увеличении содержания лептина обнаружены положительные его корреляции с ИМТ, окружностью талии и уровнем инсулина [20]. Закономерно обсуждается вопрос, играет ли лептин определенную роль в патофизиологии шизофрении или нет [21].

Заслуживают внимания работы по изучению содержания лептина у пациентов, впервые заболевших шизофренией, до начала антипсихотической терапии. В. Arranz и соавт. (2004) установили увеличение концентрации лептина у пациентов с первым эпизодом шизофрении, причем она зависела от ИМТ и пола [22]. L. Martorell и соавт. (2019) исследовали содержание лептина в крови у больных с первым эпизодом шизофрении и у лиц, имеющих риск развития психоза. В обеих группах концентрация лептина превышала таковую у представителей группы контроля [23]. При этом, по данным R. Balótfsev и соавт. (2019), уровень лептина у больных с первым эпизодом шизофрении был ниже, чем у хронических пациентов [24].

Некоторые исследователи попытались найти связи между содержанием лептина и клиническими симптомами шизофрении. Так, Y. Takayanagi и соавт. (2013) обнаружили, что выраженность продуктивных симптомов обратно коррелировала с уровнем лептина в сыворотке крови у больных шизофренией [25]. J. Xu и соавт. (2018) выявили значимую отрицательную корреляционную связь между уровнем лептина и баллами депрессивного фактора по Шкале позитивных и негативных симптомов (The Positive and Negative Syndrome Scale) [26], а S.M. Gohar и соавт. (2019) сделали вывод, что более низкие уровни лептина связаны с высокой степенью суицидального поведения при шизофрении [27].

Многочисленные исследования доказывают, что терапия современными антипсихотическими препаратами сопровождается увеличением содержания лептина в сыворотке крови [24, 28], в то же время рост концентрации лептина различается в зависимости от используемого препарата. S. Potvin и соавт. (2015) указывают на значимое повышение уровня лептина при терапии оланзапином, клозапином, кветиапином и незначительное — при лечении галоперидолом и рисперидоном [29]. Кроме того, изменение показателей лептина зависит от исходной его концентрации и ИМТ, при этом имеется обратная зависимость: чем меньше уровень лептина и ИМТ, тем больше будет прирост содержания лептина [30].

В последнее время лептин всесторонне изучается с генетической точки зрения. Установлено, что мутации в генах лептина или его рецепторов могут привести к ожирению [31]. Изучен полиморфизм 2548A/G (rs7799039) гена лептина. Исследования на азиатской популяции показали, что этот полиморфизм обуславливает значимое увеличение массы тела у мужчин, а изучение этого полиморфизма у представителей европейской расы продемонстрировало, что генотип GG повышал риск увеличения веса у мужчин, а генотип AA — у женщин [32].

## АДИПОНЕКТИН

Адипонектин был открыт в 1995 году. К настоящему времени известно, что он способен уменьшать инсулинорезистентность за счет стимуляции фосфорилирования тирозина на рецепторе инсулина. Кроме того, он может снижать поступ-

ление свободных жирных кислот в печень, способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, а также сокращает синтез триглицеридов и ЛП очень низкой плотности [9].

Как правило, у женщин уровень адипонектина значительно выше, чем у мужчин, с пиками секреции утром и сниженной продукцией в ночное время, что связано с различной секрецией эстрогенов и андрогенов [33].

Высокий уровень адипонектина отражает адекватную чувствительность организма к инсулину. По этой причине он может являться индикатором инсулинорезистентности [34].

S. Li и соавт. (2009) провели метаанализ 13 проспективных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 14 598 человек, среди них зафиксированы 2623 случая развития СД 2 типа. Исследователи сделали вывод, что высокие уровни адипонектина ассоциировались с низким риском СД 2 типа [35]. Поэтому некоторые авторы рассматривали адипонектин с точки зрения потенциального терапевтического влияния при СД [36].

Адипонектин также является классическим противовоспалительным средством, уменьшающим воспаление в различных типах клеток через сигнальные механизмы AdipoR1 и R2. Благодаря противовоспалительным свойствам он может защищать сердечно-сосудистую систему от атеросклероза [37].

Для изучения физиологических механизмов адипонектина были проведены исследования *in vitro*. Установлено, что он способен предотвращать неблагоприятные воздействия ФНО- $\alpha$ , других цитокинов, высоких концентраций глюкозы на эндотелий, которые включают воспалительный сигнальный каскад и приводят к развитию атеросклероза [38].

Помимо этого, установлена способность адипонектина модулировать активность церамидазы, которая усиливает катаболизм церамидов — разнообразного класса липидов, которые участвуют в наступлении инсулинорезистентности, клеточной смерти, воспаления и атеросклероза [36]. Обнаружено, что адипонектин вызывает увеличение в сыворотке содержания ЛПВП, что также обуславливает протективную роль этого адипокина в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [39].

Многие исследования, проведенные в последние два десятилетия, показали, что адипонектин оказывает противоопухолевое действие на эндокринные раковые опухоли посредством двух основных механизмов. Во-первых, он может влиять на эндокринный рост опухоли, воздействуя непосредственно на раковые клетки через рецептор-опосредованные пути. Во-вторых, он может косвенно влиять на биологию рака, модулируя чувствительность к инсулину, воспаление и опухолевый ангиогенез [40].

В литературе описана обратная корреляция уровня адипонектина и критериев метаболического синдрома. У людей с избыточной массой тела уровень адипонектина ниже, чем у лиц с недостаточной массой тела, кроме того, концентрация этого гормона уменьшалась при увеличении ИМТ как у мужчин, так и у женщин. Пациенты с низким содержанием адипонектина в 9 раз чаще заболевали СД 2 типа, имели низкие уровни ЛПНП и холестерина ЛПВП и активность липопротеиновой липазы, более высокое содержание триглицеридов. При изучении изменений АД установлено, что более низкий уровень циркулирующего адипонектина наблюдался у лиц с АГ [41].

Встречаются единичные научные труды, касающиеся уровня адипонектина у пациентов с первым эпизодом шизофрении, которые ранее никогда не принимали нейролептики. X.Q. Song и соавт. (2013) обнаружили увеличение содержания адипонектина, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  у больных с первым эпизодом шизофрении. При этом авторы предположили,



что воспалительная реакция опосредована адипоцитокинами и адипонектин может играть провоспалительную роль при шизофрении [42].

Нейролептическая терапия приводит к уменьшению содержания адипонектина в плазме крови, особенно выраженные изменения зарегистрированы при терапии антипсихотиками второго поколения [43]. Даже у больных с первым эпизодом шизофрении через несколько месяцев антипсихотической терапии происходит снижение концентрации адипонектина в плазме крови [24]. Внимание заслуживают исследования по оценке уровня адипонектина у больных шизофренией, принимающих нейролептики, в зависимости от наличия или отсутствия сформированного метаболического синдрома. Оказалось, что наиболее низкие уровни адипонектина наблюдались у пациентов с метаболическим синдромом [44]. Изучение изменений концентрации адипонектина в плазме крови у больных шизофренией на фоне терапии антипсихотиками второго поколения показало, что его низкое содержание связано с использованием клозапина, оланзапина и кветиапина [45].

## ДРУГИЕ АДИПОКИНЫ

**Резистин** — это новый адипокин, найденный *in vivo* в последние годы. Он секретируется преимущественно преадипоцитами и, в меньшей степени, зрелыми адипоцитами висцеральной жировой ткани. Резистин имеет большое значение для гомеостаза глюкозы [9]. Недавние исследования показали, что резистин способствует развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа, опосредует воспалительную реакцию через различные сигнальные пути [46]. Кроме того, по мнению некоторых авторов, при СД 2 типа резистин способен стимулировать окислительный стресс, тромбосан-зависимую активацию тромбоцитов и высвобождение тромбоцитарных воспалительных белков, ключевых детерминант атеротромбоза [47]. Таким образом, резистин может принимать участие в формировании компонентов метаболического синдрома [10] и даже, по прогнозам некоторых исследователей, быть его маркером [48].

При изучении содержания резистина в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении R. Balóšev и соавт. (2019) обнаружили его повышение [24]. В другом пилотном исследовании у больных шизофренией в течение двух лет непрерывной нейролептической терапии резистин плазмы крови не изменялся, также не было установлено никакой связи между психическим состоянием и физическими параметрами у больных шизофренией [49].

К сожалению, другие публикации, касающиеся изменения содержания резистина у больных шизофренией, нами не найдены.

**Адипсин** является первым описанным адипокином. Хорошо изучена физиологическая роль адипсина как фактора комплемента D, имеющего большое значение в альтернативном пути активации комплемента. В то же время при анализе литературы нами обнаружено мало публикаций о влиянии адипсина на метаболические процессы человеческого организма, мы не нашли ни одной научной работы, касающейся роли адипсина в формировании метаболического синдрома у больных шизофренией.

При этом в моделях на животных J.S. Flier и соавт. (1987) установили, что при ожирении и диабете уменьшается содержание адипсина. Однако, по результатам исследований последних лет, при ожирении наблюдается повышение содержания адипсина в плазме крови [50], а при нарушении толерантности к глюкозе и при СД 2 типа — его снижение [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адипокины играют существенную роль в регуляции метаболических процессов организма человека. При этом одни адипокины (такие как лептин и адипонектин) изучены глубоко и разносторонне, роль других требует дальнейшего уточнения. Кроме того, несмотря на установленное большое значение некоторых адипокинов в формировании компонентов метаболического синдрома, их участие в патологических механизмах развития шизофрении еще необходимо исследовать, в том числе в условиях психофармакотерапии.

Особенно это важно с учетом двух позиций. Первое — в настоящее время при купировании острых психотических состояний у больных шизофренией и при проведении противорецидивной терапии предпочтение отдается назначению антипсихотиков второго поколения, которые, несмотря на многие преимущества, зачастую приводят к метаболическим нарушениям у больных. Второе — появление и выраженность метаболических расстройств у пациентов, получающих нейролептики, индивидуально и вариабельно, что во многом обусловлено генетической неоднородностью больных шизофренией [52].

Поэтому установление закономерностей изменения содержания адипокинов у больных шизофренией при нейролептической терапии с учетом их генетических особенностей позволит производить индивидуальное прогнозирование возникновения метаболического синдрома, что, несомненно, положительно отразится на их соматическом состоянии и качестве жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heald A., Pendlebury J., Anderson S., Narayan V., Guy M., Gibson M. et al. Lifestyle factors and the metabolic syndrome in schizophrenia: a cross-sectional study. *Ann. Gen. Psychiatry.* 2017; 16(1): 12. DOI: 10.1186/s12991-017-0134-6
2. Aly El-Gabry D.M., Abdel Aziz K., Okasha T., Azzam H., Okasha A. Antipsychotic polypharmacy and its relation to metabolic syndrome in patients with schizophrenia: an Egyptian Study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2018; 38(1): 27–33. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000815
3. Naderyan Fe'li S., Yassini Ardekani S.M., Fallahzadeh H., Dehghani A. Metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular events among schizophrenia inpatients treated with antipsychotics. *Med. J. Islam Repub. Iran.* 2019; 33: 97. DOI: 10.34171/mjiri.33.97
4. Shojaeimotlagh V., Hashiehbfaf A., Karami M., Monjazebi F., Gheshlagh R.G. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(1): 143–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.08.014
5. Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018; 20(1): 63–73.
6. Морковкин В.М., Картелишев А.В. Патохимия шизофрении. М.; 1988. 254 с. [Morkovkin V.M., Kartelishhev A.V. Pathochemistry of schizophrenia. M.; 1988. 254 p. (in Russian)]
7. Озорнин А.С., Озорнина Н.В., Говорин Н.В. Некоторые патофизиологические механизмы изменения показателей липидного спектра крови при антипсихотической терапии у больных острой шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2013; 23(1): 45–9. [Ozornin A.S., Ozornina N.V., Govorin N.V. Some pathophysiological mechanisms of lipid profile changes in patients with acute schizophrenia treated with antipsychotics. *Social and Clinical Psychiatry.* 2013; 23(1): 45–9. (in Russian)]
8. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств.* 2014; 3: 8–14. [Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskiy M.Ya., Mosolov S.N. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia (a review). *Modern Therapy of Mental Disorders.* 2014; 3: 8–14. (in Russian)]
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм. 2006; 1: 6–13. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity and Metabolism.* 2006; 1: 6–13. (in Russian)]

10. Kumari R., Kumar S., Kant R. An update on metabolic syndrome: metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(4): 2409–17. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.06.005
11. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 10–16. [Butrova S.A., Dzgoeva F.H. Visceral obesity is a key link in the metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2004; 1: 10–16. (in Russian)]
12. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505): 425–32. DOI: 10.1038/372425a0
13. Harris R.B. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842(3): 414–23. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.009
14. D'souza A.M., Neumann U.H., Glavas M.M., Kieffer T.J. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol. Metab.* 2017; 6(9): 1052–65. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.04.011
15. Crujeiras A.B., Carreira M.C., Cabia B., Andrade S., Amil M., Casanueva F.F. Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape. *Life Sci.* 2015; 140: 57–63. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.003
16. Santoro A., Mattace Raso G., Meli R. Drug targeting of leptin resistance. *Life Sci.* 2015; 140: 64–74. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.012
17. Cui H., López M., Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13(6): 338–51. DOI: 10.1038/nrendo.2016.222
18. Jow G.M., Yang T.T., Chen C.L. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J. Affect Disord.* 2006; 90(1): 21–7. DOI: 10.1016/j.jad.2005.09.015
19. Cakici N., Bot M., Lamers F., Janssen T., van der Spek P.J., de Haan L. et al. Increased serum levels of leptin and insulin in both schizophrenia and major depressive disorder: a cross-disorder proteomics analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019; 29(7): 835–46. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.05.010
20. Chen V.C., Chen C.H., Chiu Y.H., Lin T.Y., Li F.C., Lu M.L. Leptin/adiponectin ratio as a potential biomarker for metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 92: 34–40. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.021
21. Stubbs B., Wang A.K., Vancampfort D., Miller B.J. Are leptin levels increased among people with schizophrenia versus controls? A systematic review and comparative meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 63: 144–54. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.026
22. Arranz B., Rosel P., Ramirez N., Dueñas R., Fernández P., Sanchez J.M. et al. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients. *J. Clin. Psychiatry.* 2004; 65(10): 1335–42. DOI: 10.4088/jcp.v65n1007
23. Martorell L., Muntané G., Porta-López S., Moreno I., Ortega L., Montalvo I. et al. Increased levels of serum leptin in the early stages of psychosis. *J. Psychiatr. Res.* 2019; 111: 24–9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.006
24. Balóšev R., Haring L., Koido K., Leping V., Kriisa K., Zilmer M. et al. Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: a 7-month follow-up study. *Early Interv. Psychiatry.* 2019; 13(1): 101–9. DOI: 10.1111/eip.12457
25. Takayanagi Y., Cascella N.G., Santora D., Gregory P.E., Sawa A., Eaton W.W. Relationships between serum leptin level and severity of positive symptoms in schizophrenia. *Neurosci. Res.* 2013; 77(1–2): 97–101. DOI: 10.1016/j.neures.2013.07.003
26. Xu J., Jiao Y., Xing M., Lin Y., Su Y., Ding W. et al. Increased plasma leptin as a novel predictor for psychopathological depressive symptoms in chronic schizophrenia. *Gen. Psychiatr.* 2018; 31(3): e100018. DOI: 10.1136/gpsych-2018-100018
27. Gohar S.M., Dieset I., Steen N.E., Mørch R.H., Vedal T.S.J., Reponen E.J. et al. Association between leptin levels and severity of suicidal behaviour in schizophrenia spectrum disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 2019; 139(5): 464–71. DOI: 10.1111/acps.13019
28. Raggwett R.M., Hahn M., Messina G., Chieffi S., Monda M., De Luca V. Association between antipsychotic treatment and leptin levels across multiple psychiatric populations: an updated meta-analysis. *Hum. Psychopharmacol.* 2017; 32(6): e2631. DOI: 10.1002/hup.2631
29. Potvin S., Zornitsky S., Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis. *Can. J. Psychiatry.* 2015; 60(3 suppl.2): S26–34.
30. Cortés B., Bécker J., Mories Álvarez M.T., Marcos A.I., Molina V. Contribution of baseline body mass index and leptin serum level to the prediction of early weight gain with atypical antipsychotics in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014; 68(2): 127–32. DOI: 10.1111/pcn.12110
31. Wasim M., Awan F.R., Najam S.S., Khan A.R., Khan H.N. Role of leptin deficiency, inefficiency, and leptin receptors in obesity. *Biochem. Genet.* 2016; 54(5): 565–72. DOI: 10.1007/s10528-016-9751-z
32. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Ершов Е.Е., Сосина К.А. и др. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2016; 3: 67–81. [Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Ershov E.E., Sosina K.A. et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disturbances: state-of-the-art. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2016; 3: 67–81. (in Russian)]
33. Gelsomino L., Naimo G.D., Catalano S., Mauro L., Andò S. The emerging role of adiponectin in female malignancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(9): pii: E2127. DOI: 10.3390/ijms20092127
34. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 9: 90–6. [Gorobets L.N., Bulanov V.S., Vasilenko L.M., Litvinov A.V., Polyakovskaya T.P. Metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic drugs. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 9: 90–6. (in Russian)]
35. Li S., Shin H.J., Ding E.L., van Dam R.M. Levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009; 302(2): 179–88. DOI: 10.1001/jama.2009.976
36. Wang Zh.V., Scherer P.E. Adiponectin, the past two decades. *J. Mol. Cell Biol.* 2016; 8(2): 93–100. DOI: 10.1093/jmcb/mjw011
37. Fang H., Judd R.L. Adiponectin regulation and function. *Compr. Physiol.* 2018; 8(3): 1031–63. DOI: 10.1002/cphy.c170046
38. Парфенова Н.С., Тянянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. Артериальная гипертензия. 2013; 1: 84–96. [Parfenova N.S., Tanyanskiy D.A. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions. *Arterial Hypertension.* 2013; 1: 84–96. (in Russian)]
39. Christou G.A., Kiortsis D.N. Adiponectin and lipoprotein metabolism. *Obes. Rev.* 2013; 14(12): 939–49. DOI: 10.1111/obr
40. Tumminia A., Vinciguerra F., Parisi M., Graziano M., Sciacca L., Baratta R. et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: role in endocrine cancer risk. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(12): pii: E2863. DOI: 10.3390/ijms20122863
41. Frankenberg A.D.V., Reis A.F., Gerchman F. Relationships between levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Arch Endocrinol. Metab.* 2017; 61(6): 614–22. DOI: 10.1590/2359-3997000000316
42. Song X.Q., Chen X.M., Zhang W., Li X., Hei G.R., Li Y.H. et al. Study of adiponectin, IL-1β, IL-6 and TNF-α in first episode drug naïve schizophrenia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013; 93(41): 3256–60.
43. Sugai T., Suzuki Y., Fukui N., Ono S., Watanabe J., Tsuneyama N. et al. Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 32(3): 390–3. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182524393
44. Chen P.Y., Huang M.C., Chiu C.C., Liu H.C., Lu M.L., Chen C.H. Association of plasma retinol-binding protein-4, adiponectin, and high molecular weight adiponectin with metabolic adversities in patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011; 35(8): 1927–32. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.07.014
45. Bartoli F., Crocamo C., Clerici M., Carrà G. Second-generation antipsychotics and adiponectin levels in schizophrenia: a comparative meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(10): 1767–74. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.011
46. Ren Y., Zuo Z.C., Wan T.M. Resistin: it's role in insulin resistance and mechanism of action. *Sheng Li Xue Bao.* 2016; 68(1): 65–74.
47. Santilli F., Liani R., Di Fulvio P., Formoso G., Simeone P., Tripaldi R. et al. Increased circulating resistin is associated with insulin resistance, oxidative stress and platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Thromb. Haemost.* 2016; 116(6): 1089–99. DOI: 10.1160/TH16-06-0471
48. Zahary M.N., Harun N.S., Yahaya R., Nik Him N.A.S., Rohin M.A.K., Ridzwan N.H. et al. Serum adiponectin and resistin: correlation with metabolic syndrome and its associated criteria among temiar subtribe in Malaysia. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(3): 2015–19. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.048
49. Kawabe K., Ochi S., Yoshino Y., Mori Y., Onuma H., Osawa H. et al. Metabolic status and resistin in chronic schizophrenia over a 2-year period with continuous atypical antipsychotics. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2015; 5(5): 271–7. DOI: 10.1177/2045125315596697
50. Vasilenko M.A., Kirienkova E.V., Skuratovskaia D.A., Zatulokin P.A., Mironyuk N.I., Litvinova L.S. The role of production of adiponectin and leptin in the development of insulin resistance in patients with abdominal obesity. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2017; 475(1): 271–6. DOI: 10.1134/S160767291704010X
51. Zhou Q., Ge Q., Ding Y., Qu H., Wei H., Wu R. et al. Relationship between serum adiponectin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9(5): 1128–34. DOI: 10.1111/jdi.12819
52. Misiak B., Laczmannski L., Słoka N.K., Szmida E., Slezak R., Piotrowski P. et al. Genetic variation in one-carbon metabolism and changes in metabolic parameters in first-episode schizophrenia patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017; 20(3): 207–12. DOI: 10.1093/ijnp/nyw094

Поступила / Received: 04.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.02.2020

# Психосоматические соотношения у пациентов с дивертикулярной болезнью и синдромом раздраженного кишечника

Л.В. Ромасенко<sup>1</sup>, В.М. Махов<sup>2</sup>, Ю.А. Доронина<sup>2</sup>, И.М. Пархоменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выяснение специфики психосоматических соотношений, значимой для обоснования оптимальной лечебно-диагностической тактики у пациентов, страдающих гастроэнтерологическими заболеваниями органического/функционального характера.

**Дизайн:** междисциплинарное наблюдательное описательное исследование.

**Материалы и методы.** На основе междисциплинарного сотрудничества (гастроэнтеролог/психиатр), в соответствии со стандартами ведения больных с гастроэнтерологическими заболеваниями, Законом об оказании психиатрической помощи клиническим, психопатологическим, психометрическим методами обследованы 224 пациента отделения гастроэнтерологии, страдающих дивертикулярной болезнью толстой кишки (ДБТК) (112 чел., основная группа) и синдромом раздраженного кишечника (СРК) (112 чел., группа сравнения).

**Результаты.** Установлено, что при органической природе гастроэнтерологического заболевания (ДБТК) коморбидные психические расстройства носят симптоматический характер, преимущественно в рамках реакций личности на болезнь. Их выраженность коррелирует с особенностями течения соматического заболевания — его этапом, тяжестью. При СРК (функциональное гастроэнтерологическое расстройство) имеет место коморбидность отдельных психопатологических синдромов в рамках соматизированного психического расстройства. Его клиническое содержание представлено соматоформной вегетативной дисфункцией в структуре коморбидных синдромов — депрессивного, невротического, шизотипического.

**Заключение.** Выявленные принципиальные различия имеют значение для обоснования индивидуальной лечебно-диагностической концепции в процессе междисциплинарного сотрудничества гастроэнтерологов и психиатров.

**Ключевые слова:** коморбидные гастроэнтерологические и психические расстройства, характер психосоматических соотношений, междисциплинарное сотрудничество, дивертикулярная болезнь кишечника, синдром раздраженного кишечника.

**Вклад авторов:** Ромасенко Л.В. — обоснование психиатрического аспекта исследованной проблемы, обследование пациентов, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, оформление результатов исследования; Махов В.М. — обоснование гастроэнтерологического аспекта исследованной проблемы, обследование пациентов, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Доронина Ю.А. — гастроэнтерологическое обследование пациентов, формирование выборок, обзор публикаций по теме статьи, оформление результатов исследования, статистическая обработка данных; Пархоменко И.М. — психиатрическое обследование пациентов, формирование выборок, обзор публикаций по теме статьи.

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

**Для цитирования:** Ромасенко Л.В., Махов В.М., Доронина Ю.А., Пархоменко И.М. Психосоматические соотношения у пациентов с дивертикулярной болезнью и синдромом раздраженного кишечника. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-55-60

## Psychosomatic Correlations in Patients with Diverticular Disease and Irritable Bowel Syndrome

L.V. Romasenko<sup>1</sup>, V.M. Makhov<sup>2</sup>, Yu.A. Doronina<sup>2</sup>, I.M. Parkhomenko<sup>1</sup>

<sup>1</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 119034

<sup>2</sup> 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 Study:** To identify the characteristics of psychosomatic correlations that could be significant in providing rationales for optimal diagnostic and treatment algorithms for patients with organic or functional gastroenterological disorders.

Ромасенко Любовь Владимировна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, руководитель отделения психосоматических расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119034, Россия, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 6225-4232. E-mail: lromasenko@mail.ru

Махов Валерий Михайлович — профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), д. м. н., профессор. 119991, Россия, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2. E-mail: makhov-dok@mail.ru (Окончание на с. 56.)



Оригинальная  
статья



Original  
Paper



**Study Design:** This was a multidisciplinary observational descriptive study.

**Materials and Methods:** Two hundred and twenty-four gastroenterology department patients were examined by a multidisciplinary team (a gastroenterologist and a psychiatrist), who performed clinical examinations and used psychopathological and psychometric methods in accordance with the standards of care for patients with gastroenterological disorders and the Russian Mental Health Care Act. These were 112 patients with colonic diverticular disease (CDD) (main group) and 112 patients with irritable bowel syndrome (IBS) (comparison group).

**Study Results:** The study showed that in patients with organic gastroenterological disorders (such as CDD) comorbid mental disorders are symptomatic and primarily manifest as personality-based responses to the diagnosis. How marked these responses are correlates with the characteristics of the underlying medical condition (its phase and severity). IBS, a functional gastroenterological disorder, may be accompanied by a number of psychopathological syndromes, as a somatic symptom disorder. Its clinical signs include somatoform autonomic dysfunction, manifested as a part of comorbid syndromes (depressive, neurotic, or schizotypal).

**Conclusion:** The critical differences identified are significant as grounds for a personalized approach to diagnosis and treatment in multidisciplinary collaboration between gastroenterologists and psychiatrists.

**Keywords:** comorbid gastroenterological and mental disorders, nature of psychosomatic correlations, multidisciplinary collaboration, diverticular disease of intestine, irritable bowel syndrome.

**Contributions:** Romasenko, L.V. — provided the rationale for the psychiatric aspect of the issue studied; examined patients; analyzed and interpreted data; reviewed relevant publications; presented the results of the study; Makhov, V.M. — provided the rationale for the gastroenterological aspect of the issue studied; examined patients; analyzed and interpreted data; reviewed relevant publications; Doronina, Yu.A. — performed gastroenterological examinations; created the study populations; reviewed relevant publications; presented the results of the study; did statistical data analysis; Parkhomenko, I.M. — performed psychiatric examinations; created the study populations; reviewed relevant publications.

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

**For citation:** Romasenko L.V., Makhov V.M., Doronina Yu.A., Parkhomenko I.M. Psychosomatic Correlations in Patients with Diverticular Disease and Irritable Bowel Syndrome. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 55–60. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-55-60

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема коморбидных соматических и психических расстройств в общемедицинской практике является одной из наиболее актуальных, в частности потому, что в этих случаях расходы на лечение повышаются на 50–75% [1]. Примерно у 50% пациентов гастроэнтерологического стационара не представляется возможным установить какую-либо органическую патологию, объясняющую гастроинтестинальные симптомы.

Наш собственный длительный опыт междисциплинарного сотрудничества психиатров и гастроэнтерологов позволяет утверждать, что ежегодно в гастроэнтерологической клинике до 35% пациентов нуждаются в консультативной/лечебной психиатрической помощи; имеют место практически все известные психические расстройства, начиная от невротических, личностных реакций и заканчивая грубыми психоорганическими синдромами.

Анализ характера соматопсихических/психосоматических соотношений на клиническом «срезе» больных, обследованных в течение года, свидетельствует, что у 47% пациентов гастроэнтерологического стационара наблюдаются соматизированные психические расстройства, у 37% — симптоматические (как соматогенные, так и психогенные), у 16% эти отношения могут быть определены как сочетание соматического заболевания и психического расстройства [2].

Наиболее сложные дифференциально-диагностические проблемы и, соответственно, трудности определения оптимальной лечебной тактики имеются при заболеваниях ЖКТ с актуальной психической патологией. Клинико-динамические закономерности последней существенно различаются в случаях органического либо преимущественно функционального характера основной болезни.

К числу актуальных в гастроэнтерологической практике заболеваний с установленной органической природой отно-

сят дивертикулярную болезнь толстого кишечника (ДБТК; К57 по МКБ-10) — различные клинические состояния — от дивертикулеза ободочной кишки (истонченных выпячиваний слизистой оболочки за пределы кишечной стенки) до дивертикулярной болезни, характеризующейся наличием не только дивертикулов, но и воспалительного процесса с возможными опасными для жизни осложнениями.

Установлено, что заболевание длительное время протекает бессимптомно; выявляется в возрасте 50–75 лет; имеет место тенденция к омоложению контингента больных и увеличению частоты встречаемости ДБТК в общей структуре заболеваний кишечника до 18–20%, а в старших возрастных группах — до 60%.

В последнее десятилетие актуальность проблемы ДБТК определяется не только медицинскими, но и экономическими аспектами (прямая и косвенная финансовая нагрузка на здравоохранение), так как все чаще она встречается у лиц трудоспособного возраста и занимает 5-е место среди гастроэнтерологических заболеваний [3].

Другое распространенное в гастроэнтерологии расстройство — синдром раздраженного кишечника (СРК) — в соответствии с современными диагностическими представлениями отнесено к категории функциональных гастроэнтерологических расстройств. Показательно, что эти расстройства являются предметом междисциплинарных исследований; в МКБ-10 они входят в классы и соматических (К58), и психических (F45) расстройств. Современные критерии (IV Римские согласительные критерии) предполагают многоосевую их диагностику (учет коморбидной психической патологии). Показателен и тот факт, что соответствующую международную ассоциацию возглавляет известный психиатр D.A. Drossman.

Клиническая картина ДБТК и СРК имеет сходство, в первую очередь в связи с такими основными проявлениями, как болевой синдром и нарушения стула. Установлено также, что СРК

Доронина Юлия Андреевна — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2. E-mail: doctororonina@mail.ru

Пархоменко Инна Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения психосоматических расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119034, Россия, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 6260-6722. E-mail: innaparkhomenko@inbox.ru

(Окончание. Начало см. на с. 55.)

на определенных этапах течения ДБТК имеет самостоятельное клиническое значение — на начальном этапе маскирует клинику текущей ДБТК, а на развернутом может ее усугублять [4].

С учетом отмеченной актуальности проведено настоящее исследование, **цель** которого состояла в выяснении специфики психосоматических соотношений, значимой для обоснования оптимальной лечебно-диагностической тактики у пациентов, страдающих гастроэнтерологическими заболеваниями органического/функционального характера.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2018–2019 гг. в Университетской клинической больнице № 1 в отделении гастроэнтерологии № 2 (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России) совместно с сотрудниками отделения психосоматических расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России обследованы 224 пациента, страдающих ДБТК (112 чел., основная группа) и СРК (112 чел., группа сравнения). Их общие социально-демографические параметры приведены в *таблице 1*.

Обследование отобранных в группы пациентов (основной критерий — установленный клинический диагноз) проводилось в соответствии с стандартами ведения больных с гастроэнтерологическими заболеваниями в стационаре: сбор жалоб и анамнестических сведений, физикальное обследование; стандартное лабораторно-диагностическое обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, анализ крови на неспецифические маркеры воспаления (СРБ, фибриноген), на кишечные инфекции (сальмонеллы, шигеллы, иерсинии); анализ кала на дисбактериоз,

скрытую кровь, токсины А, В, *Clostridium difficile*; исследование мочи. При изучении копрограммы проводились макроскопическое, микроскопическое, химическое исследования.

В качестве одного из критериев воспаления кишечника методом ИФА с использованием поликлональных антител определялась концентрация фекального кальпротектина (концентрацию более 50 мкг/г считали положительным результатом).

Состояние органов брюшной полости определяли с помощью УЗИ, видеоэзофагогастродуоденоскопии, видеоилеоколоноскопии и/или рентгенологического исследования (ирригоскопии). Оценивалось состояние слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки для обнаружения сопутствующих заболеваний, у пациентов с ДБТК — на предмет наличия или отсутствия дивертикулов пищевода, желудка, подвздошной кишки.

Обследование пациентов психиатром (после получения информированного согласия) предполагало клиническую беседу с выявлением актуальных жалоб, сбор анамнестических сведений, квалификацию психического состояния на синдромальном уровне (с учетом критериев МКБ-10). Соответствующие данные, а также рекомендации по лечению фиксировались в истории болезни пациента. Результаты психиатрического обследования обсуждались с лечащим врачом или на консилиуме врачей, учитывались при обосновании диагностической концепции (превалирование соматических/психических расстройств), соответственно, соматической/психосоматической лечебно-диагностической модели болезни. Такой подход позволял реализовать на паритетных

Таблица 1 / Table 1

### Основные социально-демографические характеристики обследованных Basic social and demographic characteristics of study participants

Характеристики / Characteristics	Дивертикулярная болезнь толстого кишечника / Colonic diverticular disease (n = 112)	Синдром раздраженного кишечника / Irritable bowel syndrome (n = 112)
Средний возраст, годы / Mean age, years	64 ± 10,7	37,2 ± 12,6*
Пол, n (%) / Sex, n (%): • мужчины / Male • женщины / Female	26 (23,2) 86 (76,8)	31 (27,7) 81 (72,3)
Семейное положение, n (%) / Marital status, n (%): • состоят в браке / Married • не замужем/не женаты / Never married • разведена/разведен / Divorced • вдова/вдовец / Widowed	65 (58,0) 6 (5,4) 14 (12,5) 27 (24,1)	67 (59,8) 35 (31,2)* 6 (5,4) 4 (3,6)*
Образование, n (%) / Education, n (%): • высшее / University • среднее специальное / Vocational secondary school • среднее / High school	86 (76,8) 17 (15,2) 9 (8,0)	85 (75,9) 15 (13,4) 12 (10,7)
Инвалидность, n (%) / Disability, n (%)	11 (9,8)	3 (2,7)*
Средний возраст установления диагноза, годы / Mean age at diagnosis, years	58,9 ± 10,2	34,5 ± 11,9*
Средняя длительность заболевания по появлению жалоб, годы / Mean duration of disease (from onset of complaints), years	7,24 ± 4,63	4,9 ± 3,9
Средняя длительность заболевания с момента установления диагноза, годы / Mean duration of disease (from time of diagnosis), years	5,14 ± 4,84	2,7 ± 2,5

\* P ≤ 0,01.

началах комплексное взаимодействие врачей разных специальностей. Терапия проводилась в период пребывания пациента в стационаре, а в дальнейшем амбулаторно.

Помимо клинического психиатрического проведено психометрическое обследование больных с применением опросника SCL-90-R (для выявления спектра преобладающих психических расстройств), анкеты Short Form-36 по оценке качества жизни.

Статистический анализ предполагал оценку значимости различий в выраженности количественного признака для двух несвязанных групп с использованием критерия Манна — Уитни ( $p \leq 0,01$ ). Обработка результатов производилась с помощью программы Microsoft Excel и программного пакета Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия по отдельным проанализированным социально-демографическим показателям обусловлены (в том числе опосредовано) возрастной спецификой обследованных в группах (табл. 1, 2).

Обращает на себя внимание преобладание лиц пожилого возраста в основной группе по таким показателям, как средний возраст, число участников в возрасте от 61 года и старше, тогда как в группе сравнения было больше больных в возрасте до 60 лет. Соответственно, в основной группе значимо чаще встречались лица овдовевшие, являющиеся инвалидами. У пациентов основной группы диагноз устанавливался в более позднем возрасте.

В соответствии с целью исследования проведено сопоставление параметров, характеризующих: а) преморбид обследованных (относительно формирующейся соматической болезни); б) выявляемые психические расстройства (феноменология, генез и клиническая динамика, характер соотношений с соматической патологией); в) совокупность приоритетных диагностических проблем.

У пациентов основной группы до заболевания и на начальном его этапе не установлены какие-либо специфические преморбидные особенности. Их адаптация была удовлетворительной, 7 (6,3%) больных обращались за психиатрической помощью, находились на амбулаторном лечении по поводу шизотипического, депрессивного расстройства.

У 80 (71,4%) человек, страдающих ДБТК, по результатам оценки актуального психического состояния (ведущего психопатологического синдрома) выявлены психические расстройства: невротические — тревожные, тревожно-фобические, ипохондрические ( $n = 39, 48,7\%$ ); депрессивные ( $n = 23, 28,7\%$ ), личностные ( $n = 13, 16,3\%$ ), шизотипические ( $n = 5, 6,3\%$ ).

Показательно, что в большинстве случаев (70 (87,5%) наблюдений) эти расстройства представляли собой реакцию на болезнь, т. е. носили нозогенный характер. Кроме того, установлена и отчетливая корреляция выраженности актуальной психической патологии с этапом течения соматической болезни.

Так, на начальном этапе болезни (дивертикулез;  $n = 16, 20\%$ ) реакция пациентов на факт выявленного заболевания проявлялась преимущественно тревожно-фобическими переживаниями, в некоторых случаях — заострением личностных особенностей. По мере прогрессирования заболевания (дивертикулярная болезнь;  $n = 54, 67,5\%$ ) у пациентов актуализировались депрессивные, ипохондрические, СРК-подобные расстройства. У 10 (12,5%) человек с хронической дивертикулярной болезнью психогенно обусловленные переживания по мере усугубления соматического неблагополучия сменялись устойчивыми астеноипохондрическими расстройствами.

Таким образом, с учетом характера синдрома кинеза коморбидной патологии психосоматические соотношения в группе больных с ДБТК могут быть обозначены как преимущественно симптоматические. Психические расстройства в этих случаях представляют собой производные (психогенные/соматогенные) от основного заболевания, что имеет значение для выбора лечебной тактики. В связи с этим необходимо отметить и отдельную выборку основной группы, где симптоматические соотношения были, очевидно, преформированы за счет специфического преморбида обследованных, прежде всего шизотипического.

Ипохондрические расстройства в форме навязчивой или сверхценной ипохондрии у этих больных возникали задолго до манифестации ДБТК, характеризовались автономным от соматического заболевания стереотипом развития. Искаженная внутренняя картина болезни у таких пациентов с эксцентричным их поведением, приверженностью к нетрадиционным методам лечения (особые диеты, очищения и т. п.) иногда приводила и к развитию дивертикулита.

Отдельного клинического анализа заслуживают и пациенты группы ДБТК (61 (54,5%) наблюдение), заболевание которых нередко длительное время расценивалось как функциональное расстройство в форме СРК. Основаниями для таких диагностических суждений являлись, с одной стороны, недостаточное обследование (инструментальное прежде всего) на предмет дивертикулеза, а с другой — абсолютизирование сходных жалоб (болевой синдром, неустойчивость стула и др.). Показательно, что дифференциальная диагностика в этих случаях затруднялась и в связи с особенностями психического состояния пациентов, искаженной внутренней картиной болезни.

Данный факт отмечен в исследовании гастроэнтерологов [5], в соответствии с результатами которого дивертикулез коррелирует не только с хроническими СРК-синдромами, но и с длительными эмоциональными расстройствами, выходящими за рамки событий, связанных с болезнью.

Предложено обозначать этот синдром как СРК-подобный по аналогии с таковым после перенесенного инфекционного

Таблица 2 / Table 2

### Возрастная характеристика обследованных, n (%) Age profile of study participants, n (%)

Возрастные группы / Age groups	Дивертикулярная болезнь толстого кишечника / Colonic diverticular disease (n = 112)	Синдром раздраженного кишечника / Irritable bowel syndrome (n = 112)
18–44 года / 18-44 years	7 (6,3)	86 (76,8)*
45–60 лет / 45-60 years	26 (23,2)	20 (17,8)
61–75 лет / 61-75 years	64 (57,1)	6 (5,4)*
Старше 75 лет / > 75 years	15 (13,4)	0*

\*  $P \leq 0,01$ .



заболевания, высказано мнение о соматогенном происхождении СРК (функционального расстройства) в этих случаях.

Характеризуя преморбид обследованных группы сравнения, отметим, что больные с установленным диагнозом СРК значительно чаще ранее обращались за психиатрической помощью (23,2%). По данным же настоящего психиатрического обследования, те или иные психические расстройства разной степени выраженности имели место у большинства участников этой группы (107 наблюдений). Показательно, что их расстройства (личностные, аффективные, невротические) соотносились с определенным личностным складом («телесно реагирующие», по К. Шнайдеру).

Анамнестические данные свидетельствуют, что жалобы со стороны ЖКТ отмечались у больных с детства, выражались в неустойчивости аппетита, частых диспепсиях, непереносимости ряда продуктов, тошноты, рвоты. В ситуациях эмоционального напряжения у них возникали позывы на дефекацию, понос. При этом если соматогения способствовала непосредственному выявлению кишечных расстройств, то психогении часто провоцировали у больных вначале различные невротические реакции в виде ощущений учащенного сердцебиения, головных болей, лишь затем — нарушений функций кишечника. Указанные особенности личностного реагирования имели значение для клинического оформления заболевания у пациентов в этой группе.

На определенном возрастном этапе ( $34,5 \pm 11,9$  года) перечисленная совокупность проблем со здоровьем уже соответствовала критериям диагностики расстройства как такового (МКБ-10) — препятствовала социальному функционированию, требовала оказания медицинской помощи.

Актуальные психические расстройства у 107 обследованных с установленным диагнозом СРК включали аффективные расстройства тревожно-депрессивного спектра (54 (50,5%) наблюдения); невротические (30 (28%) наблюдений), шизотипические расстройства (23 (21,5%) наблюдения).

Таким образом, психические расстройства были представлены преимущественно депрессивными синдромами различной структуры (тревожными, ипохондрическими, маскированными, истерическими); легкими и умеренно выраженными синдромами при расстройствах адаптации, циклотимии, рекуррентных и биполярных аффективных расстройствах. Помимо этого, имели место тревожно-фобические, панические и сенесто-ипохондрические расстройства.

Невротические расстройства формировались у больных с личностной патологией — преобладали лица с истерическим складом (истеро-возбудимые, истеро-эпилептоидные, истеро-шизоидные, истеро-циклоидные), реже встречались циклоидные, тревожно-мнительные личности. Пациенты с личностными расстройствами (достаточно компенсированными), как правило, ранее за психиатрической помощью не обращались. Основные жалобы (обычно драматического, преувеличенного характера), в связи с которыми они поступали в клинику, — понос, снижение веса, боли по ходу кишечника. Выявляемые расстройства оценивались как функциональные.

Обращает на себя внимание тот факт, что в каждом пятом случае у обследованных в группе сравнения обнаруживалось шизотипическое расстройство с синдромом сенсоипохондри, коморбидным СРК. Навязчивая ипохондрия проявлялась у этих пациентов астеноипохондрическими, субдепрессивными и тревожно-фобическими расстройствами с избегающим поведением. При сверхценной ипохондрии больным были присущи такие особенности, как охваченность болезненными переживаниями, стеничность с повторными

попытками обследования, установками на немедленное оперативное вмешательство, созданием собственной концепции заболевания, в ряде случаев имела место тяжелая ятрогенная патология в виде последствий необоснованных манипуляций, которых больные активно добивались.

Анализ историй болезни этих пациентов свидетельствовал, что и до появления кишечных дисфункций у них были определенные психические расстройства — эпизоды нервной анорексии, «невроз сердца», очерченные депрессивные состояния. Заболевание в данной группе отличалось худшим прогнозом, прежде всего потому, что больные отвергали адекватные методы терапии, предпочитая повторные длительные обследования.

Выявленные различия в группах подтверждаются и результатами психометрического обследования, в соответствии с которыми заболевание у пациентов основной группы (ДБТК) в значительно большей степени снижает качество жизни, чем у пациентов, страдающих СРК. Кроме того, у них значимо выше показатели соматизации и тревоги.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованные состояния при внешнем сходстве их клинических проявлений имеют ряд принципиальных различий, значимых для обоснования индивидуальной лечебно-диагностической концепции.

При органической природе гастроэнтерологического заболевания (ДБТК) коморбидные психические расстройства носят симптоматический характер в рамках реакций личности на болезнь. Их выраженность коррелирует прежде всего с особенностями течения соматического заболевания — его этапом, тяжестью. Психогенно обусловленные психические расстройства на отдаленных этапах клинической динамики соматического заболевания усугубляются, замещаются соматогенными проявлениями психической дезадаптации. Наибольшую актуальность коморбидные психические расстройства приобретают на этапе развернутой картины болезни.

Во всех этих случаях задачей врача-психиатра является оказание психотерапевтической поддержки и медикаментозной помощи для адекватной адаптации пациента к ситуации, связанной с часто тяжелым соматическим заболеванием. В ряде случаев врач-психиатр становится «связующим звеном» между пациентом и врачом-гастроэнтерологом в силу двойного влияния соматической болезни на психику человека — соматогенного и психогенного.

При СРК (функциональном гастроэнтерологическом расстройстве) имеет место коморбидность отдельных психопатологических синдромов в рамках соматизированного психического расстройства. Его клиническое содержание представлено соматоформной вегетативной дисфункцией в структуре коморбидных синдромов — депрессивного, невротического, шизотипического [6]. Эта коморбидная патология определяет клиническую картину соматизированного психического расстройства, тяжесть течения заболевания в целом.

Роль врача-психиатра при ведении пациента с функциональным гастроэнтерологическим расстройством по понятным причинам становится существенно более важной. При этом расстройстве (соматизированном психическом) задача психиатра состоит прежде всего в адекватной дифференциальной диагностике, определении психопатологических синдром-мишеней, в дальнейшем — в обосновании оптимальной лечебно-реабилитационной тактики.

Диагностический аспект проблемы заслуживает особого внимания. Главная задача состоит в выяснении органической либо функциональной природы расстройства, что предопределяет выбор приоритетной модели болезни (соматическое гастроэнтерологическое заболевание/психическое расстройство), ведущего специалиста (гастроэнтеролога/психиатра) и весь последующий алгоритм ведения больного. Стандарт обследования такого рода больных предполагает обязательное проведение специфических инструментальных, лабораторных исследований.

Показательно, что в 50% наблюдений основной группы верифицированному по данным исчерпывающего обследования диагнозу ДБТК предшествовал диагноз СРК. Однако практика свидетельствует также о том, что диагностическое суждение о функциональной природе заболевания не может приниматься только по остаточному принципу — при отсутствии соответствующих патоморфологических данных. Для диагностики имеет значение, как показало исследова-

ние, и клинико-динамическая специфика коморбидной психической патологии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психосоматический подход, согласно известному определению Ф. Александера, является многодисциплинарной процедурой. Приведенные данные свидетельствуют о многообразии механизмов становления психосоматических расстройств и о необходимости дифференциации их лечебно-диагностических моделей у пациентов гастроэнтерологического стационара. Многолетний опыт подтверждает эффективность междисциплинарного сотрудничества гастроэнтерологов и психиатров, которое дает возможность исчерпывающим образом оценить состояние пациента (многомерный клинический профиль, по D.A. Drossman), обосновать оптимальную лечебную тактику в зависимости от специфики психосоматических соотношений в индивидуальной картине болезни.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rundell J.R. *Medical conditions associated with psychiatric disorder*. In: Gelder M., Andreasen N., Lopez-Ibor J., Geddes J., eds. *New Oxford textbook of psychiatry*. Oxford; 2012: 1081–90.
2. Ромасенко Л.В., Махов В.М., Пархоменко И.М., Турко Т.В., Угрюмова Л.Н. Психосоматические соотношения у пациентов гастроэнтерологического стационара. *Фарматека*. 2016; s4: 35–40. [Romassenko L.V., Makhov V.M., Parkhomenko I.M., Turko T.V., Ugryumova L.N. *Psychosomatic relations in hospital patients of gastroenterological profile*. *Farmateka*. 2016; s4: 35–40. (in Russian)]
3. Zullo A., Gatta L., Vassallo R., Francesco V., Manta R., Monica F. et al. *Paradigm shift: the Copernican revolution in diverticular disease*. *Ann. Gastroenterol.* 2019; 32(6): 541–53. DOI: 10.20524/aog.2019.0410
4. Cohen E., Fuller G., Bobus R., Modi R., Vu M., Shahedi K. et al. *Risk for irritable bowel syndrome after acute diverticulitis*. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11(12): 1614–19. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.007
5. Drossman D.A., Hasler W.L. *Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction*. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
6. Ромасенко Л.В. Психосоматические расстройства в общей медицинской практике: диагностика, терапия. М.; 2016. 153 с. [Romassenko L.V. *Psychosomatic disorders in general practice: diagnosis and treatment*. М.; 2016. 153 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 08.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 22.05.2020

# Аллергия и «проблемы с иммунитетом» как социокультурный феномен

О.И. Сидорович<sup>1</sup>, А.С. Нелюбина<sup>2, 3</sup>, Л.А. Лусс<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> НОЧУ ВО «Московский институт психоанализа»; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** попытаться объяснить с клинико-психологической точки зрения рост обращаемости за медицинской помощью в иммунологические центры.

**Основные положения.** Основываясь на эпидемиологических данных, авторы говорят о крайней неоднородности контингента иммунологических клиник, большая часть которого не имеет алерго- и иммунопатологии. Это пациенты с соматическими заболеваниями, венерическими, психическими — чаще всего соматоформными расстройствами и аффективной патологией. Принимая проявления другого соматического заболевания или соматизации за признаки аллергии или иммунного дефицита, такие пациенты обращаются за консультацией алерголога-иммунолога. Авторы предлагают рассматривать феномен роста обращаемости в иммунологические клиники как социокультурный феномен, определенную «моду в культуре», описывают наиболее популярные среди больных убеждения в непереносимости ими лактозы, глютена, пищевых консервантов, а также необходимости очищения организма от «шлаков» и «токсинов», «стимуляции» иммунитета. Особое внимание уделяется неадаптивному поведению «непрофильных» больных — способам их самолечения и ограничительному поведению, ипохондрическим реакциям из-за неверной интерпретации своего состояния. При помощи клинических примеров демонстрируются варианты неправильного означивания (интерпретации) пациентами своего самочувствия как аллергических реакций или признаков «проблем с иммунитетом». Намечаются стратегии первичной и вторичной профилактики.

**Заключение.** Необходимо проведение просветительской работы среди населения для улучшения первичной профилактики, а также повышение компетентности врачей первичного звена в области дифференциальной диагностики психических (в частности, соматоформных) расстройств и истинных аллергических реакций и иммунодефицитных состояний.

**Ключевые слова:** аллергия, иммунитет, социокультурный феномен, психология больного, поведение больного, интерпретация симптомов, первичная профилактика.

**Вклад авторов:** Сидорович О.И. — отбор клинических случаев, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных; Нелюбина А.С. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Лусс Л.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

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

**Источник финансирования:** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00945.

**Для цитирования:** Сидорович О.И., Нелюбина А.С., Лусс Л.А. Аллергия и «проблемы с иммунитетом» как социокультурный феномен. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 61–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-61-66

## Allergy and “Immune Problems” as a Sociocultural Phenomenon

O.I. Sidorovich<sup>1</sup>, A.S. Nelyubina<sup>2, 3</sup>, L.A. Luss<sup>4</sup>

<sup>1</sup> National Research Center – Institute of Immunology (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Federal Medical and Biological Agency; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 115522

<sup>2</sup> Russian State University for the Humanities (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education); Miuskaya sq. 6, Moscow, Russian Federation 125993

<sup>3</sup> Moscow Institute of Psychoanalysis (Non-governmental Private Educational Institution of Higher Education); 34 Kutuzovsky Prospect, Bldg. 14, Moscow, Russian Federation 121170

<sup>4</sup> Mental Health Research Center (a Federal Government-funded Scientific Institution); 34 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 115522

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To attempt to explain, from the standpoint of clinical psychology, the increase in the number of patients seeking medical help at immunology centers.

**Key Points:** Using epidemiological data, the authors point out that immunology clinics deal with a very broad spectrum of patients, most of whom do not have any allergic or immune disorders. These are patients with medical diseases, including venereal, or mental disorders (most

Сидорович Ольга Игоревна (автор для переписки) — к. м. н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. eLIBRARY.RU SPIN: 9757-8172. E-mail: olga\_smail@yahoo.com (Окончание на с. 62.)





often somatoform or affective disorders). These patients mistake the symptoms of another medical condition or of somatization for those of allergy or an immune deficiency, and thus seek a consultation with an allergist and/or immunologist. The authors suggest regarding the increased number of patients seeking help at immunology clinics as a sociocultural phenomenon, a kind of cultural trend, and describe the most common health-related beliefs held by patients, such as being intolerant to lactose, gluten or food preservatives, or needing to undergo procedures to cleanse “waste” and “toxins” from the body or “stimulate” the immune system. Special attention is paid to non-adaptive behaviors on the part of patients without immune disorders, such as various types of self-treatment, self-limiting behaviors, and hypochondriacal reactions based on misinterpretation of their health status. The authors describe a number of clinical cases to demonstrate the varieties of patients’ erroneous designation (interpretation) of their ailments as allergic reactions or signs of “immune problems.” They also outline several primary and secondary prevention strategies.

**Conclusion:** Public education is necessary, to improve primary prevention. Primary-care physicians should be further educated on differentiating between mental illnesses (particularly somatoform disorders) and true allergic reactions or immunodeficiencies.

**Keywords:** allergy, immunity, cultural phenomenon, patient psychology, patient behavior, interpretation of symptoms, primary prevention.

**Contributions:** Sidorovich, O.I. — was responsible for selection of clinical cases; assisted with collecting clinical material; contributed to data processing, analysis and interpretation; Nelyubina, A.S. — reviewed relevant publications; assisted with statistical analysis of the study data; participated in writing the final manuscript; Luss, L.A. — checked critically important content; approved the final version of the manuscript submitted for publication.

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

**Source of funding:** This research was conducted as part of scientific project No. 19-013-00945 with financial support from the Russian Foundation for Basic Research.

**For citation:** Sidorovich O.I., Nelyubina A.S., Luss L.A. Allergy and “Immune Problems” as a Sociocultural Phenomenon. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 61–66. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-61-66

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее время в нашей стране и за рубежом отмечается значительный рост распространенности аллерго- и иммунопатологии в популяции [1]. Так, по данным Global Atlas of Allergy, аллергическими заболеваниями страдает более 30% населения, а в экологически неблагоприятных районах этот показатель превышает 50% [2, 3]. Следует отметить, что увеличивается и количество обращающихся за помощью в иммунологические клиники, что порождает открытие все большего числа специализированных центров (в том числе на коммерческой основе).

На наш взгляд, это не совсем связанные между собой феномены. Среди первичных пациентов иммунологической клиники больные с аллергическими заболеваниями составляют от 19% до 40% взрослого населения, свыше 27% — дети и подростки [4]. В частности, регистр распространенности первичных иммунодефицитов содержит информацию о 472 пациентах с различными их формами, наблюдавшихся в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России с 1983 по 2017 г. [5]. В остальном это очень неоднородные по нозологической отнесенности группы больных — за помощью к врачу аллергологу-иммунологу обращаются и пациенты с венерическими, хроническими соматическими и психическими расстройствами.

Целью данной статьи является попытка объяснить с клинико-психологической точки зрения рост обращаемости за медицинской помощью в иммунологические центры.

Коснемся сначала вопроса популярности аллергии и иммунопатологии как причины обращения за помощью к врачу в современном обществе. История медицины знает примеры так называемых «культурных заболеваний», господствующих в разные эпохи и принимающих характер эпидемий (не являясь инфекционными). Каждое столетие или эпоха имели свои культурные болезни. Выбор

симптома меняется от эпохи к эпохе и обусловлен социальными, политическими и культурными факторами [6, с. 195]. Для того чтобы болезнь стала модной, необходимо сочетание разных социокультурных факторов. Так, например, в XVIII веке был распространен «культ чувствительности» — романтическая модель нервных расстройств как признака интеллектуального и морального превосходства части общества [7, 8].

В современной культуре господствует культ тела и в то же время постоянное «прислушивание» к нему [6], своеобразный «кипохондрический дискурс» [9]. Существует тенденция преувеличивать и неправильно понимать сигналы, которые посылает нам наше тело, так что каждое ощущение интерпретируется как признак болезни, которая имеет культурно-специфическую патологическую картину [6].

Этот феномен получил название «соматизации» — переживания и выражения психологического расстройства через телесные симптомы. Соматизация может быть понята как эмоциональное состояние, которое было представлено символически, или как защита от невыносимых эмоций и фантазий [10]. В первом случае часто упоминается феномен алекситимии, который связан с трудностями идентификации и символизации эмоциональных состояний. Систематические исследования также показали наличие защитной соматизации при расстройствах настроения, в частности тревожных и панических расстройствах [10]. Склонность пациента к соматизации рассматривается как признак аномального поведения в ситуации болезни (abnormal illness behavior), требующего своевременного распознавания и коррекции [11].

Соматизированные пациенты представляют собой значительную проблему для служб здравоохранения, поскольку стремятся получить «соматический диагноз», иначе их страдания будут ошибочно восприниматься другими людьми

Нелюбина Анна Сергеевна — к. психол. н., доцент кафедры нейро- и патопсихологии ФГБОУ ВО «РГГУ». 125993, Россия, г. Москва, Миусская пл., д. 6; доцент кафедры нейро- и патопсихологии взрослых НОЧУ ВО МИП. 121170, Россия, г. Москва, Кутузовский пр-т, д. 34, стр. 14. eLIBRARY.RU SPIN: 2077-5896. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6449-8811>. E-mail: [nelyubina-anna@mail.ru](mailto:nelyubina-anna@mail.ru)

Лусс Людвиг Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, 34. E-mail: [l.luss66@rambler.ru](mailto:l.luss66@rambler.ru) (Окончание. Начало см. на с. 61.)

как «неподлинны» [6]. Пациенты с различного рода соматоформными расстройствами часто страдают коморбидными расстройствами (тревожными и депрессивными), они составляют значительную долю среди больных общей практики [12]. Так, J.C. Hassel и соавт. (2011) в своем исследовании показывают, что пациенты с аллергическими проявлениями (лекарственной непереносимостью) имеют высокий риск соматизации и развития аффективных расстройств [13].

Показатели распространенности психических расстройств в общемедицинской сети в 1,5 раза превышают популяционные. При этом современные тенденции позволяют прогнозировать дальнейший рост частоты депрессий, тревожных, ипохондрических и некоторых других психических расстройств, формирующихся в связи с хроническими или жизнеугрожающими соматическими заболеваниями [14].

При некоторых соматических (кардиологических, пульмонологических, онкологических и пр.) заболеваниях тревожные расстройства встречаются в 48–90% случаев. Распространенность панических атак в течение жизни в общесоматической сети составляет 22,7% [15], частота соматоформных расстройств колеблется в широких пределах — от 20% до 84% [16].

Очень часто психическая патология в общемедицинской практике не сводится лишь к субсиндромальным невротическим нарушениям, распознать которые успешно могут врачи-терапевты. Наряду с относительно простыми нарушениями могут наблюдаться сложные симптомокомплексы, правильное распознавание которых требует специальной психиатрической подготовки и опыта. Речь идет о маскированных алгиях и соматовегетативной симптоматикой депрессий, различных бредовых расстройств (идей отношения и преследования, сутяжно-паранойяльных образований и т. д.) [16].

У пациентов, обращающихся в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России с жалобами на «аллергию» и «проблемы с иммунитетом», часто выявляются сопутствующие пограничные психические нарушения. Обычно они представлены невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами, а также расстройствами настроения.

В истории аллергологии описано, как с накоплением научных знаний об этой патологии к середине XX века само понятие «аллергия» проникает в массовое сознание. «Аллергия» стала модным словом. Она появилась в газетах, романах и песнях, имеющих как медицинское, так и немедицинское значение. Так, J. Freeman (1950) [17] сравнил слово «аллергия» с красивой женщиной — красота и привлекательность этого слова покорили не только врачей, но и широкую публику [18].

В наше время обыденные представления об аллергии дополнились понятием непереносимости отдельных видов пищи, запахов, материалов и т. д., оно приобрело массовый характер и обозначается терминами «орторексия» и «гиперчувствительность». Среди населения (особенно более образованной, обеспеченной и социально активной его части) популярны идеи «детокса» (процедур очищения от «токсинов и шлаков», последствий плохой экологии), безглютеновые и безлактозные диеты, гипоаллергенные материалы для предметов домашнего обихода и одежды и т. д.

Попробуем объяснить с психологической точки зрения то, как происходит появление «симптома», вызванное социокультурными факторами. В концепции психологии телесности [19] существует представление о превращении телесного ощущения в «симптом болезни» путем его означивания через систему знаний и представлений «больного» (и его окружения)

о строении тела, причинах и проявлениях болезней. Этот процесс означивания может происходить как «снизу вверх» — от ощущения к «симптому», так и «сверху вниз» — от «диагноза» к поиску соответствующих ему телесных сенсаций.

Особенно ярко этот эффект проявляется на субъективных симптомах, которые трудно оценить объективными методами (тошнота, головная боль, слабость, чувство тяжести, ощущение отека носоглотки или другой части тела, чувство онемения и т. д.) [20]. Представления о болезни отражаются на том, как пациент интерпретирует свой телесный опыт (чувственный уровень внутренней картины болезни) и как ведет себя в ситуации болезни (illness behavior). Субъективные представления о болезни (называемые у нас в стране обыденными или житейскими, на западе — социальными представлениями) не являются строго рациональными, не следуют формальной логике, причудливо сочетают в себе научные знания и обыденные наблюдения, наглядны, образны и эмоционально значимы для их обладателя [21]. Вышесказанное иллюстрирует, например, исследование восприятия болезни у пациентов с аллергическим и неаллергическим ринитом, проведенное O. Rydén и соавт. [22].

У субъективных представлений о болезни и последующем лечении может быть множество источников: собственное образование и жизненный опыт, СМИ и социальные сети в Интернете, родственники и другое ближнее социальное окружение, врачи, провизоры в аптеке, телемедицина, пациентские сообщества. Причем для обывателя мнение врача не является приоритетным, и часто эмоционально насыщенный опыт другого пациента с похожими проявлениями болезни воспринимается как более значимый, истинный, а его способ «излечения» вызывает больше доверия, чем «сухие» рекомендации врача [23].

Отметим также, что чем опытнее больной, чем дольше он болеет, тем аксиоматичнее его субъективная концепция болезни [21]. История болезни приобретает характер нарратива, в котором факты перепутаны во времени, а начало заболевания или его обострения связываются с эмоционально значимыми событиями жизни и интерпретируются как их следствия. Тем сложнее врачу разбить эту легенду и собрать объективный анамнез.

Для иллюстрации вышесказанного приведем несколько клинических примеров.

Довольно много больных, обращающихся к аллергологам, имеют другую истинную органическую патологию (например, СД или заболевания ЖКТ), у которой есть вторичные симптомы (крапивницы и пр.). Пациенты, зная о своем основном заболевании, не проводят связи между ним и высыпаниями и означивают (интерпретируют) их как признаки «аллергии». К ним же мы можем отнести лиц с такой патологией, как лабиальный или генитальный герпес, которые ведут противопоставленный при их заболевании образ жизни, приводящий к учащению рецидивов, не связывая эти факты друг с другом. С точки зрения психопатологических синдромов подобное может рассматриваться как тревожный синдром в рамках расстройства адаптации в результате повторяющихся стрессовых ситуаций. С такого рода пациентами необходима разъяснительная беседа.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Пациентка А., 22 года.

Жалобы на герпетические высыпания на губах.

Вышеуказанные высыпания наблюдаются в течение последних 4,5 лет, когда после переезда в Москву из маленького

города больная стала отмечать склонность к частым простудам и последующим пузырьковым высыпаниям на губах.

Неоднократно лечилась от герпеса стандартными схемами противовирусных препаратов.

Со слов, режим труда и отдыха не соблюдает, учится, работает на двух работах, однако причины частых обострений в этом не видит. Обратилась для того, чтобы врач прописал «таблетку для поднятия иммунитета». С недоверием относится к рекомендациям врача, перебивает врача, пытается убедить его в том, что ей необходимо «специальное лечение для поднятия иммунной системы».

Аллергоанамнез, пищевой, лекарственный не отягощен  
Сопутствующие заболевания — хронический тонзиллит.  
Данные за иммунодефицитное состояние не получены.

Другая группа пациентов — те, кто имеет истинную аллергию, но проявления ее не считает важными и требующими лечения (этот факт на примере аллергического ринита отмечает ряд авторов). К аллергологу такие больные обращаются по поводу предполагаемой у себя другой аллергии из разряда «модных» (на глютен, на лактозу и т. д.) и просят провести скрининговые исследования для ее обнаружения. Не получая объективного подтверждения предполагаемой аллергии, пациенты в качестве аргументов предъявляют врачу результаты самонаблюдения — реакций на различные виды пищи, физической активности, — которые не подтверждаются осмотром и их невозможно проверить объективными методами.

У таких больных может быть развернутая ипохондрическая концепция в рамках тревожно-ипохондрического синдрома, стойкая ипохондрическая фиксация внимания не только на болезни, но и на «укреплении здоровья», здоровом образе жизни, наблюдается избирательное пищевое поведение, избегающее поведение, отражающее их представления о болезни. Этим пациентам, помимо разъяснительной беседы, часто необходима консультация клинического психолога или психотерапевта.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

*Пациентка С., 31 год.*

Жалобы на заложенность носа, чихание, зуд век в апреле — мае, а также зуд в ротоглотке, чихание и заложенность носа при употреблении косточковых фруктов и орехов.

Вышеуказанные жалобы появились 4 года назад, когда, по мнению пациентки, она «неправильно вышла из очередного процесса детокса и голодания, начав сразу есть все подряд». На сезон цветения уезжает в другую климатическую зону.

Также (и пациентка уделяет этим проявлениям большее внимание) при употреблении кофе с овсяным молоком («возможно, там же глютен») — слизистые выделения из носа, при употреблении творога — слабость и запоры, цельное молоко — боли в животе, курица и индейка изредка — запоры. Безлактозное молоко, сырники покупные — без реакций, рыбу ест без реакций.

Со слов больной, при отдыхе на море реакций на пищу не отмечает вообще, ест все продукты. Выражает удивление, что в Москве, даже несмотря на обильный прием про- и пребиотиков, беспокоят запоры.

В январе 2019 г. она посещала детокс-программу в Таиланде, где получала гидроколонотерапию и клизмы с чесноком, с ее слов, «с отличным эффектом», после возвращения ела все продукты без реакций и проблем со стулом

не было. Однако через 3–4 недели все симптомы (слабость, вялость, боли в животе, вздутие и запоры) вернулись вновь.

Самостоятельно диагностирует себе синдром раздраженного кишечника и депрессию. Судя по беседе, основное заболевание (сезонный аллергический ринит и пищевая аллергия к косточковым и орехам) пациентку не так волнует, как потенциальная аллергия к белкам коровьего молока и глютену.

Она считает, что болезнь вызвана «психосоматикой», беспокоится, отчего «все это происходит». Иммунитет представляет, как что-то, что играет важную роль в качестве жизни, принятии событий, защите от болезней, долгой жизни и хорошем настроении. Рассказывает, что читает по поводу здорового образа жизни много литературы, принимает множество БАДов, «пытается быть экспертом в вопросах здоровья».

Третью группу составляют пациенты с различного рода соматизацией и ипохондрическими реакциями. В своей практике мы наблюдаем практически весь спектр соматоформных расстройств (очень часто ипохондрическое расстройство). Часто обращаются также больные с расстройствами аффективного спектра, которые интерпретируют соматические корреляты тревоги, апатии, сниженного настроения как признаки «проблем с иммунитетом». Ниже приведен вариант сенесто-ипохондрического синдрома с ипохондрической фиксацией на заболевании, проявляющийся неопределенными, неприятными и иногда довольно мучительными ощущениями (стягиванием, натяжением, переливанием, жжением, щекотанием и т. п.), локализующимися в различных частях тела, в сочетании со сверхценными идеями о наличии тяжелого, угрожающего заболевания. Обращает на себя внимание крайне необычный характер этих ощущений. При тщательном исследовании современными методами не удается выявить заболевание, которое могло бы вызвать эти разнообразные ощущения.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 3

*Пациент М., 36 лет.*

Жалобы на отек головки полового члена, головные боли, вялость, слабость, подверженность частым простудам.

Вышеуказанные жалобы стал отмечать после перенесенной в 2016 г. хламидийной инфекции. После курса антибактериальной терапии ПЦР к хламидиям отрицательная, болей, выделений нет, однако отмечает отек головки полового члена.

Обследован у иммунолога в Европе, обнаружено незначительное, клинически не значимое изменение иммунорегуляторного индекса в иммунном статусе (обычно сильное снижение индекса может говорить о вирусной инфекции, в частности ВИЧ, пациент неоднократно сдавал все анализы на вирусы — результаты отрицательные), остальные показатели без изменений.

После проведения вакцинации АКДС около 2 лет назад — полный регресс вышеуказанных жалоб на 2 недели, то же самое сразу после вакцинации от гриппа и от использования курса свечей противовирусного препарата, причем ровно в дни использования, а также при занятиях в спортзале и бегом.

В процессе разговора выясняется, что у пациента представление о вакцине как о препарате, «поднимающем общий иммунитет организма». Объяснение, что любая вакцина защищает лишь от определенного инфекционного агента и выработка защитных антител происходит спустя 2 недели после введения, а не сразу, вызывает у пациента замешательство и тревогу.



Аллергоанамнез, пищевой, лекарственный не отягощен, сопутствующие заболевания, операции и травмы отрицает.

Часто по работе ездит в Европу, с его слов, любит обследоваться там у своего врача, которая назначает ему препараты для повышения иммунитета в свечах, дающие временный хороший эффект. Характерно, что вирусных и бактериальных инфекций, которые позволили бы заподозрить у пациента иммунодефицитное состояние, нет.

Вышеприведенные варианты ипохондрической фиксации внимания на здоровье (его укреплении) или факте болезни часто определяются личностным радикалом пациента (чаще истерическим). Такие пациенты используют «симптом» в качестве самопрезентации, как средство коммуникации в семье, для улаживания межличностных конфликтов. Проявление «аллергии» в подобном случае будет вычурным, оригинальным, что укладывается в картину истеро-ипохондрического психопатологического синдрома (характеризующегося повышенной эмоциональной возбудимостью, театральностью поведения, склонностью к фантазированию, бурным аффективным реакциям и даже конверсионной симптоматикой). Приведем пример из практики.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 4

Пациентка Е., 37 лет.

Жалобы на тошноту при употреблении яиц.

Вышеуказанное состояние продолжается около 1–2 лет, после того как, со слов больной, она долго сидела на яичной диете. После окончания диеты «сложно стало переносить запах яиц, даже от скорлупы». Симптом беспокоит только дома, за границей таких проявлений нет. Пациентка описывает красочную симптоматику, выходит из кухни, когда муж чистит или готовит яйца, чтобы избежать ощущения тошноты от неприятного запаха, но в отпуске в Прибалтике летом спокойно могла готовить ему омлет.

Красочно описывает, что «где-нибудь в дровяной печи в Италии яйца на сковородке красиво выглядят и даже пахнут по-другому, и на них наверняка не будет реакции, в отличие от здешних».

Аллергоанамнез — аллергический риноконъюнктивит, сенсibilизация к пыльце деревьев и эпидермальным аллергенам.

Сопутствующие заболевания, операции и травмы отрицает.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью статьи была попытка некоторой квалификации неоднородных клинических картин пациентов, обращающихся за помощью в иммунологические центры. В фокусе внимания — больные, интерпретирующие свои жалобы как симптомы какой-то определенной аллерго- и иммунопатологии, но не имеющие объективных данных за нее. Авторы считают, что это проявление культурного феномена, определенной моды в нашей культуре на «аллергию» и «снижения» иммунитета. Такая интерпретация нетипичной для истинной аллерго- и иммунопатологии клинической картины более социально приемлема, чем предлагаемая в итоге — как проявление психического расстройства (соматоформного, тревожного, расстройства настроения, расстройства личности и пр.).

На основании клинических наблюдений авторами были выделены следующие типы пациентов, не имеющих аллерго- и иммунопатологии, в наличии которой они были убеждены:

- больные с истинной соматической патологией, проявления которой они ошибочно интерпретируют как «аллергию»;
- пациенты с ипохондрической фиксацией внимания на здоровье, здоровом образе жизни, с избегающим и избирательным пищевым поведением, релевантным культурным модам;
- лица, склонные к соматизации, с ипохондрической фиксацией на болезни.

Мы сознательно исключили из описания случаи тяжелой психической патологии с бредовой ипохондрией (сенестопатическая и ипохондрическая шизофрения, шизотипическое расстройство и пр.), встречающиеся в практике врача аллерголога-иммунолога намного реже, чем пограничная психическая патология.

Отметим, что необходимо проведение просветительской работы среди населения для улучшения первичной профилактики, а также повышение компетентности врачей первичного звена в области дифференциальной диагностики психических (в частности, соматоформных, тревожных и пр.) расстройств и истинных аллергических реакций и иммунодефицитных состояний, поскольку, получая неверные означения своего состояния от врачей общей практики (направление на дополнительное обследование к аллергологу-иммунологу), пациенты могут фиксироваться на них, годами искать причину «аллергии» и «снижения» иммунитета и не обращаться по поводу своего основного соматического заболевания или пограничных психических расстройств.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Поддубная Т.В. Обзор зарубежных исследований, посвященных различным аспектам психодерматологии (2010–2013). Современная зарубежная психология. 2014; 1: 58–71. [Poddubnaya T.V. Review of foreign studies devoted to various aspects of psychodermatology (2010–2013). Journal of Contemporary Foreign Psychology. 2014; 1: 58–71. (in Russian)]
- Akdis C.A., Agache I., eds. Global Atlas of Allergy. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.
- Лусс Л.В., Ильина Н.И. Актуальные направления и медико-социальные проблемы в клинической аллергологии: аллергены, скрытые аллергены, пищевые добавки. ГМО. Проблемы медицинские и не только. Российский аллергологический журнал. 2018; 5: 5–16. [Luss L.V., Ilyina N.I. Actual directions and medical and social problems in clinical allergology: allergens, hidden allergens, food additives, GMO. Medical and other problems. Russian Journal of Allergy. 2018; 5: 5–16. (in Russian)]
- Ильина Н.И., Богова А.В., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. Российский аллергологический жур-

нал. 2008; 6: 3–14. [Ilyina N.I., Bogova A.V., Luss L.V. Trends in the epidemiological research of allergic diseases prevalence in Russia for the past 10 years. Russian Journal of Allergy. 2008; 6: 3–14. (in Russian)]

- Латышева Е.А., Латышева Т.В., Пащенко М.В., Климова С.В., Манто И.А. Первичные иммунодефициты у взрослых — анализ регистра Института иммунологии. Российский аллергологический журнал. 2018; 4: 17–25. [Latysheva E.A., Latysheva T.V., Pashenkov M.V., Klimova S.V., Manto I.A. Primary immunodeficiency — analysis of registry of Institute of immunology. Russian Journal of Allergy. 2018; 4: 17–25. (in Russian)]
- Ehlers L. Pain and new cultural diseases. Dental Traumatology. 1999; 15(5): 193–7. DOI: 10.1111/j.1600-9657.1999.tb00773.x
- Shuttleton D.E. The fashioning of fashionable diseases in the eighteenth century. Lit. Med. 2017; 35(2): 270–91. DOI: 10.1353/lm.2017.0012
- Andrews J., Lawlor C. Introduction “An Exclusive Privilege ... to Complain”: framing fashionable diseases in the long eighteenth century. Lit. Med. 2017; 35(2): 239–69. DOI: 10.1353/lm.2017.0015
- Тхостов А.Ш., Райзман Е.М. Субъективный телесный опыт и ипохондрия: культурно-исторический аспект. В кн.: Тхостов А.Ш.

- Культурно-историческая психология. М.: Канон-плюс; 2020: 143–57. [Tkhostov A.Sh., Raizman E.M. Subjective corporeal experience and hypochondria: cultural and historical aspects. In: Tkhostov A.Sh. Cultural and historical aspects of pathopsychology. М.: Канон-Plus; 2020: 143–57. (in Russian)]
10. Busch F.N. Clinical approaches to somatization. *J. Clin. Psychol.* 2014; 70(5): 419–27. DOI: 10.1002/jclp.22086
  11. Chaturvedi S.K., Desai G., Shaligram D. Somatoform disorders, somatization and abnormal illness behavior. *Int. Rev. Psychiatry.* 2006; 18(1): 75–80. DOI: 10.1080/09540260500467087
  12. Hüsing P., Löwe B., Piontek K., Shedden-Mora M. Somatoform disorder in primary care: the influence of co-morbidity with anxiety and depression on health care utilization. *J. Eval. Clin. Pract.* 2018; 24(4): 892–900. DOI: 10.1111/jep.12898
  13. Hassel J.C., Danner D., Hassel A.J. Psychosomatic or allergic symptoms? High levels for somatization in patients with drug intolerance. *J. Dermatol.* 2011; 38(10): 959–65. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01249.x
  14. Amos J.J., Robinson R.G., eds. *Psychosomatic medicine: an introduction to consultation-liaison psychiatry.* Cambridge: Cambridge University Press; 2010. 290 p.
  15. Kessler R.C., Cox B.J., Green J.G., Ormel J., McLaughlin K.A., Merikangas K.R. et al. The effects of latent variables in the development of comorbidity among common mental disorders. *Depress. Anxiety.* 2011; 28(1): 29–39. DOI: 10.1002/da.20760
  16. Смулевич А.Б., ред. *Психосоматические расстройства в клинической практике.* М.: МЕДпресс-информ; 2016. 776 с. [Smulevich A.B., ed. *Psychosomatic disorders in clinical practice.* М.: MEDpress-Inform; 2016. 776 p. (in Russian)]
  17. Freeman J. *Hay-Fever: a key to the allergic disorders.* London: William Heinemann Medical Books; 1950. 321 p.
  18. Igea J.M. The history of the idea of allergy. *Allergy.* 2013; 68: 966–73. DOI: 10.1111/all.12174
  19. Тхостов А.Ш. Болезнь как семиотическая система. В кн.: Тхостов А.Ш. Культурно-историческая психология. М.: Канон-плюс; 2020: 78–112. [Tkhostov A.Sh. Disease as a semiotic system. In: Tkhostov A.Sh. Cultural and historical aspects of pathopsychology. М.: Канон-Plus; 2020: 78–112. (in Russian)]
  20. Neng J.M.B., Wec F. Attribution of somatic symptoms in hypochondriasis. *Clin. Psychol. Psychother.* 2015; 22(2): 116–24. DOI: 10.1002/cpp.1871
  21. Тхостов А.Ш., Нелюбина А.С. Обыденные представления о болезни в структуре идентификации пациента и врача как предиктор выбора пациентом способа лечения (на модели сердечно-сосудистых заболеваний). В кн.: Тхостов А.Ш. Культурно-историческая психология. М.: Канон-плюс; 2020: 113–42. [Tkhostov A.Sh., Nelyubina A.S. Common views of illness in the system of patient and physician identification as a predictor influencing the patient's choice of treatment (in a model of cardiovascular disease). In: Tkhostov A.Sh. Cultural and historical aspects of pathopsychology. М.: Канон-Plus; 2020: 113–42. (in Russian)]
  22. Rydén O., Andersson B., Andersson M. Disease perception and social behaviour in persistent rhinitis: a comparison between patients with allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy.* 2004; 59(4): 461–4. DOI: 10.1046/j.1398-9995.2003.00331.x
  23. Versteeg W., Te Molder H., Sneijder P. “Listen to your body”: participants’ alternative to science in online health discussions. *Health.* 2018; 22(5): 432–50. DOI: 10.1177/1363459317695632

Поступила / Received: 30.09.2019

Принята к публикации / Accepted: 11.12.19

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ \ LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
АД	— артериальное давление	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АКДС	— адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АМФ	— аденозинмонофосфат	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
БАД	— биологически активная добавка	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	СД	— сахарный диабет
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ФНО	— фактор некроза опухоли
ВПЧ	— вирус папилломы человека	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота	ЦОГ	— циклооксигеназа
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЭЭГ	— электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	СРБ	— С-реактивный белок
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	НьА1с	— гликированный гемоглобин
ИЛ	— интерлейкин	Ig	— иммуноглобулин
ИМТ	— индекс массы тела		
ИФА	— иммуноферментный анализ		
ИФН	— интерферон		
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности		