



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru



DOCTOR.RU
NEUROLOGY PSYCHIATRY

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 4 (2022)

A.V. AMELIN

For an interview with Head of
the Headache Diagnostics and
Management Centre at I.P. Pavlov
First St. Petersburg Medical
University of the Ministry of Health
of Russian Federation
see pages 4–5

Амелин Александр Витальевич

Интервью с руководителем
центра диагностики и лечения
головной боли Первого
Санкт-Петербургского
государственного
медицинского университета
им. акад. И.П. Павлова
читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 21, № 4 (2022)



При поддержке
Российского
общества
психиатров

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Неврология Психиатрия.
Том 21, № 4 (2022)

18+

Основан в 2002 году

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

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2020 — 0,652

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

Научные редакторы

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Кулеш А.А., д. м. н., доцент

Мельникова Е.А., д. м. н.

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

Шамрей В.К., д. м. н., профессор

Шнайдер Н.А., д. м. н., профессор

Ястребцева И.П., д. м. н., доцент

Директор журнала

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

Ответственный секретарь

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

Литературные редакторы

Гагальчий О.П., Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

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

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено
Аmeliным А.В.

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

Контакты редакции

107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

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

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

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

■ — на правах рекламы

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

Полные тексты статей доступны
на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 30.06.2022

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский съезд, д. 2

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 2 000 адр.

Доктор.Ру

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 21, № 4 (2022)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Амелин А.В.:** «Тактика терапии определяется источниками, возможными механизмами боли и пониманием того, имеем ли мы дело с острой или хронической болью...»

НЕВРОЛОГИЯ

- 6–12 **Психологические и поведенческие характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью**
Шагбазян А.Э., Гузий Е.А., Табеева Г.Р.
- 13–18 **Особенности пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью**
Ковальчук Н.А., Гузий Е.А., Табеева Г.Р.
- 19–23 **Клинические особенности болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга**
Ермилова Е.В., Воскресенская О.Н., Оспельникова Т.П., Шитова А.Д.
- 24–29 **Особенности показателей магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с мезиальной височной эпилепсией**
Панина Ю.С., Наркевич А.Н., Дмитренко Д.В.
- 30–35 **Прогнозирование течения мезиальной височной эпилепсии с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации**
Панина Ю.С., Наркевич А.Н., Дмитренко Д.В.
- 36–42 **Лечение пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в период пандемии COVID-19**
Камчатнов П.Р., Чугунов А.В.
- 43–46 **Состояние когнитивных функций при COVID-19 в остром и восстановительном периодах**
Кабыш С.С., Карпенкова А.Д., Прокопенко С.В., Голикова-Черешкевич А.В., Наркевич А.Н.
- 47–52 **Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении эмоционального выгорания врачей, связанного с COVID-19**
Кукшина А.А., Котельникова А.В., Турова Е.А., Щикота А.М., Тагирова Д.И.
- 53–59 **Послеоперационная мозговая дисфункция при протезировании аортального клапана сердца**
Цыган Н.В., Рябцев А.В., Андреев Р.В., Сапожников К.В., Пелешок А.С., Одинак М.М., Литвиненко И.В.

ПСИХИАТРИЯ

- 60–66 **Динамика клинической картины органического расстройства личности у призывников, признанных негодными или ограниченно годными к несению военной службы по призыву**
Григорьева Е.А., Лисаускене О.В.
- 67–71 **Сравнительный анализ клинико-криминологических характеристик пациентов с органическими психическими расстройствами и больных шизофренией, совершивших повторные общественно опасные деяния**
Попов С.Н.
- 72–78 **Вариабельность сердечного ритма при шизофрении и шизоаффективном расстройстве**
Антипова О.С., Резников М.К.
- 79–84 **Эффективность программы дестигматизации при соматизированных расстройствах**
Богушевская Ю.В., Погосов А.В.

Doctor.Ru

NEUROLOGY PSYCHIATRY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 4 (2022)

INTERVIEW

- 4–5 **Professor A.V. Amelin:** "The approach to management depends on the sources, possible mechanisms of pain, and understanding whether the pain is acute or chronic..."

NEUROLOGY

- 6–12 **Psychological and Behavioral Characteristics of Patients with Medication-Overuse Headache**
A.E. Shagbazyan, E.A. Guziy, G.R. Tabeeva
- 13–18 **Characteristics of Patients with Chronic Episodic Biliary Headache**
N.A. Kovalchuk, E.A. Guziy, G.R. Tabeeva
- 19–23 **Clinical Features of Pain Syndrome in Demyelinating Diseases with Spinal Cord Injury**
E.V. Ermilova, O.N. Voskresenskaya, T.P. Ospelnikova, A.D. Shitova
- 24–29 **Features of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy**
Yu.S. Panina, A.N. Narkevich, D.V. Dmitrenko
- 30–35 **Predicting the Course of Mesial Temporal Lobe Epilepsy Using Logistic Regression Methods and Classification Trees**
Yu.S. Panina, A.N. Narkevich, D.V. Dmitrenko
- 36–42 **Management of Patients with Musculoskeletal Pain Syndrome during COVID-19 Pandemic**
P.R. Kamchatnov, A.V. Chugunov
- 43–46 **Cognitive Functions During Acute Period of COVID-19 and Recovery**
S.S. Kabysheva, A.D. Karpenkova, S.V. Prokopenko, A.V. Golikova-Chereshkevich, A.N. Narkevich
- 47–52 **Hyperbaric Oxygenation in the Multimodality Therapy of COVID-19-Associated Emotional Burnout in Physicians**
A.A. Kukshina, A.V. Kotelnikova, E.A. Turova, A.M. Schikota, D.I. Tagirova
- 53–59 **Postoperative Cerebral Dysfunction in Cardiac Aortic Valve Replacement**
N.V. Tsygan, A.V. Ryabtsev, R.V. Andreev, K.V. Sapozhnikov, A.S. Peleshok, M.M. Odinak, I.V. Litvinenko

PSYCHIATRY

- 60–66 **Clinical Presentation Dynamics of an Organic Personality Disorder in Conscripts Who Are Condemned as Unserviceable or Partially Suitable for Conscript**
E.A. Grigorieva, O.V. Lisauskene
- 67–71 **Comparison of Clinical and Criminological Features of Patients with Organic Mental Disorders and Schizophrenia Who Committed Repeated Socially Dangerous Acts**
S.N. Popov
- 72–78 **Heart Rate Variability in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder**
O.S. Antipova, M.K. Reznikov
- 79–84 **Efficiency of the De-stigmatization Program in Somatoform Disorders**
Yu.V. Bogushevskaya, [A.V. Pogosov](#)

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Neurology Psychiatry.
Vol. 21, No. 4 (2022)

18+

Founded in 2002

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

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2020): 0.652

Editor-in-chief

Doctor.Ru

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

Science Editors:

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences
A.A. Kulesh, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

E.A. Melnikova, Doctor of Medical Sciences
M.M. Odinak, Professor, Doctor of Medical Sciences,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

V.K. Shamrey, Professor, Doctor of Medical Sciences
N.A. Schnaider, Professor, Doctor of Medical Sciences
I.P. Yastrebtsseva, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

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

Executive Editor

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

Literary Editors

O.P. Gagalchiy, E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

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

Photos

Front cover and page 4: Courtesy of A.V. Amelin

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

Journal Central Office:

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

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

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

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

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

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

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press":

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 30.06.2022

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,
Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 2,000 emails

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Студеникин, В.М., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
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

«Тактика терапии определяется источниками, возможными механизмами боли и пониманием того, имеем ли мы дело с острой или хронической болью...»



Амелин Александр Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра диагностики и лечения головной боли и профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Руководитель комитета головной боли Российского межрегионального общества по изучению боли, член президиума Российского общества по изучению головной боли и президиума Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга.

Автор более 180 научных работ, 5 монографий и методических рекомендаций Минздрава России. Под его руководством защищены 5 кандидатских и 4 докторские диссертации.

Награжден почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд.

— **Уважаемый Александр Витальевич, диагностика и лечение боли занимают важнейшее место среди проблем неврологии. Можно ли говорить о том, что растет количество пациентов, жалующихся на хроническую боль?**

— Мне трудно ответить на этот вопрос однозначно. Можно предположить, что количество пациентов с хроническими болевыми синдромами возрастает. Это, возможно, связано с увеличением продолжительности жизни.

Надо признать, что пожилой человек часто страдает от многих заболеваний, и, естественно, с возрастом число болевых синдромов увеличивается. Особенно распространен суставной болевой синдром.

Пациентов, страдающих от головных болей, тоже становится все больше. Во многом это объясняется особенностями окружающей действительности, темпом жизни, неприятными событиями — они для многих становятся источником дистресса. Он, как известно, очень часто сопровождается головной болью, в том числе головной болью напряжения. Иногда больные начинают злоупотреблять анальгетиками в попытках помочь себе справиться с головной болью, что в некоторых случаях приводит к развитию лекарственно-индуцированной головной боли, и создается замкнутый круг.

Медицинская статистика ведется, но по нозологическим формам. А руководствуясь этими данными, не всегда можно понять, есть ли у конкретного пациента боль в данном случае, острая она или хроническая. При формулировке диагнозов врачи порой не указывают, что у пациента хронический болевой синдром.

— **Скажите, пожалуйста, бывает ли, что боль становится следствием не органического поражения или заболевания, а постоянного стресса? Может ли такая боль перерасти в хроническую?**

— Стресс сам по себе вызвать боль не может, но он серьезно влияет на восприятие окружающей действительности. У человека в состоянии стресса даже незначительная соматическая причина может вызвать боль. При отсутствии стресса она была бы, скорее всего, излечена, но в условиях постоянного стресса способна хронизироваться.

— **С какими видами боли чаще всего обращаются к терапевту? С чем он может справиться сам, а когда необходима консультация невролога, хирурга?**

— Еще лет 35–40 назад боль в спине лечили хирурги, поскольку если у больного нет признаков страданий нервной

системы, но есть признаки страдания межпозвоночных суставов, межпозвоночных дисков, мышц, значит, у него заболевание опорно-двигательного аппарата. Его лечением раньше всегда занимались хирурги либо терапевты.

В силу традиций у нас неврологи лечат любые болевые синдромы. Сейчас терапевт направляет пациента с любой болью в суставах на консультацию к неврологу, хотя в некоторых случаях болевой синдром может быть проявлением, например, ревматологического или онкологического заболеваний. Чтобы не пропустить такую патологию, врачу любой специальности (терапевту, хирургу, неврологу) надо помнить так называемые «красные флажки», указывающие на возможный недоброкачественный характер боли.

— **В последние годы наблюдаются старение населения и увеличение количества коморбидных пациентов. Какие виды терапии боли предпочтительны для них?**

— Непросто вести больного с коморбидной патологией. Допустим, у пациента ИБС, нарушения сердечного ритма, он как минимум получает оральный антикоагулянт, средства для предупреждения ИБС, нитраты, антагонисты кальция, β -блокаторы. Если у него атеросклероз, то он принимает и гиполлипидемическое средство. Из схемы

лечения этого пациента ни один препарат невозможно исключить. Но если у него разовьется болевой синдром, например в спине, то любой специалист прибегнет к НПВП. Такие препараты могут усилить геморрагические осложнения на фоне применения антикоагулянтов, ряд других препаратов может увеличить риск тромбозов.

В рекомендациях сказано, что если польза от применения НПВП превышает потенциальные риски, то их можно назначить коротким курсом в минимальной дозе до купирования болевого синдрома. Но мы можем говорить только о купировании обострения, а хроническая боль вряд ли исчезнет полностью.

— Каковы причины появления мигрени, какие классы препаратов для ее лечения существуют? Что можно предпринять для профилактики приступов?

— Мигрень — самостоятельное заболевание ЦНС, которое проявляется головной болью, связанной с развитием нейрогенного воспаления в сосудах твердой мозговой оболочки. Появление новых препаратов, помогающих купировать или предупредить приступы мигрени, в частности триптанов, моноклональных антител, пептидов, родственных гену кальцитонина, подтверждает правильность наших знаний о механизмах формирования заболевания. Это не анальгетики. Например, триптаны взаимодействуют с серотониновыми рецепторами в твердой мозговой оболочке в сосудистой стенке, на периваскулярных волокнах сосудов твердой мозговой оболочки, блокируя выделение из этих нервных окончаний в сосудистую стенку провоспалительных медиаторов, которые вызывают затяжной приступ головной боли, известный как мигренозная головная боль.

В последние несколько лет применяются препараты для профилактики приступов: моноклональные антитела, пептиды, родственные гену кальцитонина. Их назначают только пациентам, страдающим частой эпизодической и хронической мигренью. Систематическое использование таких средств снижает риск очередного приступа мигрени, уменьшает количество ежемесячных мигренозных дней.

— Боль в спине — бич современного человека. Какие фенотипы боли можно выделить?

— Выделяют три группы болевых синдромов. Первая — так называемая неспецифическая скелетно-мышечная боль, максимально доброкачественная, с точки зрения исходов. Источником боли при данном патогенетическом варианте являются все структуры позвоночника: паравертебральные структуры, межпозвонковые диски, мягкие ткани, связки, мышцы в позвоночнике.

Второй фенотип — радикулярные боли. Корешковый синдром, радикулопатия — это особая форма болевого синдрома, которая связана с раздражением, компрессией спинномозгового корешка и представляет собой мучительные сильные боли, которые бывают не только в пояснице, но распространяются по ходу корешка по ноге до стопы, иногда даже сопровождаются слабостью в некоторых мышцах стопы. Причины развития радикулярной боли самые разнообразные: протрузия или экструзия межпозвонкового диска или большие остеофиты. Данные структуры позвоночника могут контактировать со спинномозговым корешком, который выходит в межпозвонковых отверстиях, и тогда возникает боль по ходу корешка. В некоторых случаях таким пациентам помогает только хирургическое лечение.

Третий вид — так называемая дисфункциональная боль. У нее сложный механизм развития: пациент жалуется на боль, а причины ее возникновения трудно распознать. Это некоторые формы хронических болевых синдромов, таких как фибромиалгия, синдром раздраженной кишки, хроническая головная боль напряжения, некоторые региональные комплексные болевые синдромы. В таких случаях возникновение боли связывают с нарушением функций ЦНС. Лечить ее нужно не анальгетиками, а средствами, которые способны воздействовать на центральные механизмы формирования боли.

Тактика терапии определяется источниками, возможными механизмами развития боли и пониманием того, имеем ли мы дело с острой или хронической болью, возможно ли устранение ее причины. Хроническую боль лечить сложно, потому что чаще всего у нее неустранимая причина, какое-то хроническое заболевание.

— Расскажите, пожалуйста, что нового содержится в вышедших в 2022 году клинических рекоменда-

циях по лечению боли в спине и суставах?

— В новых рекомендациях проведен анализ того, чего не стоит делать, а то, что стоит делать, сведено к некоторому рациональному минимуму. Там упомянуты НПВП, мышечные релаксанты, средства, влияющие на обменные процессы в хрящевой ткани. Ревматологи настаивают, что при лечении некоторых болевых синдромов, в частности суставных в области кисти, коленных суставов, связанных с дегенерацией суставных дисков, долгосрочное применение этих препаратов может улучшать структуру суставных дисков и косвенным образом уменьшать болевой синдром.

— Много говорится о частых радикулопатиях и скелетно-мышечных болях, возникающих вследствие перенесенного COVID-19. Насколько серьезна эта проблема?

— И влияние инфекции, и ограничительные меры, которые были связаны с пандемией, — серьезный стресс для населения. Конечно, последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции имеются. Пациенты наиболее часто жалуются на расстройства когнитивных функций: рассеянное внимание, ухудшение памяти. Вполне допускаю, что именно инфекция производит такое действие на функции мозга.

При так называемом постковидном синдроме в некоторых случаях жалобы больных настолько неспецифичны, что лишь недавно перенесенная инфекция заставляет считать их следствием COVID-19. Чтобы связать синдромокомплекс и заболевание, существует определенный временной фактор. Например, посттравматическая головная боль может быть диагностирована в том случае, если она возникла не более чем через 7–10 дней после перенесенной травмы головы. А для постковидного синдрома указывают периоды от недели до 2–3 месяцев. Но за 3 месяца после перенесенной инфекции у человека может возникнуть огромное количество проблем, которые не имеют к ней никакого отношения. Хотелось бы не допустить ситуации, когда мы перестанем диагностировать другие заболевания, будем пропускать их, считая, что любая проблема со здоровьем является следствием COVID-19.

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



Психологические и поведенческие характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью

А.Э. Шагбазян¹✉, Е.А. Гузий², Г.Р. Табеева²

¹ ООО «Правильное лечение»; Россия, г. Москва

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ) для дальнейшего их ведения.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В течение 12 месяцев наблюдались 120 пациентов (12 мужчин и 108 женщин, средний возраст мужчин — 46,3 ± 3,54 года, женщин — 41,3 ± 9,5 года) с первичной головной болью и ЛИГБ. Участники в зависимости от диагноза были разделены на две группы: группа I (n = 44) — пациенты с хроническими формами первичной головной боли без ЛИГБ, группа II (n = 76) — больные с хроническими формами первичной головной боли и ЛИГБ. Пациенты заполняли специальные опросники для выявления их клинико-психологических характеристик.

Результаты. В исследовании проводилось сопоставление групп по частоте приема различных видов анальгетических препаратов. Пациенты с ЛИГБ принимали обезболивающие средства: нестероидные противовоспалительные препараты — 15 (19,7%), триптаны — 38 (50%), комбинированные препараты — 23 (30,3%) человека; 46 больных выбрали обезболивающий препарат или препараты на основании скорости эффекта, также предпочтительными характеристиками были доступность (n = 25) и полное купирование боли (n = 19). Большинство участников выбрали обезболивающие препараты по рекомендации врача, 44 (57,9%) пациента с ЛИГБ пробовали самостоятельно отменить их, но неудачно. У лиц с ЛИГБ наиболее частыми поведенческими стратегиями являлись прием обезболивающих средств для предотвращения головной боли из-за страха перед болью (34,2%); отказ от отмены препарата из-за боязни усиления боли даже при наличии побочных эффектов (22,4%); частая практика эскалации количества и дозы симптоматических средств в условиях катастрофизации боли (21,1%). Изучение клинико-психологических характеристик, эмоциональных и поведенческих особенностей исследуемых пациентов показало, что необходимо более детальное исследование этих факторов для разработки дальнейшего плана лечения.

Заключение. При ведении больных с ЛИГБ необходим комплексный подход к всестороннему анализу их физического и эмоционального функционирования. Выявленные клинико-психологические особенности пациентов с ЛИГБ показывают важность диалога между врачом и пациентом для повышения эффективности лечения. Значительную роль в профилактических мероприятиях играют образовательные программы, вносящие существенный вклад в оптимизацию терапии и повышение качества жизни больных.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль, хроническая ежедневная головная боль, мигрень, головная боль напряженного, поведенческие особенности пациентов с хронической головной болью, обучающие программы для пациентов с головными болями.

Вклад авторов: Шагбазян А.Э., Гузий Е.А. — разработка концепции исследования, написание статьи, утверждение рукописи для публикации; Табеева Г.Р. — разработка концепции исследования, написание статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Шагбазян А.Э., Гузий Е.А., Табеева Г.Р. Психологические и поведенческие характеристики пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-6-12

Psychological and Behavioral Characteristics of Patients with Medication-Overuse Headache

A.E. Shagbazyan¹✉, E.A. Guziy², G.R. Tabeeva²

¹ LLC Right Treatment; 66 Perovskaya Str., build. 3, Moscow, Russian Federation 111394

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11 Rossolimo Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 119021

ABSTRACT

Study Objective: To evaluate the characteristics of patients with medication-overuse headache (MOH) for their further treatment.

Study Design: Prospective study.

Materials and Methods. Within 12 months, 120 patients (12 men and 108 women, mean age of men — 46.3 ± 3.54 years, of women — 41.3 ± 9.5 years) with primary headache and MOH were followed up. Participants were divided into two groups depending on the diagnosis: group I (n = 44) — patients with chronic forms of primary headache without MOH, group II (n = 76) — patients with chronic forms of primary headache and MOH. The patients filled out special questionnaires for their characterization.

✉ Шагбазян Анаит Эдуардовна / Shagbazyan, A.E. — E-mail: sha-a_89@mail.ru



Study Results. The study compared groups according to the frequency of taking various types of analgesic drugs. Patients with MOH took pain medications: non-steroidal anti-inflammatory drugs — 15 (19.7%), triptans — 38 (50%), combined drugs — 23 (30.3%); 46 patients chose analgesic drug/s based on the speed of effect, and the preferred characteristics of the drugs were the availability ($n = 25$) and complete relieve pain ($n = 19$). The most of participants chose pain medications based on a doctor's recommendation; 44 (57.9%) of MOH patients tried to cancel them on their own, but failed. In people with MOH, the most common behavioral strategies were: taking painkillers to prevent headaches due to fear of pain (34.2%); refusal to discontinue the drug due to fear of increased pain even in the presence of side effects (22.4%); frequent practice of escalating the amount and dose of symptomatic agents in conditions of catastrophic pain (21.1%). The characteristics of our patients and their emotional and behavioral features showed that a more detailed study of these characteristics and features is necessary to develop a further treatment plan.

Conclusion. When treating patients with MOH show that a complex approach to a comprehensive analysis of the state of physical and emotional health is needed. The characteristics of our patients once again prove the importance of a dialogue between a doctor and a patient to improve the effectiveness of treatment. A significant role in preventive methods implemented through educational programs are important for improving the quality of their lives.

Keywords: medication-overuse headache, chronic primary headache, migraine, tension type headache, behavioral characteristics of patients with chronic headache, educational programs in management of patients with headache.

Contributions: Shagbazyan, A.E., Guziy, E.A. — study design, text of the article, approval of the manuscript for publication; Tabeeva, G.R. — study design, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Shagbazyan A.E., Guziy E.A., Tabeeva G.R. Psychological and Behavioral Characteristics of Patients with Medication-Overuse Headache. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 6–12. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-6-12

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) — форма хронической головной боли, развитие которой связано с чрезмерным употреблением одного или нескольких классов обезболивающих препаратов, последующей модификацией течения цефалгического синдрома и усилением исходного паттерна головной боли. Впервые описанное в 1980-х годах [1], это заболевание включено в третье издание Международной классификации головной боли (МКГБ-3) [2], в раздел «Вторичные головные боли».

В современном представлении ЛИГБ — это головная боль, возникающая на протяжении 15 и более дней в месяц у пациента с существующей первичной головной болью после регулярного чрезмерного использования обезболивающих препаратов (в течение 10–15 и более дней/месяцев в зависимости от класса лекарственных средств) в период более 3 месяцев. ЛИГБ является повсеместной проблемой, ее частота составляет от 1 до 2% в популяции с максимальной распространенностью среди женщин в возрасте от 40 до 50 лет [3]. Люди с головной болью несут финансовые потери, в исследовании 2019 года A. Negro и соавт. дается точная количественная оценка ежегодных затрат, связанных с головной болью [4]. От ЛИГБ страдают около 63 млн человек во всем мире [3].

По сути, ЛИГБ — это биоповеденческое расстройство с гетерогенными патогенетическими механизмами и генетической предрасположенностью [5]. ЛИГБ становится частой причиной временной утраты трудоспособности и приводит к снижению качества жизни пациентов. Ведение больных с ЛИГБ представляет значительные трудности, связанные с недостаточной изученностью применяемых фармакологических и нефармакологических стратегий.

Поскольку патогенез ЛИГБ сложен и закономерности ее формирования недостаточно изучены [6, 7], одним из актуальных направлений является исследование клинико-психологических характеристик пациентов с хроническими ежедневными головными болями, злоупотребляющих симптоматическими средствами, и сравнение их с характеристиками людей, у которых не формируется ЛИГБ.

Подходы к ведению больных ЛИГБ с определением приоритетных терапевтических стратегий не разработаны, один из важнейших методов — первичная профилактика: обуче-

ние пациентов и информирование их о рисках, связанных с частым употреблением обезболивающих препаратов [8].

Клинико-эпидемиологические исследования позволяют идентифицировать некоторые факторы риска, способствующие развитию ЛИГБ [8]:

- возраст < 50 лет;
- женский пол;
- низкий уровень образования;
- хронические скелетно-мышечные симптомы;
- желудочно-кишечные расстройства;
- тревожное расстройство и депрессия;
- курение;
- снижение физической активности;
- метаболический синдром;
- регулярное употребление транквилизаторов.

Особое место в формировании ЛИГБ занимают поведенческие особенности [9]. Часто люди с головными болями, использующие препараты для купирования приступов, отмечают очевидную потребность в их систематическом приеме. Примечательно, что поведенческий паттерн таких больных характеризуется некоторыми особенностями. Наиболее частыми поведенческими стратегиями у них являются:

- 1) прием обезболивающих препаратов для предотвращения головной боли из-за страха перед болью;
- 2) частая практика эскалации количества и дозы симптоматических средств в условиях катастрофизации боли;
- 3) прием обезболивающих препаратов по другим показаниям;
- 4) отказ от отмены препарата из-за боязни усиления боли даже при наличии побочных эффектов.

Эти поведенческие особенности пациентов с ЛИГБ обуславливают сходство их с больными, страдающими другими формами зависимости. В связи с этим обсуждается роль синдрома зависимости и поведенческих расстройств в возникновении ЛИГБ, что связывают с некоторыми идентифицированными паттернами нейробиологических механизмов, прежде всего с дисфункцией орбитофронтальной коры головного мозга [10]. В формировании ЛИГБ определяющую роль играют и психологические факторы [9].

С учетом значения факторов риска, личностных и поведенческих особенностей пациентов с ЛИГБ мы провели

исследование клинико-психологических характеристик лиц с ЛИГБ и сопоставление их с таковыми у пациентов с мигренью и головной болью напряжения (ГБН).

Цель исследования: оценить характеристики пациентов с ЛИГБ для дальнейшего их ведения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании приняли участие 120 пациентов с первичными головными болями и ЛИГБ, проходившие лечение в 1-м, 2-м, 3-м неврологических отделениях Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова УКБ № 3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 25 сентября 2015 г. по 30 июня 2018 г., соответствовавшие критериям включения и подписавшие добровольное информированное согласие. Диагноз устанавливался в соответствии с диагностическими критериями МКГБ-3 от 2018 г. Помимо клинического обследования, исследования неврологического статуса, заполнения индивидуальной карты и опросников, все участники проходили необходимые стандартные лабораторные и инструментальные исследования.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 05-18 от 16.05.2018 г.

Критерии включения:

- 1) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- 2) возраст от 18 до 60 лет включительно;
- 3) верифицированные диагнозы хронической ГБН, хронической мигрени, согласно критериям МКГБ-3 от 2018 г.;
- 4) головная боль, обусловленная избыточным применением простых и комбинированных анальгетиков, триптанов, эрготаминов, по критериям МКГБ-3 от 2018 г.;
- 5) головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу по МКГБ-3 от 2018 г.;

б) ведение дневника головной боли.

Критерии невключения в исследование:

- 1) отсутствие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- 2) возраст до 18 или старше 60 лет;
- 3) отсутствие верифицированных диагнозов хронической ГБН, хронической мигрени, согласно критериям МКГБ-3 от 2018 г.;
- 4) беременность, кормление грудью;
- 5) наличие сопутствующей патологии: органической неврологической симптоматики при неврологическом осмотре, «сигналов опасности», требующих детального паралитического обследования, психических заболеваний, затрудняющих заполнение анкет; тяжелых соматических заболеваний;
- 6) головная боль, обусловленная избыточным применением опиатов, барбитуратов или бензодиазепинов, по критериям МКГБ-3 от 2018 г.

Критерии исключения:

- 1) отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- 2) изменение диагноза в ходе дообследования;
- 3) наступление беременности;
- 4) появление серьезных побочных эффектов в ответ на лечение;

5) возникновение или выявление тяжелых соматических заболеваний во время исследования.

Участники в зависимости от диагноза были разделены на две группы: группа I (n = 44) — пациенты с хроническими формами первичной головной боли без ЛИГБ, группа II (n = 76) — больные с хроническими формами первичной головной боли и ЛИГБ. Затем методом случайной рандомизации в каждой группе пациенты разделялись на подгруппы в зависимости от лечения, которое они получали.

В группе I участники из подгруппы А получали профилактическую терапию по общепринятым схемам, а пациенты из подгруппы В, помимо профилактической терапии, проходили обучающую программу (школу), разработанную в рамках исследования. Обучающая программа представляла собой цикл занятий, разделенных на модули. В школе пациентам мы рассказывали об основных формах головной боли, о доброкачественности, факторах риска, о приоритетных методах диагностики и возможностях лечения первичной головной боли.

В отдельном модуле более подробно информировали о мигрени, закономерности формирования фаз приступа, о том, как правильно купировать приступ мигрени. Отдельно мы обсуждали ЛИГБ, причины, приводящие к данному типу головной боли, клинико-психологические факторы риска и методы терапии. Пациенты получали информацию о современных лекарственных и нелекарственных методах лечения. Особое внимание уделялось изменению образа жизни (культуры питания, труда, отдыха и сна) в связи с головной болью и отношения к боли для уменьшения страданий.

В группе II больные с ЛИГБ из подгруппы А получали профилактическую терапию, и им была рекомендована отмена «виновного» обезболивающего препарата. Пациентам из подгруппы В также рекомендовали отмену обезболивающего препарата и профилактическое лечение, но они еще проходили обучающую программу. А больные из подгруппы С, помимо вышеперечисленного, получали детоксикационную терапию.

В исследовании в течение 12 месяцев наблюдались 12 мужчин и 108 женщин. Средний возраст мужчин — $46,3 \pm 3,54$ года, женщин — $41,3 \pm 9,5$ года. Пациенты группы II были незначительно старше: $45,10 \pm 9,83$ года против $41,09 \pm 7,58$ года в группе I.

В начале исследования были проведены опрос, клинический, неврологический и нейроортопедический осмотры. Участники группы I приходили на визит и заполняли анкеты 3 раза (начало исследования, через 1 и 3 месяца), участники группы II — 4 раза (начало исследования, через 1, 3 и 12 месяцев) (табл. 1, 2). Пациенты с ЛИГБ заполняли специальный подробный опросник, также проводилась оценка эмоционально-личностных черт этих больных с помощью опросника выраженности психопатологической симптоматики Symptom Check List-90-Revised.

Применялись методы описательной и сравнительной статистики. При анализе количественных переменных вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение, а при анализе качественных переменных — частоту и долю (%) от общего числа. Статистический анализ осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS 11.5 для Windows. С помощью SPSS рассчитывали и точные величины соответствующей значимой вероятности (p) и значимые различия средних арифметических. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1 / Table 1

Частота посещений и заполнения анкет участниками группы I (n = 44)
Frequency of visits and questionnaire completion by group I subjects (n = 44)

Материал для заполнения	1-е заполнение (начало исследования)	2-е заполнение (через 1 месяц)	3-е заполнение (через 3 месяца)
Дневник головной боли	Заполняли постоянно		
Дневник сопутствующих симптомов	Заполняли постоянно		
Sort Form 36	+	+	+
Индекс Headache and Assessment of Response to Treatment	+	+	+
Индекс Headache-Attributed Lost Time	+	+	+
Индекс Headache Impact Test 6	+	+	+
Комплексный болевой опросник	+	+	+
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	+	+	+
Для пациентов с мигренью — Qualité de Vie et Migraine, Migraine Assessment Current Treatment	+	+	+
Опросник школы головной боли	+	–	–

Таблица 2 / Table 2

Частота посещений и заполнения анкет участниками группы II (n = 76)
Frequency of visits and questionnaire completion by group II subjects (n = 76)

Материал для заполнения	1-е заполнение (начало исследования)	2-е заполнение (через 1 месяц)	3-е заполнение (через 3 месяца)	4-е заполнение (через 12 месяцев)
Дневник головной боли	Заполняли постоянно			
Дневник сопутствующих симптомов	Заполняли постоянно			
Sort Form 36	+	+	+	+
Индекс Headache and Assessment of Response to Treatment	+	+	+	+
Индекс Headache-Attributed Lost Time	+	+	+	+
Индекс Headache Impact Test 6	+	+	+	+
Комплексный болевой опросник	+	+	+	+
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	+	+	+	+
Специальный опросник для пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью	+	–	–	–
Опросник школы головной боли	+	–	–	–
Лидский опросник зависимости	+	–	–	–
Symptom Check List-90-Revised	+	–	–	–

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 36 (47,3%) пациентов с ЛИГБ была первичная головная боль двух типов — ГБН и мигрень. Выявлено, что у больных только с мигренью ЛИГБ встречается чаще, чем у людей только с ГБН: 24 (31,5%) против 16 (21,1%). Средняя длительность первичной головной боли к моменту формирования ЛИГБ у мужчин — $24,6 \pm 5,5$ года, у женщин — $13,5 \pm 4,5$ года. В таблице 3 представлены социо-демографические показатели пациентов обеих групп.

Как и в других исследованиях социо-демографических параметров пациентов с ЛИГБ, у нас отмечались такие факторы риска, как возраст < 50 лет и женский пол. Но 52,6% наших больных с ЛИГБ имели высшее образование, остальные — среднее или среднее специальное. Работали на момент проведения исследования 73,7% обследуемых группы II. Возможно, это тоже приводило к частому употреблению обезболивающих, так как им нужно было быть трудоспособными.

С учетом высокой коморбидности ЛИГБ мы проанализировали и данные о сопутствующих заболеваниях. У 14 (18,4%) больных были болевые синдромы в области спины в стадии ремиссии, у 9 (11,8%) — гипертоническая болезнь, у 3 (3,9%) — хронический гастрит в стадии ремиссии, у одного пациента — болезнь Паркинсона.

В исследовании проводилось сопоставление групп по частоте приема различных видов анальгетических препаратов. Участники с ЛИГБ принимали обезболивающие препараты: НПВП — 15 (19,7%), триптаны — 38 (50%), комбинированные препараты — 23 (30,3%) человека.

При интерпретации результатов важно учитывать, что некоторые пациенты принимали сразу несколько групп анальгетических препаратов.

В результате работы больных со специальным подробным вопросником выяснилось, почему лица с ЛИГБ выбрали конкретный препарат/препараты для купирования

Таблица 3 / Table 3

Социально-демографические показатели пациентов, n (%)

Social and demographic characteristics of patients, n (%)

Показатель	Группа I (n = 44)	Группа II (n = 76)
<i>Семейный статус</i>		
В браке	25 (56,8)	52 (68,4)
Не в браке	19 (43,2)	24 (31,6)
<i>Образование</i>		
Среднее	2 (4,5)	6 (7,9)
Среднее специальное	15 (34,1)	30 (39,5)
Высшее	27 (61,4)	40 (52,6)
<i>Занятость</i>		
Полная	27 (61,4)	40 (52,6)
Частичная	4 (9,1)	16 (21,1)
Не работает	13 (29,5)*	20 (26,3)*

* Отличия от имеющих полную занятость статистически значимы (p < 0,05).

* Statistically significant differences vs full-time employment (p < 0.05).

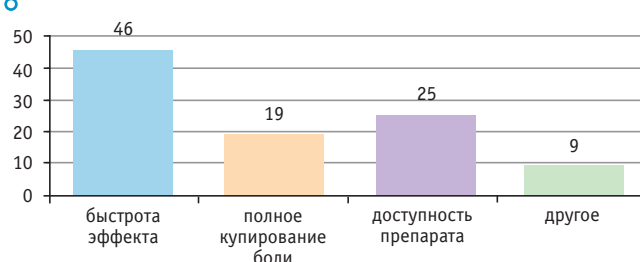
головной боли. На рисунке представлена характеристика причин такого выбора.

Как видно из рисунка, большинство больных выбирали обезболивающий препарат или препараты на основании скорости эффекта, также предпочтительными характеристиками были доступность и полное купирование боли.

Одной из проблем эффективного обезболивания является стратегия подбора препарата. У обследованных нами больных выявлены особенности подбора средств для купирования головной боли. В таблице 4 представлена сравнительная характеристика способов выбора конкретных анальгетиков. Следует учитывать, что участники могли выбрать несколько вариантов ответов.

Как видно из таблицы 4, в большинстве случаев выбор обезболивающих препаратов осуществлялся по рекомендации врача.

Рис. Причины выбора препарата для купирования головной боли пациентами с лекарственно-индуцированной головной болью (n = 76)
Fig. Reasons for selection of a medication for headaches by patients with drug-induced headache (n = 76)



Нами проводился анализ субъективных отчетов пациентов о наличии у них чрезмерного употребления симптоматических средств. В таблице 5 представлены ответы участников исследования о том, есть или была ли зависимость у них и у их родственников.

Большинство опрошенных пациентов с ЛИГБ отметили, что у них есть зависимость от принимаемых анальгетиков, но у их родственников зависимость отсутствовала.

Анализ анамнестических сведений показал, что до начала нашего исследования 44 (57,9%) пациента с ЛИГБ пытались самостоятельно отменить обезболивающие препараты. Однако они сообщали, что отмена была неудачной и в большинстве случаев участились головные боли, отмечалось нарушение сна, поэтому им снова приходилось возвращаться к приему обезболивающих препаратов.

Особое место в формировании ЛИГБ занимают поведенческие характеристики. Часто люди с головными болями, использующие препараты для купирования приступов, отмечают очевидную потребность в их систематическом приеме. После анализа данных специального подробного опросника выявлены характерные поведенческие стратегии у исследуемых больных (табл. б).

Так, среди пациентов с ЛИГБ наиболее частыми поведенческими стратегиями являлись:

- прием обезболивающих препаратов для предотвращения головной боли из-за страха перед болью (34,2%);

Таблица 4 / Table 4

Способ выбора препаратов для купирования головной боли, n (%)

Method for selection of a medication for headaches, n (%)

Группы	Рекомендация врача	Рекомендация знакомых	Совет из рекламы	Самостоятельный подбор
I (n = 44)	28 (63,6)	6 (13,6)	12 (27,3)	9 (20,5)
II (n = 76)	46 (60,5)	15 (19,7)	15 (19,7)	19 (25,0)

Таблица 5 / Table 5

Субъективные отчеты пациентов о наличии у них или их родственников различных форм зависимости, n (%)

Subjective patient reports on various dependences in patients or their relatives, n (%)

Ответ пациента	Есть ли у Вас зависимость от анальгетиков?		Была ли какая-нибудь зависимость у Ваших родственников?	
	группа I (n=44)	группа II (n=76)	группа I (n=44)	группа II (n=76)
Да	5 (11,4)	56 (73,6)	2 (4,5)	4 (5,3)
Нет	38 (86,3)	20 (26,4)	35 (79,5)	60 (79,0)
Не знаю	1 (2,3)	0	7 (16,0)	12 (15,7)

Поведенческие стратегии пациентов исследуемых групп, n (%)
Behavioural strategies in study groups, n (%)

Стратегия	Группа I (n = 44)	Группа II (n = 76)
Прием обезболивающих препаратов для предотвращения головной боли из-за страха перед болью	5 (11,4)	26 (34,2)
Частая практика эскалации количества и дозы симптоматических средств в условиях катастрофизации боли	4 (9,1)	16 (21,1)
Прием обезболивающих препаратов по другим показаниям	3 (6,8)	5 (6,6)
Отказ от отмены препарата из-за боязни усиления боли даже при наличии побочных эффектов	4 (9,1)	17 (22,4)
Вышеперечисленные стратегии поведения отрицают	28 (63,6)	12 (15,7)

- отказ от отмены препарата из-за боязни усиления боли даже при наличии побочных эффектов (22,4%);
- частая практика эскалации количества и дозы симптоматических средств в условиях катастрофизации боли (21,1%).

Всего 15,7% участников с ЛИГБ отмечали, что такие поведенческие стратегии для них не характерны, при этом большинство пациентов без ЛИГБ (63,6%) такое поведение у себя отрицают.

Наши больные с ЛИГБ также заполняли опросник выраженности психопатологической симптоматики. В таблице 7 представлена сравнительная характеристика психопатологических синдромов у лиц с ЛИГБ и с мигренью и ГБн без ЛИГБ. Нами найдены некоторые различия между группами по уровням тревоги, депрессии, представленности зависимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЛИГБ — сложное заболевание, на формирование которого могут влиять различные факторы риска и поведенческие особенности пациентов. В 11-летнем исследовании К. Наген и соавт. выявлено несколько факторов риска ЛИГБ у людей с хронической головной болью [11]. Регулярное употребление транквилизаторов, повышенные баллы по Госпитальной шкале тревоги и депрессии увеличивали риск ЛИГБ. Похожие факторы риска найдены и у наших пациентов с ЛИГБ, однако лишь у немногих, что позволяет рассматривать более широкий спектр факторов риска для конкретных подгрупп больных с ЛИГБ.

В некоторых исследованиях сообщалось, что катастрофизация и страх боли связаны с более высоким риском злоупотребления обезболивающими препаратами у пациентов с болью [12, 13]. Из-за катастрофизации больные также

могут принимать обезболивающие с целью предотвращения головной боли. У лиц с хроническими ежедневными головными болями более высокие показатели катастрофизации, чем у людей с мигренью, при этом более высокий уровень катастрофизации связан с более низким качеством жизни.

Похожие поведенческие особенности мы отмечали у наших пациентов с ЛИГБ. Для уменьшения катастрофизации боли может быть использована когнитивно-поведенческая терапия для людей с головной болью [14].

Существует несколько исследований, изучающих психологические факторы, которые влияют на течение головных болей и приводят к ЛИГБ. Исследование С. Lundqvist и соавт. показало, что аддитивные расстройства предсказывают рецидив ЛИГБ через год наблюдения после лечения [15]. Риск развития ЛИГБ выше у лиц с семейным анамнезом ЛИГБ или злоупотребляющих ПАВ [16]. Показано, что депрессия и особенно тревожность часто сопутствуют мигрени, в большей степени у тех пациентов, у которых верифицируется ЛИГБ [17, 18]. Сходный паттерн различий получен в нашем исследовании при сравнении выраженности психопатологической симптоматики у участников обеих групп.

Таким образом, ведение пациентов с ЛИГБ для врача сопряжено с целым рядом трудностей. Требуются более детальное изучение факторов риска, личностных и поведенческих особенностей больных с ЛИГБ, тщательный анализ стратегий их поведения, наличия и степени эмоционально-аффективных расстройств, что позволит разработать эффективный план лечения. Необходим комплексный подход к терапии таких пациентов. Важно использование доказанных лекарственных и нелекарственных методов, а именно отмена «виновного» препарата, обучающие программы, профилактическая, детоксикационная и когнитивно-поведенческая

Показатели выраженности психопатологической симптоматики у пациентов исследуемых групп
Intensity of psychopathologic symptoms in study groups

Психопатологические синдромы	Группа I (n = 44)	Группа II (n = 76)
Депрессия	30 ± 12,6	41 ± 10,4*
Тревожное расстройство	35 ± 15,5	40 ± 9,2
Аддитивные расстройства	25 ± 13,3	38 ± 8,8
Обсессивно-компульсивное расстройство**	28 ± 10,9	34 ± 12,7
Фобическое расстройство	26 ± 12,5	29 ± 8,5

* P = 0,058.

** P = 0,017.

терапия для снижения уровня катастрофизации, модификация образа жизни.

Поскольку в первый год отмены избыточного приема обезболивающих препаратов высок риск рецидива ЛИГБ (45%), нужно предотвращать возникновение ЛИГБ у пациентов с мигренью и ГБН. Все больные с частыми приступами головной боли должны быть информированы о потенциальной опасности развития ЛИГБ.

Важную роль играют обучающие программы в рамках школы головной боли, в ходе которых обсуждается достоверная научная информация о цефалгиях. Обучение может способствовать тому, что пациент начнет рационально относиться к своему состоянию и к боли, сможет контролировать уровень тревожности и ожидание нового приступа. В дальнейшем возможно

формирование у больных новых стратегий преодоления с учетом личностных и клинико-психологических характеристик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ведении пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью необходим комплексный подход с всесторонним анализом состояния физического и эмоционального здоровья. Выявленные в нашем исследовании клинико-психологические характеристики пациентов демонстрируют важность диалога врача и больного, который повышает эффективность стратегий профилактики. Значительную роль в профилактических мероприятиях играют образовательные программы, вносящие существенный вклад в оптимизацию терапии и повышение качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mathew N.T., Stubits E., Nigam M.P. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*. 1982; 22(2): 66–8. DOI: 10.1111/j.1526-4610.1982.hed2202066.x
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
- Galli F., Tanzilli A., Simonelli A., Tassorelli C. et al. Personality and personality disorders in medication-overuse headache: a controlled study by SWAP-200. *Pain Res. Manag.* 2019; 2019: 1874078. DOI: 10.1155/2019/1874078
- Negro A., Sciattella P., Rossi D., Guglielmetti M. et al. Cost of chronic and episodic migraine patients in continuous treatment for two years in a tertiary level headache centre. *J. Headache Pain*. 2019; 20(1): 120. DOI: 10.1186/s10194-019-1068-y
- Табеева Г.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г., Азимова Ю.Э. и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022; 14(1): 4–13. [Tabeeva G.R., Osipova V.V., Filatova E.G., Azimova Yu.E. et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022; 14(1): 4–13. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13
- Vandenbussche N., Laterza D., Lisicki M., Lloyd J. et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J. Headache Pain*. 2018; 19(1): 50. DOI: 10.1186/s10194-018-0875-x
- Diener H.C., Dodick D., Evers S., Holle D. et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019; 18(9): 891–902. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2
- Probyn K., Bowers H., Mistry D., Caldwell F. et al. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*. 2017; 7(8): e016670. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016670
- Mose L.S., Bornhøft J.O., Primdahl J., Gram B. Coping and motivation for change — an interview study of the experience from participation in an educational program for patients with medication-overuse headache. *J. Patient Exp*. 2021; 8: 23743735211034289. DOI: 10.1177/23743735211034289
- Kringelbach M.L. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005; 6(9): 691–702. DOI: 10.1038/nrn1747
- Hagen K., Linde M., Steiner T., Stovner L. et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain*. 2012; 153(1): 56–61. DOI: 10.1016/j.pain.2011.08.018
- Jamison R.N., Link C.L., Marceau L.D. Do pain patients at high risk for substance misuse experience more pain? A longitudinal outcomes study. *Pain Med*. 2009; 10(6): 1084–94. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00679
- Morasco B.J., Turk D.C., Donovan D.M., Dobscha S.K. Risk for prescription opioid misuse among patients with a history of substance use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2013; 127(1–3): 193–9. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2012.06.03
- Taguchi K., Numata N., Takanashi R., Takemura R. et al. Integrated cognitive behavioral therapy for chronic pain: an open-labeled prospective single-arm trial. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(6): e23859. DOI: 10.1097/MD.00000000000023859
- Lundqvist C., Grande R.B., Aaseth K., Russell M.B. Dependence scores predict prognosis of medication overuse headache: a prospective cohort from the Akershus study of chronic headache. *Pain*. 2012; 153(3): 682–6. DOI: 10.1016/j.pain.2011.12.008
- Faizi F., Tavallaei A., Rahimi A., Saghafinia M. Management of chronic daily headache and psychiatric co-morbidities by lifestyle modification: participatory action research combining new communication media. *Anesth. Pain Med*. 2017; 7(2): e42782. DOI: 10.5812/aapm.42782
- Ljubisavljević M., Ignjatović A., Ljubisavljević S. The ruminative thought style with associated anxiety influences the occurrence of medication-overuse headache. *J. Clin. Neurol*. 2021; 17(3): 419–27. DOI: 10.3988/jcn.2021.17.3.419
- Diener H.C., Holle D., Dresler T., Gaul C. Chronic headache due to overuse of analgesics and anti-migraine agents. *Dtsch Arztebl. Int*. 2018; 115(22): 365–70. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0365

Поступила / Received: 04.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 30.05.2022

Об авторах / About the authors

Шагбазян Анаит Эдуардовна / Shagbazyan, A.E. — врач-невролог клиники 000 «Правильное лечение». 111394, Россия, г. Москва, ул. Перовская, д. 66, кор. 3. <https://orcid.org/0000-0003-2561-5944>. E-mail: sha-a_89@mail.ru

Гузий Елена Александровна / Guziy, E.A. — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6472-0735. <https://orcid.org/0000-0001-7698-725X>. E-mail: lena15637@mail.ru

Табеева Гюзьяль Рафкатовна / Tabeeva, G.R. — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>. E-mail: grtabeeva@gmail.com

Особенности пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью

Н.А. Ковальчук ✉, Е.А. Гузий, Г.Р. Табеева

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить характеристики и приверженность к терапии пациентов с мигренью.

Дизайн: обсервационное сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. Нами проанализированы карты 184 пациентов, проходивших лечение с диагнозом мигрени. Средний возраст составил 42 ± 12 лет. У 82 (44,6%) больных в диагнозе было указано сочетание мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). Изучены анамнез мигрени, обращаемость к врачу, применение средств для купирования мигрени в течение жизни и опыт профилактической терапии. Мы также оценивали факторы, определяющие развитие ЛИГБ в зависимости от частоты мигрени, сочетанных заболеваний и использованных препаратов. Через 6 месяцев после выписки из клиники среди участников проводился опрос об эффективности профилактической терапии. Сравнивали пациентов с сочетанным диагнозом ЛИГБ и без такового. Приверженность больных, начавших медикаментозную профилактику, определяли с помощью шкалы Мориски — Грина.

Результаты. У 125 (67,9%) больных установлена хроническая мигрень, а у 59 (32,1%) мигрень расценена как частая эпизодическая. Среди лиц с хронической мигренью было 66 (52,8%) человек с ЛИГБ и 59 (47,2%) без нее, среди участников с частой эпизодической мигренью — 16 (27,1%) и 43 (72,9%) соответственно. В группе хронической мигрени ЛИГБ встречалась статистически значимо чаще ($p = 0,001$). В ходе корреляционного анализа взаимосвязи между длительностью анамнеза мигрени и опытом медикаментозной терапии не получена значимая связь между количеством используемых препаратов, распределенных по действующему веществу, и длительностью заболевания ($p = 0,115$, $p = 0,12$), однако при подсчете лекарств по торговым названиям отмечается наличие статистически значимой взаимосвязи ($p = 0,149$, $p = 0,048$). Выявлена и статистически значимая взаимосвязь при анализе длительности заболевания в зависимости от наличия ЛИГБ ($p = 0,001$): увеличение длительности анамнеза мигрени сопряжено с развитием ЛИГБ.

Из 184 больных 22 (12%) не начинали предписанное лечение. Из соблюдавших назначения ($n = 162$) наиболее приверженными к терапии, по данным шкалы Мориски — Грина, были 137 (84,5%) пациентов, недостаточно привержен 21 (13%) и не привержены к терапии 4 (2,5%). Наилучший комплаенс наблюдался у больных, принимавших антидепрессанты ($p = 0,024$). Более приверженными к профилактической терапии были пациенты без сочетанной ЛИГБ ($p = 0,045$), они также отмечали положительный эффект от профилактического лечения ($p = 0,047$).

Заключение. Большинство больных оказались приверженными к лечению. Мы установили, что 142 (78%) наших пациента уже были знакомы с профилактической терапией, но значимая разница в комплаентности таких больных и тех, кто впервые получал подобное лечение, отсутствовала. Наиболее привержены к лечению пациенты, принимавшие антидепрессанты, а также лица без ЛИГБ, они же чаще отмечали положительный эффект от профилактической терапии, что может рассматриваться как результат не только высокой комплаентности, но и исходно меньшей тяжести заболевания.

Ключевые слова: хроническая мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль, приверженность к лечению.

Вклад авторов: Ковальчук Н.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Гузий Е.А. — обзор литературы, Табеева Г.Р. — разработка дизайна исследования, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ковальчук Н.А., Гузий Е.А., Табеева Г.Р. Особенности пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 13–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-13-18

Characteristics of Patients with Chronic Episodic Bilious Headache

N.A. Kovalchuk ✉, E.A. Guziy, G.R. Tabeeva

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

ABSTRACT

Study Objective: To study the characteristics and compliance of patients with bilious headache.

Study Design: Observational comparative clinical trial.

Materials and Methods. We reviewed medical records of 184 patients treated for bilious headaches. The mean age was 42 ± 12 years old. Diagnosis of 82 (44.6%) patients combined bilious headache and drug-induced headaches (DIH). We examined the past history of bilious headaches, frequency of visits to the doctor, life-long use of medications to kill bilious headache, and preventive therapy. Also, we reviewed the factors impacting DIH development depending on prevalence of bilious headaches, comorbidities and medications used. 6 months after discharge from the hospital, participants took a survey on the efficiency of preventive management. We compared patients with and without DIH. Compliance of patients who started drug prevention was assessed using Morisky–Green questionnaire.

Study Results. 125 (67.9%) patients had chronic bilious headache, while in 59 (32.1%) patients, bilious headaches were episodic. Patients with chronic bilious headaches included 66 (52.8%) persons with DIH and 59 (47.2%) did not have any bilious headaches, while among patients with episodic bilious headache the figures were 16 (27.1%) and 43 (72.9%), respectively. In chronic bilious headache group, the frequency of DIH was statistically higher ($p = 0.001$). The correlation analysis of the relation between the duration of the history of bilious headaches and past drug therapy did not demonstrate any significant correlation between the amount of drugs used (grouped by the active

✉ Ковальчук Надежда Александровна / Kovalchuk, N.A. — E-mail: dr.N.Kovalchuk@yandex.ru



ingredient) and course of disease ($p = 0.115$, $p = 0.12$); however, when drugs are counted on their trade names, there is a statistically significant correlation ($p = 0.149$, $p = 0.048$). Also, statistically significant correlation is seen when reviewing the duration of disease depending on the presence of DIH ($p = 0.001$): a longer past history of bilious headaches is associated with DIH development.

22 out of 184 patients (12%) did not start prescribed therapy. According to Morisky–Green questionnaire results, 137 (84.6%) patients were highly compliant, 21 (13%) were inadequately compliant, and 4 (2.5%) were not compliant at all. Most highly compliant were patients on antidepressants ($p = 0.024$). Patients with combined chronic bilious headache and DIH were also more compliant with preventive therapy ($p = 0.045$); patients without DIH mentioned beneficial effect from the therapy more often ($p = 0.047$).

Conclusion. A majority of patients were compliant with the therapy. We found out that 142 (78%) patients were familiar with preventive therapy; however, there was no statistically significant difference in compliance between such patients and naive subjects. Patients taking antidepressants and those without DIH are most compliant; they mentioned the beneficial effect of the preventive therapy more often, and this is a result not only of good compliance, but also of initially less severe disease.

Keywords: chronic bilious headache, drug-induced headache, compliance.

Contributions: Kovalchuk, N.A. — thematic publications reviewing, text of the article; Guziy, E.A. — review of references; Tabeeva, G.R. — study design, text editing, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Kovalchuk N.A., Guziy E.A., Tabeeva G.R. Characteristics of Patients with Chronic Episodic Bilious Headache. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 13–18. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-13-18

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета проходят стационарное лечение около 4000 пациентов, 5% из которых наблюдаются по поводу тяжелого течения мигрени. За последние десятилетия в неврологической практике достигнуты значительные достижения в лечении головной боли, однако уровень первичной помощи пациентам остается неудовлетворительным из-за неверной клинической интерпретации головной боли, недостаточной обращаемости и отсутствия информированности больных о причинах симптомов и принципах терапии [1, 2].

Так, по данным интернет-опроса [3], проведенного в 2020 г., 37% опрошенных никогда не обращались к врачу по поводу головной боли, а из тех, кого консультировал доктор, только 26,5% принимали предписанные препараты.

Эти факторы ведут к необоснованному и бесконтрольному приему анальгетиков, формируя различные паттерны трансформации головной боли [4]. В результате около 40% пациентов нуждаются в назначении профилактической терапии, получают адекватное лечение не более 25% [2]. Однако успех лечения зависит не только от соответствия клиническим рекомендациям. Основным барьером служит недостаточная приверженность пациентов вследствие опасений появления побочных эффектов или, наоборот, недостаточного эффекта от лечения, отсутствия качественной медицинской помощи [1, 5].

Цель исследования: изучить характеристики и приверженность к терапии пациентов с мигренью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2018 по 2020 г. проводилось обсервационное сравнительное клиническое исследование, в ходе которого мы анализировали карты пациентов, проходивших стационарное лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Всего за указанный период проанализированы карты 10 833 больных, из них 871 (8%) — с диагнозами различных форм головных болей, также головная боль была указана в структуре сочетанных заболеваний при кодировках М53.0, М54.2, I67.8 по МКБ-10.

Отобраны 497 карт пациентов с основным или сочетанным диагнозом мигрени (G43.0, 43.1, 43.3, 43.8). Согласно данным отобранных карт, профилактическую терапию назначили 217 пациентам, 184 из них приняли участие в исследовании. У 82 (44,6%) из 184 больных в диагнозе указано сочетание мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ).

Нами проанализированы анамнез мигрени, в т. ч. клинические характеристики головной боли, возраст дебюта; обращаемость к врачу, применение средств для купирования мигрени в течение жизни и опыт профилактической терапии. Мы также оценивали факторы, определяющие развитие ЛИГБ в зависимости от частоты мигрени, сочетанных заболеваний и использованных препаратов. Оценка анамнеза лекарственной терапии проводилась с разделением препаратов по действующему веществу, номенклатурным группам и по соответствию клиническим рекомендациям.

Через 6 месяцев после выписки из клиники среди участников проводился опрос об эффективности профилактической терапии. Сравнивали пациентов с сочетанным диагнозом ЛИГБ и без такового. Приверженность больных, начавших медикаментозную профилактику, определяли с помощью шкалы Мориски — Грина [6].

Статистический анализ производился с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых 50 и более). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями определялись с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с использованием метода линейной регрессии.

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались как медиана (Me) и нижний и верхний квартили (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни, сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности — с применением критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 160 женщин и 24 мужчины, средний возраст которых составлял 42 ± 12 лет (95% ДИ: 41–44 года, min — 19 лет, max — 67 лет). Большинство

пациентов имели высшее образование, проживали в городе, работали, состояли в браке (табл. 1).

Изучение образа жизни выявило, что 158 (85,3%) больных не курили, 169 (91,8%) не употребляли алкоголь или употребляли не более 2 раз в месяц, у 114 (62%) отсутствовала регулярная физическая активность.

Дебют мигрени отмечался в возрасте от 14 до 25 лет (Q_1-Q_3 , min — 5 лет, max — 48 лет), на момент опроса длительность заболевания составляла от 11 до 31 года (Q_1-Q_3 , min — 1 год, max — 56 лет). Ретроспективный анализ карт пациентов показал, что у 125 (67,9%) из них установлена хроническая мигрень, а у 59 (32,1%) мигрень расценена как частая эпизодическая, однако ее влияние на повседневную активность и трудоспособность определило назначение профилактической терапии. У 82 (44,6%) человек выявлена ЛИГБ.

Среди лиц с хронической мигренью было 66 (52,8%) больных с ЛИГБ и 59 (47,2%) без нее, среди участников с частой эпизодической мигренью — 16 (27,1%) и 43 (72,9%) соответственно. В группе хронической мигрени ЛИГБ встречалась статистически значимо чаще ($p = 0,001$; используемый метод: χ^2 Пирсона). Шансы развития ЛИГБ при хронической мигрени были выше в 3,006 раза, чем при частой эпизодической мигрени, ОШ было статистически значимым (95% ДИ: 1,534–5,892).

Помимо различного течения мигрени и сочетания ее с ЛИГБ, мы изучили сочетание мигрени и других хронических заболеваний у 100 (54,3%) участников (табл. 2).

Структура хронических заболеваний представлена патологией сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной систем. Реже наблюдалось сочетание мигрени с заболеваниями легочной системы и с неврологической патологией; 17 пациентов указали на наличие заболеваний эмоционально-аффективной сферы (депрессии). Лечение сочетанного заболевания получали 59 человек.

Таблица 1 / Table 1

Социо-демографические характеристики пациентов с мигренью (n = 184)
Social and demographic characteristics of patients with bilious headaches (n = 184)

Характеристика		Количество пациентов, n (%)
Пол	женский	160 (87,0)
	мужской	24 (13,0)
Образование	среднее	13 (7,1)
	среднее специальное	42 (22,8)
	высшее	129 (70,1)
Место жительства	сельская местность	15 (8,2)
	город	169 (91,8)
Рабочий статус	работающие	113 (61,4)
	неработающие	68 (37,0)
	декретный отпуск	3 (1,6)
Семейное положение	нет данных	2 (1,1)
	холост/не замужем	29 (15,8)
	женат/замужем	125 (67,9)
	разведен/разведена	20 (10,9)
	вдовец/вдова	8 (4,3)

Таблица 2 / Table 2

Структура хронических заболеваний у больных с мигренью (n = 100)
Structure of chronic diseases in patients with bilious headaches (n = 100)

Заболевания	Количество пациентов
Артериальная гипертензия	33
Ишемическая болезнь сердца	5
Нарушения сердечного ритма	5
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	31
Синдром раздраженного кишечника	28
Патология щитовидной железы	33
Сахарный диабет	4
Бронхиальная астма	4
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Синдром беспокойных ног	16
Фибромиалгия	3
Эпилепсия	1
Депрессия	17

Анализ наличия сочетанной хронической боли на момент опроса показал, что 128 (69,6%) участников испытывали постоянную боль в течение 3 месяцев, чаще всего в шейном отделе позвоночника (82; 44,6%); 54 (29,3%) отмечали сопутствующую боль в пояснице, 45 (24,5%) — боль в суставах, 35 (19%) — в грудном отделе позвоночника, 9 (4,9%) — в лице. При этом 64 (34%) человека жаловались на сочетание двух и более видов боли. Лечение сочетанной боли получали 70 (38%) больных. Значимые различия в приверженности к профилактической терапии между сравниваемыми группами с сочетанной хронической болью не получены.

Препараты, использованные для лечения приступов мигрени

Ретроспективный анализ ранее использованных препаратов показал, что со времени дебюта мигрени их количество варьировало в среднем от 3 до 6, наиболее часто пациенты принимали 5 препаратов различных групп, как по отдельности, так и в комбинации между собой (min — 1, max — 13).

Распределение лекарственных средств по группам позволило выявить, что в 170 (92,4%) случаях больные использовали препараты, входящие в клинические рекомендации по лечению головной боли [7], а в 150 (81,5%) случаях — не включенные в рекомендации. В 140 (76,1%) случаях пациенты принимали препараты из различных (рекомендованных и нереконмендованных) групп, как самостоятельно, так и комбинируя между собой.

Из рекомендованных средств для купирования мигрени чаще всего пациенты отдавали предпочтение препаратам ибупрофена, суматриптана, парацетамола, ацетилсалициловой кислоты. Часто использовались также не рекомендованные к приему комбинированные анальгетики, содержащие метамизол (табл. 3). Стоит отметить, что в 46 (25%) случаев больные подбирали препарат самостоятельно.

В ходе корреляционного анализа взаимосвязи между длительностью анамнеза мигрени и опытом медика-

Таблица 3 / Table 3

Структура лекарственной терапии для купирования мигрени
Structure of drug therapy for bilious headaches arrest

Группы препаратов	Количество пациентов, n (%)
Рекомендованные для купирования мигрени	170 (92,4)
Ибупрофен	118 (64,1)
Суматриптан	96 (52,2)
Парацетамол	81 (44,0)
Ацетилсалициловая кислота	68 (37,0)
Диклофенак	33 (17,9)
Метамизол натрия	27 (14,7)
Золмитриптан	19 (10,3)
Напроксен	18 (9,8)
Элетриптан	14 (7,6)
Наратриптан	4 (2,2)
Ризатриптан	3 (1,6)
Эрготамин	12 (6,5)
Не рекомендованные для купирования мигрени	150 (81,5)
Комбинированные анальгетики	138 (75,0)
Кетопрофен	42 (22,8)
Кеторолак	4 (2,2)
Нимесулид	13 (7,1)

ментозной терапии не получена значимая связь между количеством используемых препаратов, распределенных по действующему веществу, и длительностью заболевания ($\rho = 0,115$, теснота связи по шкале Чеддока слабая, $\rho = 0,12$), однако при подсчете лекарств по торговым названиям отмечается наличие статистически значимой взаимосвязи ($\rho = 0,149$, теснота связи по шкале Чеддока слабая, $\rho = 0,048$). Наблюдаемая зависимость количества используемых лекарственных препаратов от длительности анамнеза мигрени описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{кол-во препаратов в анамнезе по торговым названиям}} = 0,037 \times X_{\text{длительность мигрени}} + 4,573.$$

При увеличении длительности мигрени на 1 год следует ожидать возрастания числа используемых препаратов для купирования мигрени на 0,037 (рис. 1). Полученная модель объясняет 2,6% наблюдаемой дисперсии в отношении количества препаратов.

Выявлена и статистически значимая взаимосвязь при анализе длительности заболевания в зависимости от наличия ЛИГБ ($\rho = 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна — Уитни): увеличение длительности анамнеза мигрени сопряжено с развитием ЛИГБ (рис. 2). Однако не получены убедительные доказательства влияния на развитие ЛИГБ приема препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями ($\rho = 0,685$), а также при сравнении методов выбора препарата (по назначению врача или самостоятельно) ($\rho = 0,921$; используемый метод: χ^2 Пирсона).

Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий связь между увеличением количества лекарственных препаратов и длительностью анамнеза мигрени
Fig. 1. Regression plot characterising the correlation between an increase in medications and duration of bilious headache past history

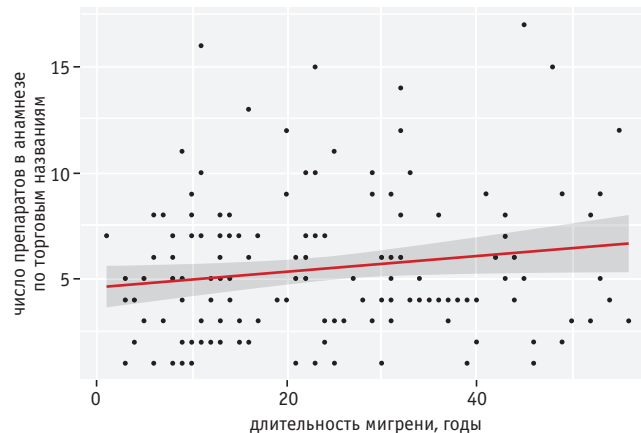
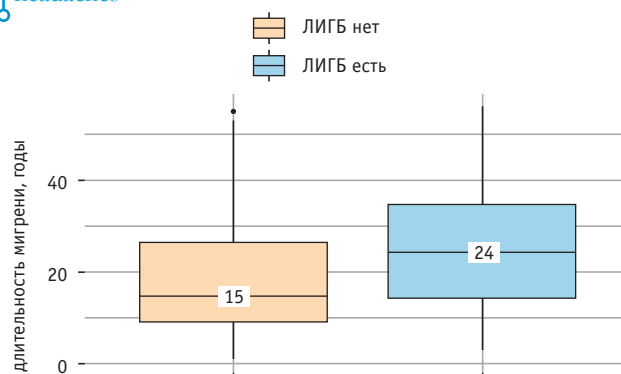


Рис. 2. Анализ риска развития лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) в зависимости от длительности мигрени
Fig. 2. Analysis of the risks of drug-induced headaches (DIH) depending on duration of bilious headaches



Анализ паттернов использования профилактической терапии

Среди 184 пациентов, которым была назначена профилактическая терапия, 102 (55,5%) рекомендованы препараты группы антидепрессантов, 46 (25%) получали β -адреноблокаторы, 33 (17,9%) — антиконвульсанты, 3 (1,6%) — блокаторы кальциевых каналов.

Чаще всего в назначениях фигурировали препараты amitriptилина ($n = 48$; 26,1%), метопролола ($n = 43$; 23,4%), топирамата и венлафаксина (по 42; 22,8%), препараты дулоксетина, флуоксетина и эсциталопрама назначались в 8 (4,3%) случаях каждый. Верапамил принимали 3 (1,6%) человека; миртазапин, пароксетин, пропранолол — по 2 (1,1%) пациента; вальпроевую кислоту, габапентин, ламотриджин, сертралин, тразодон, флувоксамин, циталопрам — по 1 (0,5%).

Анализ опыта профилактической терапии показал, что только 42 (22,8%) больным профилактическая терапия назначена впервые, повторную профилактическую терапию

одним препаратом получали 80 (43,5%), двумя — 38 (20,7%), тремя — 12 (6,5%), четырьмя — 6 (3,3%), пятью — 5 (2,7%) и семью — 1 (0,5%) человек.

Анализ приверженности к профилактической терапии мигрени

Изучение соблюдения назначений выявило, что 22 (12%) человека не начинали предписанное лечение. Из соблюдавших назначения (n = 162) наиболее приверженными к терапии, по данным шкалы Мориски — Грина, были 137 (84,5%) пациентов, недостаточно привержен 21 (13%) и не привержены 4 (2,5%).

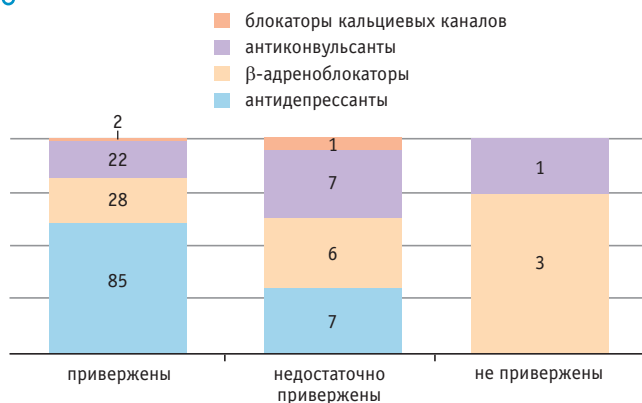
В ходе анализа приверженности к лечению в зависимости от назначенных препаратов обнаружено, что наиболее приверженными оказались пациенты, принимавшие антидепрессанты (p = 0,024; используемый метод: χ^2 Пирсона) (рис. 3).

Однако при сопоставлении анамнеза профилактической терапии и комплаентности не найдены существенные различия в соблюдении назначений на момент опроса (p = 0,729; используемый метод: критерий Краскела — Уоллиса).

Приверженность к профилактической терапии мигрени в зависимости от наличия лекарственно-индуцированной головной боли

Нами выполнен анализ зависимости приверженности к лечению от сочетания с ЛИГБ, который показал, что пациенты с хронической мигренью без ЛИГБ были более привержены к профилактической терапии (p = 0,045; используемый метод: χ^2 Пирсона) (табл. 4).

Рис. 3. Анализ приверженности к терапии в зависимости от групп профилактических препаратов
Fig. 3. Analysis of compliance depending on the preventive drug group



При сравнении соблюдения назначений в зависимости от рекомендованных групп препаратов для профилактической терапии нам не удалось установить статистически значимые различия (p = 0,521) (используемый метод: χ^2 Пирсона). Положительный эффект в виде уменьшения количества дней с головной болью, снижения интенсивности мигрени, увеличения трудоспособности отмечали 78 (48,1%) человек из 162 начавших терапию. При этом положительный эффект чаще отмечали пациенты без ЛИГБ (p = 0,047; используемый метод: χ^2 Пирсона).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наблюдавшихся в Клинике нервных болезней большинство составляли женщины в среднем возрасте около 40 лет. Длительность заболевания сильно варьировала — в среднем от 11 до 31 года.

Примечательно, что 44,6% пациентов имели сочетанный диагноз хронической мигрени и ЛИГБ, а это диктует необходимость проведения дополнительных лечебных мероприятий, таких как дезинтоксикационная терапия.

С момента дебюта мигрени среднее количество используемых групп препаратов было от 3 до 6, установлена тенденция к росту числа различных лекарственных средств при увеличении длительности анамнеза мигрени. В 140 случаях пациенты использовали препараты из различных (входящих и не входящих в рекомендации по купированию мигрени) фармакологических групп, как последовательно, так и одновременно. Примечательно, что 46 больных самостоятельно подбирали препарат для купирования головной боли, хотя ранее консультировались с врачом.

К сожалению, не представляется возможным ретроспективно оценить частоту приема комбинаций препаратов как возможный предиктор появления ЛИГБ. Однако вероятность развития ЛИГБ у пациентов с хронической мигренью в нашем исследовании оказалась в 3 раза выше, чем при частой эпизодической мигрени. Такие данные вполне закономерны с учетом тенденции к возрастанию употребления различных препаратов с увеличением длительности мигрени, подтверждение этого предположения возможно при более подробной регистрации употребления лекарственных средств в проспективном лонгитудинальном исследовании.

Необходимость назначения профилактической терапии пациентам с ЛИГБ продолжает обсуждаться. Так, в систематическом обзоре С.С. Chiang и соавт. не выявлена статистически значимая разница в улучшении самочувствия между пациентами, отказавшимися от приема симптоматических средств, и участниками группы с дополнительно назначенным профилактическим лечением [8].

Таблица 4 / Table 4

Зависимость приверженности к профилактическому лечению от наличия лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), n (%)

Dependence of preventive therapy compliance on the presence of drug-induced headaches (DIH), n (%)

Наличие ЛИГБ	Привержены	Недостаточно привержены	Не привержены	Не начинавшие лечение
ЛИГБ-	71 (51,8)*	10 (47,6)	3 (75,0)	18 (81,8)
ЛИГБ+	66 (48,2)	11 (52,4)	1 (25,0)	4 (18,2)

* Отличие от больных с лекарственно-индуцированной головной болью статистически значимо (p = 0,045).
* Statistically significant difference (p = 0.045) from patients with drug-induced headaches.

Однако в мультицентровом исследовании, проведенном в период с 2004 по 2014 г., отмечено преимущество отмены избыточно употребляемого лекарственного препарата в сочетании с профилактическим лечением по сравнению только с отменой препарата, вызвавшего ЛИГБ [9].

Для проведения стационарного лечения в Клинику нервных болезней поступают пациенты с наиболее сложным течением головной боли для наблюдения, дообследования и подбора адекватной терапии. Они представляют собой самую трудную категорию. Одной из наиболее доступных и эффективных стратегий профилактики хронизации головной боли, развития ЛИГБ является информирование пациентов о причинах головной боли, факторах риска хронизации и рисках бесконтрольного приема лекарственных средств [10].

По данным А.Э. Шагбазян и соавт. [11], в группах пациентов с ЛИГБ, которые наряду с медикаментозным лечением проходили обучающие программы в отношении головной боли, индексы влияния на качество жизни и трудоспособ-

ность (Headache-Attributed Lost Time, Headache Impact Test 6) статистически значимо ($p < 0,05$) снизились через 12 месяцев от начала лечения, в отличие от показателей в группах, где эти стратегии не применялись.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По полученным нами данным, большинство больных оказались приверженными к лечению. Мы установили, что 142 (78%) наших пациента уже были знакомы с профилактической терапией, но значимая разница в комплаентности таких больных и тех, кто впервые получал подобное лечение, отсутствовала.

Наиболее привержены лечению пациенты, принимавшие антидепрессанты, а также лица без лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), они же чаще отмечали положительный эффект от профилактической терапии, что может рассматриваться как результат не только высокой комплаентности, но и исходно меньшей тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lipton R.B., Serrano D., Holland S., Fanning K.M. et al. Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: effects of sex, income, and headache features. *Headache*. 2013; 53(1): 81–92. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02265.x
- Peh K.Q.E., Kwan Y.H., Goh H., Ramchandani H. et al. An adaptable framework for factors contributing to medication adherence: results from a systematic review of 102 conceptual frameworks. *J. Gen. Intern. Med.* 2021; 36(9): 2784–95. DOI: 10.1007/s11606-021-06648-1
- Ковальчук Н.А., Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13(4): 81–7. [Kovalchuk N.A., Kiryanova E.A., Tabeeva G.R. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021; 13(4): 81–7. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87
- Blumenfeld A.M., Bloudek L.M., Becker W.J., Buse D.C. et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013; 53(4): 644–55. DOI: 10.1111/head.12055
- Dodick D., Loder E., Manack Adams A., Buse D.C. et al. Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (cameo) study. *Headache*. 2016; 56(5): 821–4. DOI: 10.1111/head.12774
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care*. 1986; 24(1): 67–74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
- Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р., Лебедева Е.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017; 117(1–2): 28–42. [Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R., Lebedeva E.R. et al. Diagnosis and treatment of migraine: recommendations of the Russian experts. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117(1–2): 28–42. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20171171228-42
- Chiang C.C., Schwedt T.J., Wang S.J., Dodick D.W. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia*. 2015; 36(4): 371–86. DOI: 10.1177/0333102415593088
- Tassorelli C., Jensen R., Allena M., De Icco R. et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014; 34(9): 645–55. DOI: 10.1177/0333102414521508
- Головачёва В.А., Парфёнов В.А., Табеева Г.Р., Осипова В.В. и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(2): 4–9. [Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Tabeeva G.R., Osipova V.V. et al. The optimization of management of chronic daily headache patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117(2): 4–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2017117214-9
- Шагбазян А.Э., Ковальчук Н.А., Табеева Г.Р. Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13(3): 27–33. [Shagbazyan A.E., Kovalchuk N.A., Tabeeva G.R. Role of educational programs in management of patients with medicationoveruse headache. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021; 13(3): 27–33. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-27-33

Поступила / Received: 04.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 07.06.2022

Об авторах / About the authors

Ковальчук Надежда Александровна / Kovalchuk, N.A. — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5883-0684. <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>. E-mail: dr.N.Kovalchuk@yandex.ru
 Гузий Елена Александровна / Guziy, E.A. — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6472-0735. <https://orcid.org/0000-0001-7698-725X>. E-mail: lena15637@mail.ru
 Табеева Гюзьяль Рафкатовна / Tabeeva, G.R. — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>. E-mail: grtabeeva@gmail.com

Клинические особенности болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга

Е.В. Ермилова¹✉, О.Н. Воскресенская¹, Т.П. Оспельникова², А.Д. Шитова^{1, 2}

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клинические особенности болевого синдрома (БС) при демиелинизирующих заболеваниях (ДЗ) с поражением спинного мозга на примере пациентов с рассеянным склерозом (РС) или заболеваниями спектра нейрооптикомиелита (ЗСНОМ).

Дизайн: исследование методом поперечных срезов (cross-sectional).

Материалы и методы. Обследованы 30 больных ДЗ с поражением спинного мозга. Все пациенты разделены на две группы: с БС (n = 20, из них 10 пациентов с РС и 10 с ЗСНОМ) и без него (n = 10, из них 7 пациентов с РС и 3 с ЗСНОМ). Все участники проходили стандартное интервьюирование, оценку неврологического статуса, интенсивности боли по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), степени общей инвалидизации по Expanded Disability Status Scale, а также заполняли опросники по наличию нейропатического БС (DN4), тревоги и депрессии Бека, качества жизни Short Form 36-item health survey.

Результаты. Продолжительность БС составляла в среднем $23,5 \pm 1,3$ дня у больных с РС и $46,6 \pm 2,4$ дня у пациентов с ЗСНОМ ($p = 0,00014$). Статистически значимой разницы в интенсивности БС по ВАШ между исследуемыми группами не было. При анализе баллов по шкале качества жизни SF-36 статистически значимая разница выявлена в показателях психического здоровья (при БС — $30,1 \pm 2,6$, без БС — $50,77 \pm 3,39$ балла, $p = 0,000182$), социальной активности (при БС — $30,35 \pm 10,37$, без БС — $77,33 \pm 6,5$ балла, $p = 0,00145$), ролевого функционирования, зависящего от физических факторов (при БС — $27,5 \pm 3,31$, без БС — $44,22 \pm 5,55$ балла, $p = 0,0019842$), ролевого функционирования, зависящего от эмоциональных факторов (при БС — $27,6 \pm 11,38$, без БС — $70,67 \pm 14,74$ балла, $p = 0,001649$), а также в интенсивности БС (при БС — $38,80 \pm 7,27$, без БС — $73,56 \pm 6,56$ балла, $p = 0,001571$). По данным шкалы тревоги и депрессии Бека, депрессия значимо чаще встречалась у пациентов с БС ($p = 0,002$).

Заключение. Нейропатическая боль при ЗСНОМ более интенсивна и продолжительна, а характеристики боли не зависят от возраста, пола и длительности заболевания. У пациентов с БС снижены показатели психического компонента здоровья, социального и ролевого функционирования. Статистически значимые различия в указанных показателях между больными с РС и ЗСНОМ не выявлены.

Ключевые слова: рассеянный склероз, заболевания спектра нейрооптикомиелита, нейропатическая боль, болезненные тонические мышечные спазмы, болевой синдром.

Вклад авторов: Ермилова Е.В. — сбор сведений, обработка статистических данных, оформление основного текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Воскресенская О.Н. — помощь в организации сбора сведений, проверка и редактирование текста статьи, статистических данных; Оспельникова Т.П. — проверка и редактирование статистических данных, подбор литературных источников; Шитова А.Д. — помощь в сборе сведений и в подсчете статистических данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ермилова Е.В., Воскресенская О.Н., Оспельникова Т.П., Шитова А.Д. Клинические особенности болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 19–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-19-23

Clinical Features of Pain Syndrome in Demyelinating Diseases with Spinal Cord Injury

E.V. Ermilova¹✉, O.N. Voskresenskaya¹, T.P. Ospelnikova², A.D. Shitova^{1, 2}

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

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Vaccines and Serums them. I.I. Mechnikov"; 5A Maly Kazeny Lane, Moscow, Russian Federation 105064

ABSTRACT

Study Objective: To study the clinical features of pain syndrome (PS) in demyelinating diseases (DS) with spinal cord damage on the example of patients with multiple sclerosis (MS) or spectrum of neuroopticomylitis disorders (NMOSD).

Study Design: Cross-sectional study.

Materials and Methods. 30 patients with demyelinating diseases and spinal cord injury were examined. All patients were divided into two groups: with PS (n = 20, of which patients with MS — 10, with NMOSD — 10) and without it (n = 10, of which patients with MS — 7, with NMOSD — 3). All participants underwent standard interviewing, assessment of neurological status, pain intensity on a 10-point visual analog scale (VAS), the degree of general disability on the Expanded Disability Status Scale, and also filled out questionnaires on the presence of neuropathic PS (DN4), Beck's anxiety and depression, quality of life Short Form 36-item health survey.

✉ Ермилова Елизавета Викторовна / Ermilova, E.V. — E-mail: Dr.ermilovaneuro@yandex.ru



Study Results. The duration of PS was on average 23.5 ± 1.3 days in patients with MS and 46.6 ± 2.4 days in patients with NMOSD ($p = 0.00014$). There was no statistically significant difference in the intensity of PS according to VAS between the study groups. When analyzing the scores on the SF-36 quality of life scale, a statistically significant difference was revealed in mental health indicators (with PS — 30.1 ± 2.6 , without PS — 50.77 ± 3.39 points, $p = 0.000182$), social activity (with PS — 30.35 ± 10.37 , without PS — 77.33 ± 6.5 points, $p = 0.00145$), role functioning associated with physical factors (with PS — 27.5 ± 3.31 , without PS — 44.22 ± 5.55 points, $p = 0.0019842$), role functioning associated with emotional factors (with PS — 27.6 ± 11.38 , without PS — 70.67 ± 14.74 points, $p = 0.001649$), as well as in the intensity of PS (with PS — 38.80 ± 7.27 , without PS — 73.56 ± 6.56 points, $p = 0.001571$). According to the Beck scale of anxiety and depression, depression was significantly more common in patients with PS ($p = 0.002$).

Conclusion. Neuropathic pain in NMOSD is more intense and prolonged, and the characteristics of pain do not depend on age, gender and duration of the disease. In patients with PS, the indicators of the mental component of health, social and role functioning are reduced. Statistically significant differences in these indicators between patients with MS and NMOSD were not revealed.

Keywords: multiple sclerosis, spectrum of neuroopticomylitis disorders, neuropathic pain, painful tonic muscle spasms, pain syndrome.

Contributions: Ermilova, E.V. — collection of information, processing of statistical data, design of the main text of the article, approval of the manuscript for publication; Voskresenskaya, O.N. — assistance in organizing the collection of information, checking and editing the text of the article, statistical data; Ospelnikova, T.P. — checking and editing the text of the article, statistical data; Shitova, A.D. — assistance in collecting information, in calculating statistical data.

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

For citation: Ermilova E.V., Voskresenskaya O.N., Ospelnikova T.P., Shitova A.D. Clinical Features of Pain Syndrome in Demyelinating Diseases with Spinal Cord Injury. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 19–23. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-19-23

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) и заболевания спектра нейрооптикомиелита (ЗСНОМ) — аутоиммунные демиелинизирующие заболевания (ДЗ) ЦНС с высоким процентом инвалидизации [1]. Известно, что в структуре симптомов ДЗ болевой синдром (БС) занимает одну из главенствующих позиций. БС страдают от 29 до 86% больных РС [2].

В настоящее время нет единого взгляда на механизм возникновения БС при ДЗ, на его связь с типом и тяжестью течения болезни, гендерными характеристиками. Исследования демонстрируют, что БС при РС, в отличие от такового при ЗСНОМ, протекает более легко и представлен в двух основных вариантах: 1) болезненные тонические мышечные спазмы (БТМС); 2) нейропатический болевой синдром (НБС) [3, 4].

БТМС впервые описаны в 1958 году у пациентов с РС, однако, по данным немногочисленных исследований, их частота у больных ЗСНОМ выше (от 3 до 35%) [5]. БТМС могут возникать в течение 48 дней после 1-й атаки ЗСНОМ и, как правило, не связаны с нарастанием неврологического дефицита или появлением новых очагов демиелинизации на МРТ [6].

По данным исследований Y. Kanamoto и соавт., НБС может появляться в дебюте заболевания, еще до развития очаговой неврологической симптоматики. Нейропатическая боль сопровождается различными расстройствами чувствительности и зачастую рефрактерна к проводимой терапии [2, 7].

Ученые связывают этот феномен с разным расположением очагов демиелинизации в спинном мозге. Из-за особенности экспрессии аквапорина-4 очаги поражения располагаются в сером веществе спинного мозга, вокруг центрального канала, затрагивая в том числе боковые рога, а также 3-й, 4-й желудочки, зону таламуса головного мозга [8]. Поражение ЦНС при ЗСНОМ так или иначе затрагивает структуры ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

Центральный БС при РС также фенотипически гетерогенен и включает в себя постоянную и пароксизмальную центральную нейропатическую боль, БТМС и другую боль, не относящуюся к нейропатической [9]. K.B. Svendsen и соавт. пытались найти корреляцию между расположением очагов демиелинизации в спинном мозге и БС у больных РС, однако обнаружили лишь небольшое различие, касающееся более распространенного поражения таламо-кортикального пути у больных с БС [8, 10]. Исследователи подтверждают роль иммунной системы в формировании БС, которая участвует в выработке большого числа провоспалительных цитокинов [11].

В структуре коморбидной патологии у пациентов с ДЗ особое место занимают тревожно-депрессивные расстройства. Известно, что клинически значимыми тревогой и депрессией страдают до 56% больных с РС и до 67% с ЗСНОМ [12].

Поскольку БС является одной из важных составляющих клинической картины при ДЗ, представляет интерес дальнейшее изучение его характеристик и влияния на качество жизни данной категории пациентов.

Цель исследования: изучить клинические особенности БС при ДЗ с поражением спинного мозга на примере пациентов с РС или ЗСНОМ. Исследование проведено методом поперечных срезов (cross-sectional).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с 2020 по 2021 г. обследованы 30 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет со спинальными очагами, соответствующими критериям диагностики РС или ЗСНОМ (критериям MacDonald от 2007 г., критериям диагностики ЗСНОМ от 2015 г.).

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 и старше 65 лет; очаговые изменения в спинном мозге, не соответствующие критериям диагностики РС или ЗСНОМ.

Все участники были разделены на две группы: с БС ($n = 20$, из них 10 пациентов с РС и 10 с ЗСНОМ) и без сопутствующего БС ($n = 10$, из них 7 больных с РС и 3 с ЗСНОМ).

Пациенты проходили стандартное интервьюирование, включавшее в себя сбор жалоб и анамнеза заболевания, оценку интенсивности боли по 10-балльной ВАШ, а также заполняли опросники DN4 (шкала оценки наличия нейропатического БС), тревоги и депрессии Бека, Short Form 36-item health survey (SF-36). Кроме того, у каждого пациента проводилась оценка по расширенной шкале оценки степени инвалидизации Expanded Disability Status Scale (EDSS) и неврологического статуса. Центральный нейропатический БС диагностировали на основании клинических характеристик, данных опросника DN4, а также отсутствия конкурирующих причин боли.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. Пациенты перед заполнением протокола подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Мы проанализировали связь между наличием БС и нозологической принадлежностью ДЗ (РС, ЗСНОМ), показателями SF-36, EDSS, шкалы тревоги и депрессии Бека, а также

возрастом, полом, продолжительностью заболевания. Нами проведен и анализ клинических характеристик БС.

Статистические расчеты производились в программе SPSS Statistics. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка, для параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей, критерий Манна — Уитни — для показателей, не соответствующих нормальному распределению, для непараметрических данных — критерий χ^2 для произвольных таблиц. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинические характеристики обследованных пациентов представлены в *таблице 1*. Как видно из представленной *таблицы*, группы были сопоставимы по полу, возрасту дебюта и тяжести течения заболевания.

При анализе характеристик боли (*табл. 2*) выявлено два вида БС: НБС и БТМС. Наиболее часто боль локализовалась в грудном отделе позвоночника, мышцах бедер и голеней. Более редко она встречалась в мышцах верхнего плечевого пояса и поясничном отделе позвоночника.

При описании боли пациенты использовали следующие характеристики: жгучая, пылающая, распирающая, простреливающая. БТМС локализовались преимущественно в паравerteбральных мышцах грудного отдела позвоночника и икроножных мышцах.

Продолжительность БС составляла в среднем $23,5 \pm 1,3$ дня у больных РС и $46,6 \pm 2,4$ дня при ЗСНОМ. Из качественных характеристик чувствительных нарушений чаще встречались гиперестезия, тактильная аллодиния, полестезия. Следует отметить, что у одного пациента могло наблюдаться несколько вариантов чувствительных расстройств.

Оценка интенсивности БС по ВАШ в двух группах значимо не различалась. По данным опросника DN4, 4 и более положительных ответа набрали 16 больных, 1–3 положительных ответа — 4 пациента. Однако нужно сказать, что опросник DN4 опробован только при периферическом нейропатическом БС, опыта применения данной шкалы при центральной боли практически нет.

При оценке качества жизни по SF-36 выявлены некоторые существенные различия между больными с БС и без него (*табл. 3*). Психический компонент здоровья у пациентов с БС был значимо снижен по сравнению с таковым

Таблица 1 / Table 1

Клинический профиль пациентов с демиелинизирующими заболеваниями Clinical profile of patients with demyelinating diseases

Параметры	Пациенты без БС (n = 10)	Пациенты с БС (n = 20)	U-критерий Манна — Уитни
Пол (мужчины : женщины)	6 : 4	8 : 12	–
Возраст, годы	$32,7 \pm 6,8$	$28,4 \pm 5,1$	92,5
Возраст дебюта заболевания, годы	$29,2 \pm 6,6$	$26,6 \pm 4,5$	72
Продолжительность заболевания, годы	$3,8 \pm 1,6$	$4,2 \pm 2,1$	84
Баллы Expanded Disability Status Scale	$3,1 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,8$	62,5

Примечания.

1. Здесь и в таблицах далее: БС — болевой синдром.

2. По результатам теста Шапиро — Уилка показатели возраста пациента, возраста дебюта, продолжительности заболевания и баллов Expanded Disability Status Scale не соответствовали нормальному распределению. Критический U-критерий Манна — Уитни при заданной численности сравниваемых групп равен 55. Значение U-критерия < 55 считается статистически значимым ($p < 0,05$).

Notes.

1. Here and tables below: PS: pain syndrome.

2. According to Shapiro-Wilk test results, age of patients, onset age, disease duration, and Expanded Disability Status Scale points did not correspond to normal distribution. Critical Mann–Whitney test value at the specific sampling size is 55. Mann–Whitney test value of < 55 is statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 2 / Table 2

Клиническая характеристика болевого синдрома Clinical profile of pain syndrome

Характеристика	Пациенты с рассеянным склерозом (n = 10)	Пациенты с заболеваниями спектра нейрооптикомиелита (n = 10)	P*
Продолжительность БС, дни	$23,5 \pm 1,3$	$46,6 \pm 2,4$	0,000014
Оценка по 10-балльной визуальной аналоговой шкале, баллы	4 ± 2	8 ± 1	0,091472

* По результатам теста Шапиро — Уилка показатели продолжительности болевого синдрома и его оценки по визуальной аналоговой шкале соответствовали нормальному распределению. Для статистической обработки результатов использовался t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей.

* According to Shapiro-Wilk test results, pain syndrome duration and its visual analogue scale points corresponded to normal distribution. Student's t-test for disconnected totals was used for statistical analysis.

Показатели качества жизни по шкале Short Form 36-item health survey у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, баллы
Quality of life according to 'Short Form 36-item health survey' in patients with demyelinating diseases

Показатель	Пациенты с БС (n = 20)	Пациенты без БС (n = 10)	P*
Физический компонент здоровья	25,7 ± 10,4	47,35 ± 4,21	0,064223
Психический компонент здоровья	30,1 ± 2,6	50,77 ± 3,39	0,000182
Физическое функционирование	54,5 ± 10,04	66,67 ± 11,28	0,434570
Ролевое функционирование, зависящее от физических факторов	27,5 ± 3,31	44,22 ± 5,55	0,0019842
Интенсивность боли	38,80 ± 7,27	73,56 ± 6,56	0,001571
Общее состояние здоровья	63,6 ± 9,6	67,67 ± 9,08	0,760439
Жизненная активность	46,5 ± 6,58	61,56 ± 6,49	0,114821
Социальная активность	30,35 ± 10,37	77,33 ± 6,5	0,001450
Ролевое функционирование, зависящее от эмоциональных факторов	27,6 ± 11,38	70,67 ± 14,74	0,001649

* По результатам теста Шапиро — Уилка показатели оценки качества жизни Short Form 36-item health survey соответствовали нормальному распределению. Для статистической обработки результатов использовался t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей.

* According to Shapiro-Wilk test results, 'Short Form 36-item health survey' QoL corresponded to normal distribution. Student's t-test for disconnected totals was used for statistical analysis.

у участников без БС, в то время как при оценке физического компонента здоровья значимые различия не найдены. Обнаружены также статистически значимые различия между группами в показателях интенсивности боли, социальной активности и ролевого функционирования, зависящего от эмоциональных и физических факторов.

При БС статистически значимые различия выявлены в показателях его интенсивности между больными РС (47,8 ± 6,2 балла) и ЗСНОМ (21,7 ± 4,3 балла, p = 0,0071).

Анализ результатов опроса по шкале тревоги и депрессии Бека показал, что депрессия легкой и средней степени тяжести значительно чаще встречалась у пациентов с БС (табл. 4). Степень выраженности тревожного расстройства в сравниваемых группах статистически значимых различий не имела.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования согласуются с известными литературными данными по указанной проблематике, однако свидетельствуют о том, что в настоящий момент не существует абсолютно патогномичных клинических симптомов и диагностических критериев центрального БС при ДЗ с поражением спинного мозга. Доступных исследований по сравнению характеристик БС у пациентов с РС и ЗСНОМ крайне мало.

В исследовании J.-W. Нун и соавт. изучены 99 больных с ЗСНОМ и 58 с РС. Показано, что чувствительные нарушения в виде аллодинии и гиперестезии, интенсивность и продолжительность БС, а также худший ответ на противоболевую терапию значимо чаще встречались у пациентов с ЗСНОМ [13]. В исследовании H. Masuda и соавт. отдельно сравнивались группы пациентов с РС и ЗСНОМ с поражением спинного мозга и без него. Авторы продемонстрировали, что у пациентов с очагами демиелинизации в спинном мозге интенсивность боли по ВАШ выше, чем у больных без спинального поражения [14].

H.L. Pellkofer и T. Kümpfel в своей работе отметили, что у лиц с ЗСНОМ и РС боль одинаково часто отмечается в дебюте заболевания, при поражении спинного мозга имеет большие интенсивность и продолжительность [15]. Исследователи

Наличие тревоги и депрессии по шкале Бека у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями
Beck Anxiety and Depression Inventory scores in patients with demyelinating diseases

Показатель	Пациенты с БС (n = 20)	Пациенты без БС (n = 10)	P
Депрессия*:			0,002
• легкая;	11	2	
• средней тяжести;	5	0	
• тяжелой степени;	2	0	
• нет депрессии	2	8	
Тревога**:			1,000
• легкая;	4	3	
• средней тяжести;	3	2	
• тяжелой степени;	0	0	
• нет тревоги	13	5	

Примечание. Для оценки статистических результатов использовался критерий χ^2 для произвольных таблиц.

* Число степеней свободы равно 3. Значение критерия χ^2 составляет 15,185. Критическое значение χ^2 при уровне значимости p = 0,01 составляет 11,345. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при p < 0,01.

** Число степеней свободы равно 3. Критическое значение χ^2 при p < 0,05 составляет 7,815. Связь между факторным и результативным признаками статистически незначима, p > 0,05.

Note. χ^2 for arbitrary tables was used for statistical result assessment.

* Degrees of freedom: 3. χ^2 value is 15.185. Critical χ^2 value at p = 0.01 is 11.345. The correlation between factorial and resultative parameters is statistically significant at p < 0.01.

** Degrees of freedom: 3. Critical χ^2 value at p < 0.05 is 7.815. The correlation between factorial and resultative parameters is statistically insignificant, p > 0.05.

объясняли подобную разницу именно наличием поражения спинного мозга, присвоив ему ключевую роль в формировании НБС у пациентов с ДЗ, что связано с прохождением ноцицептивных нервных волокон в проводящих путях, которые заканчиваются в сером веществе спинного мозга.

По статистике, поражение спинного мозга при РС встречается гораздо реже, чем у пациентов с ЗСНОМ. По данным указанных исследований, имеет значение степень протяженности очага демиелинизации в спинном мозге — чем больше очаг, тем больше интенсивность БС, выше риск возникновения нарушений чувствительности [13–15]. Однако, как было отмечено выше, попытки найти корреляцию между расположением очагов демиелинизации в спинном мозге и БС у больных РС выявили лишь небольшие различия, касающиеся более распространенного поражения таламо-кортикального пути у пациентов с болью, что свидетельствует о том, что взаимоотношения локализации, протяженности очагов с характеристиками БС при РС окончательно не установлены.

Необходимо уточнение роли БС в возникновении или усугублении уже имеющихся психических нарушений, которые могут рассматриваться как один из факторов, определяющих степень тяжести боли и требующих изменения терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Okuda D.T., Melmed K., Matsuwaki T., Blomqvist A. et al. Central neuropathic pain in MS is due to distinct thoracic spinal cord lesions. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2014; 1(8): 554–61. DOI: 10.1002/acn3.85
- Kanamori Y., Nakashima I., Takai Y., Nishiyama S. et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology.* 2011; 77(7): 652–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318229e694
- Bradl M., Kanamori Y., Nakashima I., Misu T. et al. Pain in neuromyelitis optica — prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10(9): 529–36. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.129
- Carnero Contentti E., Leguizamón F., Hryb J.P., Celso J. et al. Neuromyelitis optica: asociación con espasmos tónicos paroxísticos dolorosos [Neuromyelitis optica: association with paroxysmal painful tonic spasms]. *Neurología.* 2016; 31(8): 511–15. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.12.001
- Tüzün E., Akman-Demir G., Eraksoy M. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2001; 7(6): 402–4. DOI: 10.1177/135245850100700609
- Kim S.M., Go M.J., Sung J.J., Park K.S. et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch. Neurol.* 2012; 69(8): 1026–31. DOI: 10.1001/archneurol.2012.112
- O'Connor A.B., Schwid S.R., Herrmann D.N., Markman D.J. et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008; 137(1): 96–111. DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.024
- Svendsen K.B., Jensen T.S., Hansen H.J., Bach F.W. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain.* 2005; 114(3): 473–81. DOI: 10.1016/j.pain.2005.01.015

Поступила / Received: 11.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 19.05.2022

Об авторах / About the authors

Ермилова Елизавета Викторовна / Ermilova, E.V. — соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0001-5008-1265>. E-mail: Dr.ermilovaneuro@yandex.ru

Воскресенская Ольга Николаевна / Voskresenskaya, O.N. — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1248-8985. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>. E-mail: vos-olga@yandex.ru

Оспельникова Татьяна Петровна / Ospelnikova, T.P. — к. м. н., заведующая лабораторией интерферонов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А. eLIBRARY.RU SPIN: 3375-8393. <https://orcid.org/0000-0002-1580-6096>. E-mail: ospelnikovat@mail.ru

Шитова Анна Денисовна / Shitova, A.D. — студентка 6-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); лаборант-исследователь ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9116-7697. <https://orcid.org/0000-0003-0787-6251>. E-mail: countess.iris@yandex.ru

Поскольку клинические характеристики БС, специфичные для РС и ЗСНОМ, отсутствуют, требуется дальнейшее изучение данного вопроса с целью создания панели лабораторно-инструментальных маркеров боли при ДЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болевой синдром (БС) у больных демиелинизирующими заболеваниями с поражением спинного мозга отвечает критериям нейропатической боли, и у абсолютного большинства пациентов он был постоянным.

Нейропатическая боль при заболеваниях спектра нейрооптикомиелита (ЗСНОМ) более интенсивна и продолжительна, а также чаще сопровождается чувствительными нарушениями, чем при рассеянном склерозе (РС).

Характеристики БС не зависят от возраста, пола и длительности болезни. БС возникал по мере развития двигательных или чувствительных симптомов и практически не встречался в дебюте заболевания.

У пациентов с БС снижены показатели психического компонента здоровья, социального, ролевого (зависящего от эмоциональных и физических факторов) функционирования. Статистически значимые различия в указанных показателях между пациентами с РС и ЗСНОМ не выявлены.

- Maier S., Balasa R., Buruian M., Maier A. et al. Depression in multiple sclerosis — review. *Romanian J. Neurol.* 2015; 14(1): 22–8.
- Serizawa K., Tomizawa-Shinohara H., Miyake S., Yogo K. et al. Interleukin-6: evolving role in the management of neuropathic pain in neuroimmunological disorders. *Inflamm. Regen.* 2021; 41(1): 34. DOI: 10.1186/s41232-021-00184-5
- Чурыканов М.В., Алексеев В.В., Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н. Психологические особенности пациентов с центральным болевым синдромом при рассеянном склерозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011; 3(2): 42–6. [Churyukanov M.V., Alekseev V.V., Kukushkin M.L., Yakhno N.N. Psychological features of patients with central pain syndrome in multiple sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011; 3(2): 42–6. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-145
- Osterberg A., Boivie J., Thuomas K.A. Central pain in multiple sclerosis — prevalence and clinical characteristics. *Eur. J. Pain.* 2005; 9(5): 531–42. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.11.005
- Hyun J.-W., Jang H., Yu J.B., Kim S.-H. et al. Comparison of neuropathic pain in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *J. Clin. Neurol.* 2020; 16(1): 124–30. DOI: 10.3988/jcn.2020.16.1.124
- Masuda H., Mori M., Uzawa A., Uchida T. et al. Difference in fatigue and pain between neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *PLoS One.* 2020; 15(4): e0224419. DOI: 10.1371/journal.pone.0224419
- Pellkofer H.L., Kümpfel T. Schmerzen bei multipler Sklerose und Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen [Pain in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders]. *Schmerz.* 2021; 35(3): 211–22. DOI: 10.1007/s00482-021-00554-5



Особенности показателей магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с мезиальной височной эпилепсией

Ю.С. Панина , А.Н. Наркевич, Д.В. Дмитренко

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности показателей нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и магнитно-резонансной спектроскопии медиобазальных отделов височных долей) у пациентов с мезиальной височной эпилепсией (ВЭ).

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ МРТ головного мозга у 166 пациентов с мезиальной ВЭ, дополнительно проанализированы результаты МР-спектроскопии медиобазальных отделов височных долей у 32 из них. Мужчин было 69 (42%), женщин — 97 (58%). Медиана возраста составила 35 [29; 46] лет. Возраст дебюта ВЭ — 19 [13; 30,5] лет. Медиана длительности заболевания — 11 [9; 20] лет. С учетом особенностей нейровизуализации для анализа метаболических изменений пациенты с ВЭ были разделены на три группы: 1-я — пациенты с ВЭ и гиппокампальным склерозом (62 (37,3%) человека); 2-я — больные без структурных изменений, по данным МРТ головного мозга (MR-негативные) (40 (24%) человек); 3-я — пациенты с другими структурными изменениями головного мозга (64 (38,7%) человека, исключены из последующего анализа ввиду неоднородности нейрорадиологических данных). Всем пациентам проведена МРТ головного мозга с мощностью магнитного поля 1,5 Тесла в T1, T2-, FLAIR-, DWI- и SWI-режимах. МР-спектроскопия медиобазальных отделов височных долей проводилась с исследованием основных метаболитов: N-ацетиласпартата, холина, креатина, лактата, глутаматноглутаминового комплекса, миоинозитола. Оценивались только качественные показатели, характеризующие снижение или повышение уровня метаболита, а также сторону поражения.

Результаты. У пациентов с мезиальной ВЭ и склерозом гиппокампа статистически значимо чаще регистрировались очаговая неврологическая симптоматика ($p = 0,019$) и интериктальная региональная эпилептиформная активность ($p = 0,002$), они чаще получали политерапию противосудорожными препаратами ($p = 0,022$), чем MR-негативные больные. У 93,7% пациентов с мезиальной ВЭ вне зависимости от этиологии заболевания зарегистрированы одно-/двусторонние изменения уровней N-ацетиласпартата и других основных метаболитов, по данным МР-спектроскопии медиобазальных отделов височных долей.

Заключение. МР-спектроскопия медиобазальных отделов височных долей является чувствительным методом диагностики метаболических нарушений у пациентов с мезиальной ВЭ.

Ключевые слова: височная эпилепсия, магнитно-резонансная томография головного мозга, магнитно-резонансная спектроскопия, склероз гиппокампа.

Вклад авторов: Панина Ю.С. — отбор пациентов, проведение постобработки нейровизуализационных данных, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Дмитренко Д.В. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Наркевич А.Н. — статистическая обработка данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Панина Ю.С., Наркевич А.Н., Дмитренко Д.В. Особенности показателей магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с мезиальной височной эпилепсией. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 24–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-24-29



Features of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy

Yu.S. Panina , A.N. Narkevich, D.V. Dmitrenko

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

ABSTRACT

Study Objective: To study the features of neuroimaging indicators (magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and magnetic resonance spectroscopy of the mediobasal temporal lobes) in patients with mesial temporal epilepsy (TLE).

Study Design: A retrospective study.

Materials and Methods. Brain MRI was analyzed in 166 patients with mesial TLE, and the results of MR spectroscopy of the mediobasal parts of the temporal lobes in 32 of them were additionally analyzed. There were 69 men (42%), 97 women (58%). The median age was 35 [29; 46] years. The age of onset of TLE is 19 [13; 30.5] years. The median duration of the disease is 11 [9; 20] years. Taking into account the peculiarities of neuroimaging for the analysis of metabolic changes, patients with TLE were divided into three groups: 1st — patients with TLE and hippocampal sclerosis (62 (37.3%) people); 2nd — patients without structural changes, according to MRI of the brain (MR-negative) (40 (24%) people); 3rd — patients with other structural changes of the brain (64 (38.7%) people, excluded from subsequent analysis due to heterogeneity of

 Панина Юлия Сергеевна / Panina, Yu.S. — E-mail: mrs.yuliapanina@mail.ru

neuroradiological data). All patients underwent MRI of the brain with a magnetic field power of 1.5 Tesla in T1, T2, FLAIR, DWI and SWI modes. MR spectroscopy of the mediobasal parts of the temporal lobes was carried out with the study of the main metabolites: N-acetylaspartate, choline, creatine, lactate, glutamate-glutamine complex, myoinositol. Only qualitative indicators characterizing a decrease or increase in the level of the metabolite, as well as the side of the lesion, were evaluated.

Study Results. In patients with TLE and hippocampal sclerosis, focal neurological symptoms ($p = 0.019$) and interictal regional epileptiform activity ($p = 0.002$) were statistically significantly more often recorded, they were more likely to receive polytherapy with antiepileptic drugs ($p = 0.022$) than MR-negative patients. In 93.7% of patients with mesial temporal epilepsy, regardless of the etiology of the disease, one-/two-sided changes in the levels of N-acetylaspartate and other major metabolites were registered, according to MR spectroscopy of the mediobasal temporal lobes.

Conclusion. MR spectroscopy of the mediobasal temporal lobes is a sensitive method for diagnosing metabolic disorders in patients with TLE.

Keywords: temporal lobe epilepsy, magnetic resonance imaging of the brain, magnetic resonance spectroscopy, hippocampal sclerosis.

Contributions: Panina, Yu.S. — selection of patients, post-processing of neuroimaging data, analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Dmitrenko, D.V. — analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Narkevich, A.N. — statistical processing data, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Panina Yu.S., Narkevich A.N., Dmitrenko D.V. Features of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 24–29. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-24-29

ВВЕДЕНИЕ

Височная эпилепсия (ВЭ) является самой распространенной формой фокальной эпилепсии у взрослых, причем, по данным В.А. Карлова (2019), в клинической практике наиболее часто встречаются пациенты с ВЭ с неуточненным этиологическим фактором, дебютировавшей в 61,7% случаев в возрасте до 16 лет [1, 2]. По мере совершенствования методик нейровизуализации все большее число случаев ВЭ относят к разряду структурных, однако для суждения об эпилептогенности обнаруженных изменений необходимо получение новых данных о патогенезе структурной фокальной эпилепсии. А.С. Котов и соавт. (2010) резюмируют, что в условиях рутинной клинической практики у пациентов с резистентной фокальной эпилепсией в значительном числе случаев нейровизуализация не обнаруживает имеющиеся эпилептогенные повреждения [3]. На это указывают, в частности, J. Von Oertzen и соавт. (2002), по данным которых около 60% больных резистентной фокальной эпилепсией получают ложноотрицательные заключения [4].

Согласно рекомендациям Международной и Российской противозэпилептической лиги, пациенту с подозрением на ВЭ требуется проведение МРТ головного мозга с использованием томографа с напряженностью магнитного поля 1,5–3,0 Тесла и выше, оснащенного дополнительным нейрорадиологическим пакетом программного обеспечения [5]. Однако сохраняется высокая распространенность МР-негативных случаев [1, 2, 4].

М.Д. Коерр и соавт. (2017) показали, что, у 1/2–1/3 пациентов с ВЭ с неуточненным этиологическим фактором обнаруживаются изменения в области полюса височной доли, в частности повышение сигнала на T2-взвешенных изображениях. Магнитно-резонансная волуметрия — методика точной оценки объема различных анатомических структур головного мозга — зачастую выявляет билатеральные изменения мезиальных височных структур у пациентов с односторонним склерозом гиппокампа, а также в экстрагиппокампальном регионе (ядрах и белом веществе) [6, 7].

В настоящее время особое значение придается дополнительному использованию магнитно-резонансной спектроскопии, позволяющей оценить функциональное состояние тканей головного мозга. Это важно для пациентов с МР-негативной ВЭ [8]. Считается, что типичные изменения на МР-спектроскопии при склерозе гиппокампа, отражающие потерю нейронов и глиоз, — это снижение пика

N-ацетиласпартата и повышение пиков креатина и холина. В контрлатеральном гиппокампе могут выявляться нормальные или измененные в меньшей степени уровни метаболитов [8]. Односторонние изменения содержания основных метаболитов свидетельствуют о хорошем прогнозе при оперативном лечении, в 82% случаев в послеоперационном периоде удается достичь исчезновения или значительного сокращения частоты эпилептических приступов.

У пациентов с ВЭ с односторонними аномальными значениями метаболитов шанс достичь ремиссии значительно выше, чем у больных с двусторонними изменениями. С другой стороны, двусторонние преходящие изменения спектра наблюдались в исследованиях у 70% пациентов с ВЭ. Кроме того, зафиксирована послеоперационная метаболическая нормализация на неоперированной стороне [9].

Таким образом, изменение уровня N-ацетиласпартата может быть обратимым и, вероятно, является функциональным маркером поражения контрлатерального гиппокампа [10]. По данным ряда исследователей, дополнительный критерий — отношение уровня N-ацетиласпартата к суммарному содержанию креатина и холина — $NAA/(Cr + Cho)$ — в той области головного мозга, где произошли гибель или повреждение нейронов и изменение уровня миоинозитола, повышение которого свидетельствует о наличии эпилептогенного очага, а понижение — о распространении патологической активности на соседние ткани [11, 12].

В доклинических моделях и отдельных клинических исследованиях, по данным МР-спектроскопии, выявлены также изменения концентраций метаболитов, характерные для нейровоспаления и нейродегенерации (астроцитарной активации) [11, 12].

Однако индивидуальные и физиологические различия уровней метаболитов, обратимость их изменений недостаточно изучены в настоящее время. Другие методы нейровизуализации, такие как позитронно-эмиссионная томография [13], однофотонная эмиссионная КТ, трактография, не применяются в рутинной клинической практике для диагностики ВЭ, а используются только при предоперационном обследовании пациентов.

Цель исследования: изучение особенностей показателей нейровизуализации (МРТ головного мозга и МР-спектроскопии медиобазальных отделов височных долей) у пациентов с мезиальной ВЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 166 пациентов с мезиальной ВЭ. Их возраст на момент исследования варьировал от 16 до 76 лет. Медиана возраста составила 35 [29; 46] лет, мужчин было 69 (42%), женщин — 97 (58%). Возраст дебюта ВЭ — 19 [13; 30,5] лет. Длительность заболевания у пациентов с ВЭ в 89 (53,6%) случаях превышала 10 лет, медиана — 11 [9; 20] лет.

Критериями включения в исследование стали диагноз мезиальной ВЭ, возраст от 16 до 80 лет, проживание в Сибирском федеральном округе, добровольно подписанное информированное согласие на участие. Критериями исключения служили фокальная генетическая и другие формы эпилепсии, отсутствие добровольно подписанного информированного согласия. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (выписка из протокола № 85/2018 от 27 сентября 2018 года).

Клинико-диагностические обследования проведены с 2018 по 2021 г. на базе Неврологического центра Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, на кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (ректор — д. м. н., доцент А.В. Протопопов). Для определения объема исследования предварительно был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, состоящих на диспансерном учете в Неврологическом центре Университетской клиники с установленным диагнозом мезиальной ВЭ. Отбор пациентов в настоящее клиническое исследование осуществлялся методом выборки из базы данных за период 2011–2021 гг.

У всех больных ВЭ детально изучена клиническая картина заболевания: анамнестические данные (наследственная отягощенность, возраст дебюта, этиология, особенности терапии, возраст ремиссии заболевания, наличие коморбидной патологии), результаты клинико-неврологического обследования. Оценку когнитивных нарушений проводили с помощью Монреальской шкалы когнитивной оценки.

Тип эпилептических приступов и диагноз ВЭ устанавливали в соответствии с обновленной Международной классификацией эпилепсии (Международная противозепилептическая лига, 2017) с учетом клинической картины, данных ЭЭГ и МРТ. Для оценки тяжести эпилептических приступов использовалась Национальная госпитальная шкала тяжести эпилептических приступов (National Hospital Seizure Severity Scale, NHS-3).

МРТ головного мозга анализировали по протоколу, рекомендованному Российской противозепилептической лигой, при мощности магнитного поля 1,5 Тесла и шаге сканирования 1,0–1,5 мм, в T1, T2-, FLAIR-, DWI- и SWI-режимах. Проведен анализ содержания основных метаболитов, превышающих определенный минимальный уровень ($\geq 0,5$ ммоль/л), по данным МР-спектроскопии медиобазальных отделов височных долей: N-ацетиласпартата (нейронального маркера), лактата (индикатора анаэробного гликолиза), глутаматно-глутаминового комплекса (маркера астроцитов и нейротоксина, возбуждающего нейромедиатора), миоинозитола (продукта деградации миелина), отношений уровня N-ацетиласпартата к концентрациям холина (маркера целостности клеточных мембран) и креатина (маркера энергетического обмена).

На этапе проведения МР-спектроскопии фиксировались графические изображения спектров в каждом вокселе установленной рамки и карты распределения метаболитов,

а также карты соотношений метаболитов. После построения карт и наложения их на анатомические структуры оценивали показатели соотношений основных метаболитов.

При проведении нативного анализа полученных спектров нейрорадиологом рассматривались интегральные значения и соотношения пиков метаболитов (лактат резонирует на 1,3 ppm (parts per million — частей на миллион), N-ацетиласпартат — 2,0 ppm, глутамин/глутамат — 2,2–2,4 ppm, креатин — 3,0 ppm, холин — 3,2 ppm, миоинозитол — 3,5 ppm). В постобработке при анализе заключений МР-спектроскопии медиобазальных отделов височных долей нами оценивались только качественные показатели, характеризующие снижение или повышение уровня метаболита, а также сторону поражения.

По результатам исследования с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (версия 19.0) осуществлялся статистический анализ. Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Так как все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, для их описания использовались медиана и 1–3-й квартили (Me [Q1; Q3]). Качественные данные описывали как абсолютные значения и проценты (n, %).

Для сравнения двух групп по количественному признаку применяли критерий Манна — Уитни, для определения статистической значимости различий между качественными признаками — критерий Пирсона χ^2 при значениях ожидаемых частот больше 5. Если более 20% ожидаемых частот были меньше 5, то использовался точный критерий Фишера. Межгрупповые различия признавались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 86 (51,8%) наших пациентов регистрировались структурные изменения головного мозга, по данным нейровизуализации. МР-негативный вариант ВЭ зарегистрирован у 40 (24%) человек, что соответствует международным данным [10, 13]. Инфекционная этиология ВЭ выявлена у 33 (19,9%) пациентов, иммунноопосредованная ВЭ — в 8 (4,8%) случаях. С учетом особенностей нейровизуализации для анализа метаболических изменений, по данным МР-спектроскопии, пациенты с ВЭ были разделены на три группы: 1-я — пациенты с ВЭ и гиппокампальным склерозом (62 (37,3%) человека); 2-я — больные без структурных изменений, по данным МРТ головного мозга (МР-негативные) (40 (24%) человек); 3-я — пациенты с другими структурными изменениями головного мозга (64 (38,7%) человека, исключены из последующего анализа ввиду неоднородности нейрорадиологических данных).

Возраст дебюта эпилептических приступов в группе больных с ВЭ и гиппокампальным склерозом составлял 17 [13; 23,8] лет, в группе МР-негативных пациентов — 19 [13,3; 31] лет ($p = 0,222$). Длительность заболевания у лиц с ВЭ и гиппокампальным склерозом была 12,5 [7,8; 21] года, что на 4 года больше, чем в группе МР-негативных пациентов — 8,5 [3; 14,5] года ($p = 0,003$).

Анализ клинических особенностей показал, что у пациентов с ВЭ и гиппокампальным склерозом чаще регистрировалась очаговая неврологическая симптоматика ($p = 0,019$), чем у МР-негативных больных (табл. 1).

Очаговая неврологическая симптоматика присутствовала у 24 участников с МР-негативными формами ВЭ и склерозом гиппокампа. Преимущественно (в 21 (88%) случае)

Особенности неврологического статуса, течения и терапии височной эпилепсии (ВЭ) у пациентов с гиппокампальным склерозом и МР-негативной формой заболевания, n (%)
Characteristics of neurologic state, course and therapy of temporal lobe epilepsy in patients with hippocampal sclerosis and MR-negative disease, n (%)

Особенности неврологического статуса, течения и терапии ВЭ	Пациенты с ВЭ и гиппокампальным склерозом (n = 62)	МР-негативные пациенты (n = 40)	P
Легкое и умеренное когнитивное снижение	23 (37,0)	11 (27,5)	0,400
Наличие очаговой неврологической симптоматики	20 (32,3)	4 (10,0)	0,019
Интериктальная региональная эпилептиформная активность	53 (85,5)	23 (57,5)	0,002
Некомпенсированное течение ВЭ	46 (74,2)	28 (70,0)	0,643
Политерапия противозепилептическими препаратами	36 (58,0)	14 (35,0)	0,022
Фармакорезистентность	21 (33,9)	9 (22,5)	0,218
Хирургическое лечение эпилепсии	3 (4,8)	1 (2,5)	1,000

наблюдалась негрубая очаговая неврологическая симптоматика: нистагм — у 1 (4,2%) человека, анизорефлексия — у 4 (16,7%), асимметрия носогубных складок — у 3 (12,5%), нарушение чувствительности по полиневритическому типу на нижних конечностях — у 6 (25%), вегетативные нарушения (гипергидроз ладоней и стоп) — у 7 (29,1%) человек. У 3 (12,5%) больных выявлена грубая очаговая неврологическая симптоматика в виде пирамидных (центрального гемипареза) и чувствительных нарушений по типу гемигипестезии (2 (8,3%) пациента), центрального гемипареза с мозжечковыми нарушениями (гемиатаксией, адиадохокинезом) и нарушением функции тазовых органов (императивные позывы на мочеиспускание, поллакиурия) (1 (4,2%) человек).

Наличие негрубой очаговой неврологической симптоматики у больных ВЭ может быть обусловлено вероятной фокальной кортикальной дисплазией I типа, наиболее часто встречающейся при негативных результатах МРТ-исследования. У пациентов со склерозом гиппокампа наличие негрубых очаговых неврологических симптомов можно объяснить вероятным сочетанным поражением гиппокампа и других отделов ЦНС при фокальной кортикальной дисплазии IIIa типа, не обнаруженным при МРТ головного мозга.

Грубая неврологическая симптоматика у пациентов с ВЭ вызвана сочетанием склероза гиппокампа и структурным поражением височной области инфекционной или травматической этиологии.

Однако статистически значимые различия степени тяжести эпилептических приступов по шкале NHS-3 между пациентами с ВЭ и гиппокампальным склерозом (13 [11; 16] баллов) и МР-негативными пациентами (13,5 [11,3; 16] балла) отсутствовали ($p > 0,05$).

У лиц с ВЭ и гиппокампальным склерозом чаще выявлялась интериктальная региональная эпилептиформная активность при проведении рутинной ЭЭГ и/или ЭЭГ-мониторинга продолжительностью не более 3 часов ($p = 0,002$). Кроме того, для достижения контроля эпилептических приступов больным с ВЭ и гиппокампальным склерозом чаще требовалась политерапия противозепилептическими препаратами ($p = 0,022$) (см. табл. 1).

В исследуемой выборке влияние склероза гиппокампа на течение и исходы ВЭ не найдено, $p > 0,05$.

С учетом дискутабельности использования МР-спектроскопии в диагностике ВЭ, особенно МР-негативных случаев, ретроспективно были проанализированы все имеющие-

ся данные МР-спектроскопии гиппокампов и височных долей у 32 пациентов с ВЭ. При оценке изменений уровней метаболитов выявлено, что чаще всего в общей выборке пациентов с ВЭ наблюдалось одностороннее снижение содержания N-ацетиласпартата (65,6%). Отношение уровня N-ацетиласпартата к концентрациям холина и креатина в большинстве случаев (84,4% и 87,5% соответственно) оставалось без изменений. Наблюдалось двустороннее повышение содержания лактата у 25% больных. При этом у 56,2% пациентов уровень лактата не изменялся. У 5 (15,6%) человек оказалось повышенным содержание глутаматноглутаминового комплекса. В 31 (97%) случае концентрация миоинозитола была в пределах референсных значений (табл. 2).

Следовательно, можно сделать вывод, что статистически значимая связь между уровнями метаболитов, по данным МР-спектроскопии медиобазальных отделов височных долей, и типом структурных нарушений у пациентов с ВЭ отсутствует ($p > 0,05$).

У 30 (93,7%) из 32 пациентов с ВЭ вне зависимости от этиологии заболевания зарегистрированы одно-/двусторонние изменения уровней N-ацетиласпартата и других основных метаболитов (табл. 3). Однако статистически значимые связи между уровнями метаболитов и характером метаболических изменений и типом структурных нарушений, характером течения, длительностью заболевания, ответом на противозепилептическую терапию, наличием очаговой неврологической симптоматики, когнитивных и эмоционально-волевых нарушений не выявлены ($p > 0,05$), что может быть обусловлено малой выборкой.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исследований, изучающих формирование эпилептической системы мозга, изменение уровней N-ацетиласпартата и других основных метаболитов может быть обусловлено как заболеваниями ЦНС, которые привели к развитию ВЭ, так и субклинической эпилептиформной активностью, зарегистрированной при стереотаксической имплантации глубинных электродов, что совпадает с данными нашего исследования о метаболических нарушениях как у больных со склерозом гиппокампа, так и у МР-негативных пациентов [9, 14, 15].

При анализе нейрорадиологических особенностей важным, на наш взгляд, стало сравнение пациентов со склерозом гиппокампа и МР-негативных пациентов, поскольку в настоящее время различия между ними недостаточно

Изменения уровней метаболитов, по данным магнитно-резонансной спектроскопии медиобазальных отделов височных долей, у пациентов с височной эпилепсией (ВЭ) с различными типами структурных нарушений, n (%)

Changes in metabolite levels according to MR spectroscopy of mediobasal sections of temporal lobes in patients with temporal lobe epilepsy with various types of structural disorders, n (%)

Изменения уровней метаболитов	Пациенты с ВЭ и склерозом гиппокампа (n = 18)	МР-негативные пациенты (n = 7)	Пациенты с другими структурными изменениями (n = 7)	Все пациенты (n = 32)
<i>N-ацетиласпартат</i>				
Снижен с одной стороны	12 (66,7)	4 (57,1)	5 (71,4)	21 (65,6)
Снижен с двух сторон	2 (11,1)	2 (28,6)	2 (28,6)	6 (18,8)
Без изменений	4 (22,2)	1 (14,3)	0	5 (15,6)
<i>Отношение уровня N-ацетиласпартата к концентрации холина</i>				
Снижено с одной стороны	3 (16,7)	1 (14,3)	1 (14,3)	5 (15,6)
Без изменений	15 (83,3)	6 (85,7)	6 (85,7)	27 (84,4)
<i>Отношение уровня N-ацетиласпартата к концентрации креатина</i>				
Снижено с одной стороны	2 (11,1)	1 (14,3)	1 (14,3)	4 (12,5)
Без изменений	16 (88,9)	6 (85,7)	6 (85,7)	28 (87,5)
<i>Лактат</i>				
Повышен с одной стороны	6 (33,3)	0	0	6 (18,8)
Повышен с двух сторон	3 (16,7)	2 (28,6)	3 (42,9)	8 (25,0)
Без изменений	9 (50,0)	5 (71,4)	4 (57,1)	18 (56,2)
<i>Глутаматноглутаминовый комплекс</i>				
Снижен с одной стороны	1 (5,5)	1 (14,3)	1 (14,3)	3 (9,0)
Повышен с одной стороны	2 (11,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	5 (15,6)
Снижен с двух сторон	1 (5,5)	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (13,0)
Без изменений	14 (77,7)	3 (42,9)	3 (42,9)	20 (62,0)
<i>Миоинозитол</i>				
Без изменений	17 (94,4)*	7 (100,0)	7 (100,0)	31 (97,0)

* У одного больного информация об уровне миоинозитола отсутствовала.

* One patient did not have information on his myoinositol level.

Характер метаболических изменений, по данным магнитно-резонансной спектроскопии медиобазальных отделов височных долей, у пациентов с височной эпилепсией (ВЭ) с различными типами структурных нарушений, n (%)

Nature of metabolite changes according to MR spectroscopy of mediobasal sections of temporal lobes in patients with temporal lobe epilepsy with various types of structural disorders, n (%)

Характер метаболических изменений	Пациенты с ВЭ и склерозом гиппокампа (n = 18)	МР-негативные пациенты (n = 7)	Пациенты с другими структурными изменениями (n = 7)	Все пациенты (n = 32)
Одно-/двусторонние изменения с признаками нейрональной дисфункции	8 (44,4)	4 (57,1)	4 (57,1)	16 (50,0)
Одно-/двусторонние изменения с признаками нейрональной дисфункции и снижением энергетического обмена	9 (50,0)	2 (28,6)	3 (42,9)	14 (43,7)
Норма	1 (5,6)	1 (14,3)	0	2 (6,3)

изучены [3, 4]. У пациентов с мезиальной ВЭ и склерозом гиппокампа статистически значимо чаще регистрировались очаговая неврологическая симптоматика (p = 0,019), они чаще получали политерапию противосеипилептическими

препаратами (p = 0,022), чем МР-негативные пациенты. Так, наличие очаговой неврологической симптоматики и политерапия противосеипилептическими препаратами являются убедительными признаками, которые, вероятно, следует

рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического фактора при ВЭ [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Магнитно-резонансная спектроскопия медиобазальных отделов височных долей является чувствительным методом диаг-

ностики метаболических нарушений у пациентов с височной эпилепсией (ВЭ), однако нами не найдены статистически значимые связи между уровнями метаболитов, характером метаболических нарушений и типом структурных нарушений, а также клиническими особенностями пациентов с ВЭ, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Бином; 2019. 893 с. [Karlova V.A. *Epilepsy in children and adults. Manual for medical professionals.* M.: Binome; 2019. 893 p. (in Russian)]
2. Téllez-Zenteno J.F., Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res. Treat.* 2012; 2012: 630853. DOI: 10.1155/2012/630853
3. Котов А.С., Рудакова И.Г., Котов С.В. Клиника, диагностика и лечение височной эпилепсии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия.* 2010; 1: 52–7. [Kotov A.S., Rudakova I.G., Kotov S.V. *Clinical presentation, diagnostics and treatment of temporal lobe epilepsy. Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry.* 2010; 1: 52–7. (in Russian)]
4. Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S., Kurthen M. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002; 73(6): 643–74. DOI: 10.1136/jnnp.73.6.643
5. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г. и др. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9(1): 6–25. [Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G. et al. *ILAE Classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2017; 9 (1): 6–25. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025
6. Rodionov R., Bartlett P.A., He C., Vos S.B. et al. T2 mapping outperforms normalised FLAIR in identifying hippocampal sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2015; 7: 788–91. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.004
7. Koepp M.J., Årstad E., Bankstahl J.P., Dedeurwaerdere S. et al. Neuroinflammation imaging markers for epileptogenesis. *Epilepsia.* 2017; 58(3): 11–19. DOI: 10.1111/epi.13778
8. Xu M.Y., Ergene E., Zagardo M., Tracy P.T. et al. Proton MR spectroscopy in patients with structural MRI-negative temporal lobe epilepsy. *J. Neuroimaging.* 2015; 25(6): 1030–7. DOI: 10.1111/jon.12263
9. Willmann O., Wennberg R., May T., Pohlmann-Eden B. The role of 1H magnetic resonance spectroscopy in pre-operative evaluation for epilepsy surgery. A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2006; 71(2–3): 149–58. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2006.06.004
10. Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Меркулова М.С. Некоторые вопросы МР-диагностики микроструктурных и функциональных нарушений головного мозга у пациентов с височной эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9(4): 41–9. [Perepelova E.M., Perepelov V.A., Merkulova M.S. *Microstructural and functional abnormalities in the brain of patients with temporal lobe epilepsy as revealed by MR imaging. Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2017; 9(4): 41–9. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.041-049
11. Соломатова Е.С., Шнайдер Н.А., Молгачев А.А., Дмитренко Д.В. и др. Магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга в диагностике височной эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018; 10(S1): 51–5. [Solomatova E.S., Shnaider N.A., Molgachev A.A., Dmitrenko D.V. et al. *Magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnosis of temporal lobe epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018; 10(S1): 51–5. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-51-55
12. Ravizza T., Vezzani A. Pharmacological targeting of brain inflammation in epilepsy: therapeutic perspectives from experimental and clinical studies. *Epilepsia Open.* 2018; 3(2): 133–42. DOI: 10.1002/epi4.12242
13. Gershen L.D., Zanotti-Fregonara P., Dustin I.H., Hirvonen J. et al. Neuroinflammation in temporal lobe epilepsy measured using positron emission tomographic imaging of translocator protein. *JAMA Neurology.* 2015; 72(8): 882–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0941
14. Filibian M., Frasca A., Magoni D., Micotti E. et al. In vivo imaging of glia activation using 1H-magnetic resonance spectroscopy to detect putative biomarkers of tissue epileptogenicity. *Epilepsia.* 2012; 53(11): 1907–16. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03685.x
15. Wellard R.M., Briellmann R.S., Prichard J.W., Syngienotis A. et al. Myo-inositol abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2003; 44(6): 815–21. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.44102.x
16. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., Иващенко Д.В. и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017; 1: 17–25. [Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V., Ivashchenko D.V. et al. *Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. Siberian Medical Review.* 2017; 1: 17–25. (in Russian)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25

Поступила / Received: 13.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 24.03.2022

Об авторах / About the authors

Панина Юлия Сергеевна / Panina, Yu.S. — к. м. н., научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1494-4301. <https://orcid.org/0000-0001-5204-7482>. E-mail: mrs.yulianpanina@mail.ru

Наркевич Артём Николаевич / Narkevich, A.N. — д. м. н., доцент, заведующий лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики, декан медико-психолого-фармацевтического факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9030-1493. <https://orcid.org/0000-0002-1489-5058>. E-mail: narkevichart@gmail.com

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



Прогнозирование течения мезиальной височной эпилепсии с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации

Ю.С. Панина , А.Н. Наркевич, Д.В. Дмитренко

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить возможность прогнозирования течения мезиальной височной эпилепсии с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 166 пациентов, страдающих мезиальной височной эпилепсией. Диагноз височной эпилепсии определялся на основе клиничко-anamnestических данных, данных электроэнцефалографии и нейровизуализации. На основе молекулярно-генетического анализа ОНВ генов *IL-1 β* , *TNF*, *BDNF*, *NTRK-2*, исследования концентраций BDNF, NTRK-2, интерлейкина 1 β , фактора некроза опухоли α в плазме крови методом иммуноферментного анализа, данных нейровизуализации и клиничко-anamnestических данных осуществлялся прогноз течения мезиальной височной эпилепсии с помощью логистического регрессионного анализа и деревьев классификации.

Результаты. Методом множественного логистического регрессионного анализа выявлено, что совместное влияние склероза гиппокампа и носительства аллели A rs6265 гена *BDNF* приводит к некомпенсированному течению височной эпилепсии. Точность составила 80,3%, чувствительность — 66,7% (95% доверительный интервал (ДИ): 46,0%; 83,5%), специфичность — 91,4% (95% ДИ: 76,9%; 98,2%). С использованием алгоритма CHAID сгенерировано дерево классификации, позволяющее отнести пациентов с височной эпилепсией к группе компенсированного или некомпенсированного течения заболевания. При этом точность модели составила 80,3%, чувствительность — 75,0% (95% ДИ: 66,9%; 82,0%), специфичность — 87,8% (95% ДИ: 79,6%; 93,5%).

Заключение. Выявлены прогностически значимые клинические характеристики пациентов с ВЭ, особенности изменения концентраций циркулирующих провоспалительных и нейротрофических факторов, носительства однонуклеотидных вариантов кодирующих их генов для прогнозирования характера течения ВЭ, что позволяет на практике применять персонализированный подход к пациенту, особенно востребованный в случае хронического заболевания.

Ключевые слова: мезиальная височная эпилепсия, прогноз, логистическая регрессия, деревья классификации.

Вклад авторов: Панина Ю.С. — отбор, обследование пациентов, выполнение лабораторных исследований, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Дмитренко Д.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Наркевич А.Н. — статистическая обработка данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Панина Ю.С., Наркевич А.Н., Дмитренко Д.В. Прогнозирование течения мезиальной височной эпилепсии с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-30-35



Predicting the Course of Mesial Temporal Lobe Epilepsy Using Logistic Regression Methods and Classification Trees

Yu.S. Panina , A.N. Narkevich, D.V. Dmitrenko

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 Zheleznnyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Study Objective: To determine the independent role of the carriage of SNVs genes *IL-1 β* , *TNF*, *BDNF*, *NTRK-2*, clinical, biochemical parameters in predicting the course of mesial temporal lobe epilepsy using statistical modeling methods.

Study Design: Prospective study.

Materials and Methods. 166 patients with mesial temporal lobe epilepsy were examined. The diagnosis of temporal lobe epilepsy was determined on the basis of clinical and anamnestic data, electroencephalography data, and neuroimaging data. Based on the molecular genetic analysis of the SNVs genes *IL-1 β* , *TNF*, *BDNF*, *NTRK-2*, the study of the concentration of BDNF, NTRK-2, IL-1 β , TNF α in blood plasma by enzyme immunoassay, neuroimaging data and clinical anamnestic data, a prognosis of the course was carried out mesial temporal lobe epilepsy using logistic regression analysis and classification trees.

Study Results. The method of multiple logistic regression analysis revealed that the combined effect of hippocampal sclerosis and carriage of the A allele rs6265 of the BDNF gene leads to an uncompensated course of temporal lobe epilepsy. The accuracy was 80.3%, sensitivity — 66.7%, 95% CI: 46.0%; 83.5%, specificity — 91.4%, 95% CI: 76.9%; 98.2%. Using the CHAID algorithm, a classification tree was generated,

✉ Панина Юлия Сергеевна / Panina, Yu.S. — E-mail: mrs.yuliapanina@mail.ru

allowing to assign patients with temporal lobe epilepsy to the group of compensated or uncompensated course of the disease. The accuracy of the model was 80.3%, sensitivity — 75.0%, 95% CI: 66.9%; 82.0%, specificity — 87.8%, 95% CI: 79.6%; 93.5%.

Conclusion. Prognostically significant clinical characteristics of patients with VE, features of changes in the concentrations of circulating proinflammatory and neurotrophic factors, the carriage of single-nucleotide variants of the genes encoding them to predict the nature of the course of VE were identified which allows in practice to apply a personalized approach to the patient, especially in demand in the case of chronic disease.

Keywords: mesial temporal lobe epilepsy, prognosis, logistic regression, classification trees.

Contributions: Panina, Yu.S. — selection, examination of patients, performance of laboratory studies, processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; Dmitrenko, D.V. — development of research design, review of critical content, approval of the manuscript for publication; Narkevich, A.N. — statistical data processing, review of critical content, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Panina Yu.S., Narkevich A.N., Dmitrenko D.V. Predicting the Course of Mesial Temporal Lobe Epilepsy Using Logistic Regression Methods and Classification Trees. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 30–35. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-30-35

ВВЕДЕНИЕ

Валидация и разработка чувствительных биомаркеров социально значимых заболеваний нервной системы, в частности височной эпилепсии (ВЭ), для объективизации характера патологического процесса на различных его стадиях, прогноза течения болезни являются актуальными задачами современной неврологии [1, 2]. Исследования новых биомаркеров становятся еще более необходимыми из-за относительно невысокой специфичности рутинной ЭЭГ в определении прогноза заболевания, а она остается основным диагностическим инструментом при ВЭ в условиях повседневной клинической практики [2, 3]. Поскольку возможны МР-негативные случаи ВЭ, диагноз может быть установлен только клинически при динамическом наблюдении с учетом результатов всех инструментальных и лабораторных исследований.

Генетические маркеры в настоящее время рассматриваются как потенциальные биомаркеры определения тяжести течения ВЭ [4]. Помимо патофизиологических механизмов развития заболевания, важными проблемами остаются диагностика ВЭ на ранней стадии и выявление маркеров прогноза течения заболевания, в том числе с учетом индивидуальных генетических особенностей каждого пациента.

Анализ литературы показал, что в настоящее время изучение процессов нейровоспаления и нейродегенерации при ВЭ важно как с физиологической точки зрения, так и с точки зрения поиска малоинвазивных биомаркеров, способных предсказать и оценить темп прогрессирования болезни, помочь в определении тактики лечения [3, 5].

Отсутствие четких положительных генетических ассоциаций с ВЭ, подтвержденных несколькими независимыми исследовательскими группами, может быть обусловлено небольшим размером и/или клинической неоднородностью выборки пациентов с мезиальной ВЭ в большинстве исследований [4]. На основании литературных данных можно сделать вывод, что в настоящее время недостаточно сведений о вкладе носительства однонуклеотидных вариантов генов предрасположенности, обладающих высокой чувствительностью, специфичностью и прогностическим значением, рассчитанных с целью прогноза течения ВЭ.

Однако выявление таких потенциальных биомаркеров остается крайне актуальной задачей [2, 6]. Для объективизации прогноза течения заболевания необходимо улучшение клинико-диагностических маркеров с использованием научно обоснованных статистических моделей [7].

Цель исследования: изучить возможность прогнозирования течения мезиальной ВЭ с использованием методов логистической регрессии и деревьев классификации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 166 пациентов с мезиальной ВЭ, мужчин было 69 (42%), женщин — 97 (58%). Медиана возраста составила 35 [29; 46] лет. Полная клинико-анамнестическая характеристика пациентов приведена в *таблице 1*. Статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами не было.

Критериями включения в исследование стали наличие мезиальной ВЭ, возраст от 16 до 80 лет, проживание в Сибирском федеральном округе, добровольно подписанное информированное согласие. Критериями исключения служили фокальная генетическая и другие формы эпилепсии, отсутствие добровольно подписанного информированного согласия. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (выписка из протокола № 85/2018 от 27 сентября 2018 года).

Клинико-диагностические обследования проведены за период с 2018 по 2021 г. на базе Неврологического центра Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, на кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (ректор — д. м. н., доцент А.В. Протопопов). Молекулярно-генетические, биохимические исследования произведены в лаборатории медицинской генетики с использованием приборной базы Центра коллективного пользования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

У всех пациентов с ВЭ детально изучена клиническая картина заболевания: анамнестические данные (наследственная отягощенность, возраст дебюта, этиология, особенности терапии, возраст ремиссии заболевания, наличие коморбидной патологии); результаты клинико-неврологического обследования. Тип эпилептических приступов и диагноз ВЭ устанавливали в соответствии с обновленной Международной классификацией эпилепсии (Международная противозэпилептическая лига, 2017) с учетом клинической картины, данных ЭЭГ и МРТ. Для оценки тяжести эпилептических приступов применялась Национальная госпитальная шкала тяжести эпилептических приступов (National Hospital Seizure Severity Scale, NHS-3).

Молекулярно-генетические исследования осуществляли с помощью ПЦР в режиме реального времени на аппарате Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов. Биохимические исследования с определением концентраций BDNF, NTRK-2, ИЛ-1 β , ФНО- α

Клиническая характеристика пациентов с мезиальной височной эпилепсией (ВЭ)
Clinical characteristics of patients with mesial temporal lobe epilepsy

Параметр	Мужчины (n = 69)	Женщины (n = 97)	Всего (n = 166)	P для различий между мужчинами и женщинами
Возраст на момент наблюдения, годы, Me [Q1; Q3]	36 [28; 46]	35 [29; 46]	35 [29; 46]	0,71
Возраст дебюта ВЭ, годы, Me [Q1; Q3]	19 [13; 31,5]	19 [13; 30,5]	19 [13; 30,5]	0,94
Длительность ВЭ, Me [Q1; Q3], годы	11 [6,5; 20]	11 [7; 20]	11 [9; 20]	0,72
<i>Длительность ВЭ по рангам, n (%)</i>				
> 10 лет	35 (51)	54 (56)	89 (54)	0,79
5–10 лет	20 (29)	25 (26)	45 (27)	
< 5 лет	14 (20)	18 (18)	32 (19)	
<i>Этиология ВЭ, n (%)</i>				
Структурная	38 (55)	48 (50)	86 (52)	0,58
Инфекционная	12 (17)	21 (22)	33 (20)	
Иммунноопосредованная	2 (3)	6 (6)	8 (5)	
Неизвестная	17 (25)	22 (22)	39 (23)	
<i>Характеристика терапии, n (%)</i>				
Монотерапия противоэпилептическими препаратами	38 (55)	50 (51,5)	88 (53)	0,73
Политерапия противоэпилептическими препаратами	31 (45)	47 (48,5)	78 (47)	
<i>Течение и исходы ВЭ, n (%)</i>				
Компенсированное течение	18 (26)	23 (24)	41 (25)	0,67
Некомпенсированное течение	51 (74)	74 (76)	125 (75)	
Фармакорезистентность	19 (27)	30 (31)	49 (29)	0,64
Нет фармакорезистентности	50 (73)	67 (69)	117 (71)	
Ремиссия эпилептических приступов достигнута	17 (25)	19 (20)	36 (22)	0,41
Ремиссия эпилептических приступов не достигнута	52 (75)	78 (80)	130 (78)	

в плазме крови производили методом ИФА с помощью наборов ELISA Kit (SEA011Hu, SEA133Hu, SEC183Hu, SEA563Hu Cloud-Clone Corp., США) в двукратном повторении в соответствии с рекомендациями для наборов и биохимического анализатора Stat Fax модели 3300. Далее проводили стандартную кривую для определения связи между оптической плотностью и концентрациями исследуемых биомаркеров с последующим анализом коэффициента вариации и аналитической чувствительности ELISA.

По результатам исследования с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (версия 19.0) осуществлялся статистический анализ. Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. В связи с тем, что все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, для их описания использовались медиана и 1–3-й квартили (Me [Q1; Q3]). Качественные данные описывали как абсолютные значения и проценты (n, %).

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Нейджелкерка. Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера — Лемешева (согласованной считалась модель при $p > 0,05$). Для прогнозирования и классификации данных использовался метод деревьев классификации с применением алгоритма CHAID. Значимость

моделей проверяли при помощи таблиц классификации с расчетом показателей точности, чувствительности и специфичности. К показателям чувствительности и специфичности дополнительно рассчитывался 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения независимой роли ОНВ генов *IL-1 β* , *TNF*, *BDNF*, *NTRK-2*, а также клинических, биохимических биомаркеров в прогнозировании течения ВЭ нами использован метод множественного логистического регрессионного анализа. Тип течения ВЭ представлен в виде бинарной переменной, где 0 — компенсированное течение, 1 — некомпенсированное течение. В качестве возможных условий для прогнозирования течения ВЭ оценивались следующие факторы: пол, тяжесть приступов в баллах по шкале NHS-3, наличие склероза гиппокампа, длительность заболевания, концентрации ИЛ-1 β (пг/мл), BDNF (нг/мл), ФНО- α (пг/мл), NTRK-2 (пг/мл), носительство аллели *C* rs16944 гена *IL-1 β* , аллели *T* rs16944 гена *IL-1 β* , генотипа *TT* rs16944 гена *IL-1 β* , аллели *C* rs1143634 гена *IL-1 β* , аллели *T* rs1143634 гена *IL-1 β* , генотипа *TT* rs1143634 гена *IL-1 β* , аллели *G* rs6265 гена *BDNF*, аллели *A* rs6265 гена *BDNF*, генотипа *AA* rs6265 гена *BDNF*, аллели *C* rs2289656 гена *NTRK2*, аллели *T* rs2289656 гена *NTRK2*, генотипа *CT* rs2289656 гена *NTRK2*, аллели *C* rs3780645 гена *NTRK2*, аллели *T* rs3780645 гена *NTRK2*, генотипа *CT* rs3780645 гена *NTRK2*, аллели *A* rs1143627 гена *IL-1 β* , аллели *G* rs1143627 гена *IL-1 β* , генотипа *GG* rs1143627 гена *IL-1 β* ,

аллели G rs1800629 гена TNFA, аллели A rs1800629 гена TNFA, генотипа GA rs1800629 гена TNFA.

Математическая модель логистической регрессии выражает зависимость логарифма шанса от линейной комбинации факторных переменных:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + \dots)}}$$

где p — вероятность прогнозируемого события; e — математическая константа 2,72; b₀ — константа модели; b₁ — коэффициент при предикторной переменной x₁, показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимых переменных.

Полученная модель являлась статистически значимой. Проверка согласия Хосмера — Лемешева пройдена, p > 0,05. Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов.

В ходе анализа выявлено статистически значимое влияние носительства аллели A rs6265 гена BDNF и склероза гиппокампа. Соответственно, найдены факторы, от которых зависит тип течения ВЭ, в отличие от остальных, использовавшихся для прогнозирования (табл. 2). Точность составила 80,3%, чувствительность — 66,7% (95% ДИ: 46,0%; 83,5%), специфичность — 91,4% (95% ДИ: 76,9%; 98,2%).

Была получена рабочая модель при выборе зависимой переменной (0 — компенсированное, 1 — некомпенсированное течение ВЭ) (табл. 3), выраженная следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + 2,72^{-(0,936 + 1,56x_1 + 1,56x_2)}}$$

где p — вероятность типа течения ВЭ, x₁ — носительство аллели A rs6265 G/A гена BDNF (b₁ = 1,56), x₂ — наличие склероза гиппокампа (b₂ = 1,56), константа b₀ = -0,936.

В результате вероятность типа течения ВЭ оценивается от 0 до 1. При значениях от 0 до 0,50 прогнозируется 0 класс (компенсированное течение ВЭ), при значениях от 0,51 до 1 — 1 класс (некомпенсированное течение ВЭ).

С учетом практической направленности результатов данного этапа исследования нами была заранее рассчитана вероятность течения ВЭ с включением всех возможных вариантов сочетания предикторных переменных, данные представлены в таблице 4.

Исходя из расчетов вероятности течения, можно сделать вывод, что совместное влияние склероза гиппокампа и носительства аллели A rs6265 гена BDNF приводит к некомпенсированному течению ВЭ.

Следовательно, результатом данного этапа исследования является доказанное предикторное значение носительства аллели A rs6265 гена BDNF для развития некомпенсированного течения ВЭ наряду с общепринятым фактором риска — склерозом гиппокампа. Следует отметить, что бинарная логистическая регрессия отражает мультифакторность возникновения вариантов течения ВЭ, при этом не исключая изолированного влияния генетических факторов.

Кроме того, для определения роли изучаемых факторов в прогнозировании течения ВЭ использовался метод деревьев классификации, позволяющий прогнозировать принадлежность объектов к определенному классу в зависимости от значения признаков, характеризующих объект. Так, с использованием алгоритма CHAID сгенерировано дерево классификации, позволяющее отнести пациентов с ВЭ к группе компенсированного или некомпенсированного

Таблица 2 / Table 2

Характеристика точности модели определения типа течения височной эпилепсии (ВЭ)
Characteristic of the accuracy of the model for identification of the course type of temporal lobe epilepsy

Наблюдаемые	Предполагаемые		
	компенсированное течение	некомпенсированное течение	процент правильных предположений
Компенсированное течение ВЭ	32 (TN)	3 (FP)	90,9
Некомпенсированное течение ВЭ	9 (FN)	18 (TP)	66,7
Общая процентная доля	—	—	80,3

Таблица 3 / Table 3

Логистическая регрессионная модель с пошаговым включением предикторов для определения типа течения височной эпилепсии
Logistic regression model with step-by-step inclusion of predictors for identification of the type of temporal lobe epilepsy

Шаг 2 ^b	b	Стандартная ошибка	Статистика Вальда χ ²	Значимость (p)	Exp(B)	95% доверительный интервал для Exp(B)	
						нижняя граница	верхняя граница
Наличие склероза гиппокампа	1,562	0,747	4,374	0,036	4,769	1,103	20,620
Носительство аллели A rs6265 гена BDNF	1,562	0,747	4,374	0,036	4,769	1,103	20,620
Константа	-0,936	0,342	7,509	0,006	0,392	—	—

течения заболевания. При этом точность модели составила 80,3%, чувствительность — 75,0% (95% ДИ: 66,9%; 82,0%), специфичность — 87,8% (95% ДИ: 79,6%; 93,5%) (табл. 5).

Таким образом, выявлены значимые факторы, от которых зависит тип течения ВЭ: тяжесть эпилептических приступов

по шкале NHS-3, концентрация BDNF (нг/мл), длительность заболевания (0 — меньше или равно 10 лет, 1 — больше 10 лет), носительство аллели T rs2289656 гена NTRK-2, склероз гиппокампа (0 — нет, 1 — есть), пол (0 — мужской, 1 — женский), носительство аллели T rs16944 гена IL-1β, аллели T rs1143634 гена IL-1β (рис.).

Таблица 4 / Table 4

Вероятность типа течения височной эпилепсии (ВЭ) в зависимости от наличия склероза гиппокампа и носительства аллели A гена BDNF
Probability of the type of temporal lobe epilepsy depending on the presence of hippocampal sclerosis and carrier status of allele A in gene BDNF

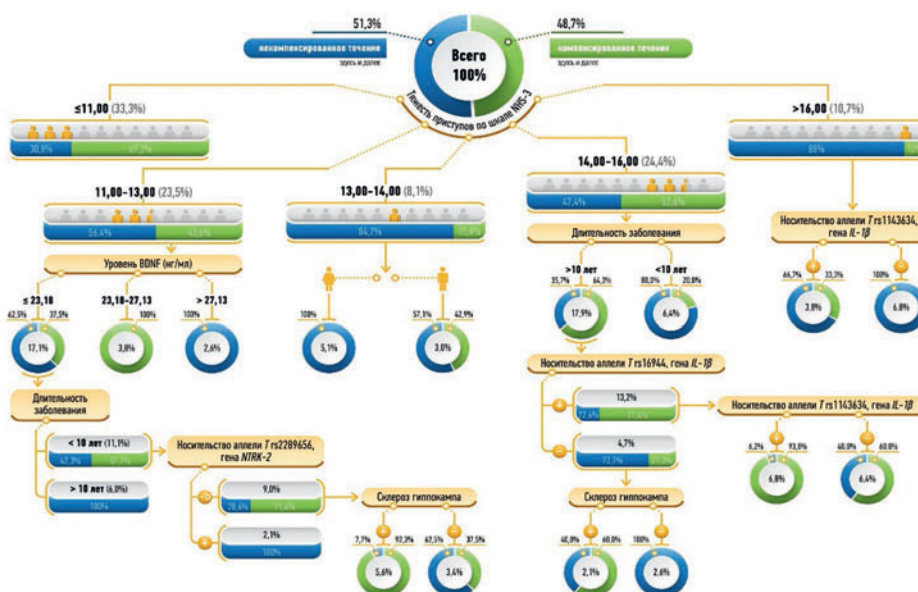
Вариант сочетания предикторных переменных	P (вероятность типа течения ВЭ)	Прогноз течения ВЭ
Наличие склероза гиппокампа и носительство аллели A rs6265 гена BDNF	0,9	Некомпенсированное
Наличие склероза гиппокампа и отсутствие аллели A rs6265 гена BDNF	0,35	Компенсированное
Носительство аллели A rs6265 гена BDNF и отсутствие склероза гиппокампа	0,35	
Отсутствие склероза гиппокампа и аллели A rs6265 гена BDNF	0,28	

Таблица 5 / Table 5

Характеристика точности модели определения типа течения височной эпилепсии (ВЭ) по методу деревьев классификации
Characteristic of the accuracy of the model for identification of the course type of temporal lobe epilepsy using classification trees

Наблюдаемые	Предполагаемые		
	компенсированное течение	некомпенсированное течение	процент правильных предположений
Компенсированное течение ВЭ	102 (TN)	12 (FP)	89,5
Некомпенсированное течение ВЭ	34 (FN)	86 (TP)	71,7
Общая процентная доля	58,1%	41,9%	80,3

Рис. Дерево классификации прогноза течения височной эпилепсии
 Fig. Classification tree for prediction of the course of temporal lobe epilepsy



ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании использован метод бинарной логистической регрессии с целью определения прогноза течения ВЭ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что склероз гиппокампа является фактором риска некомпенсированного течения заболевания, что совпадает с данными других исследований [8, 9]. Нами получены сведения о предикторной роли аллели А однонуклеотидного варианта гена *BDNF* в развитии некомпенсированного течения ВЭ благодаря применению метода логистической регрессии, а также выявлены значимые факторы, влияющие на тип течения и достижение ремиссии ВЭ, с помощью метода деревьев классификации, что ранее не было отражено в других исследованиях [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение доказанной роли носительства однонуклеотидных вариантов rs16944, rs1143634 гена *IL-1β*, rs2289656

гена *NTRK-2*, клинико-anamнестических показателей (тяжести эпилептических приступов по шкале National Hospital Seizure Severity Scale 3, длительности височной эпилепсии (ВЭ), склероза гиппокампа, пола), биохимических показателей (концентрации *BDNF* в плазме крови) в прогнозировании течения ВЭ с помощью метода деревьев классификации, а также совместного носительства аллели А rs6265 гена *BDNF* и склероза гиппокампа для прогноза некомпенсированного течения ВЭ определяет полное понимание многофакторности при прогнозировании течения ВЭ.

Нами выявлены прогностически значимые клинические характеристики пациентов с ВЭ, особенности изменения концентраций циркулирующих провоспалительных и нейротрофических факторов, носительства однонуклеотидных вариантов кодирующих их генов для прогнозирования характера течения ВЭ, что позволяет на практике применять персонализированный подход к пациенту, особенно востребованный в случае хронического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танашиян М.М., Пономарева Н.В. и др. Биомаркеры в современной неврологии. Обзор. *Кремлевская медицина*. 2018; 3: 6–16. [Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M., Ponomareva N.V. et al. Biomarkers in modern neurology. Review. *Kremlin Medicine Journal*. 2018; 3: 6–16. (in Russian)]
2. Pitkänen A., Ndoode-Ekane X.E., Lapinlampi N., Puhakka N. Epilepsy biomarkers — toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol. Dis.* 2019; 123: 42–58. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.05.007
3. Kobylarek D., Iwanowski P., Lewandowska Z., Limphaibool N. et al. Advances in the potential biomarkers of epilepsy. *Front. Neurol.* 2019; 10: 685. DOI: 10.3389/fneur.2019.00685
4. Thakran S., Guin D., Singh P., Singh P. et al. Genetic landscape of common epilepsies: advancing towards precision in treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7784. DOI: 10.3390/ijms21207784
5. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., Иващенко Д.В. и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1: 17–25. [Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V., Ivashchenko D.V. et al. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017; 1: 17–25. (in Russian)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25
6. Яковлева К.Д., Сапронова М.Р., Усольцева А.А., Панина Ю.С. и др. Биомаркеры эпилепсии. *Якутский медицинский журнал*. 2019; 4(68): 99–102. [Yakovleva K.D., Saponova M.R., Usoltseva A.A., Panina Yu.S. et al. Biomarkers of epilepsy. *Yakut Medical Journal*. 2019; 4(68): 99–102. (in Russian)]. DOI: 10.25789/YMJ.2019.68.28
7. Covanis A., Guekht A., Li S., Secco M. et al. From global campaign to global commitment: The World Health Assembly's Resolution on epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(11): 1651–7. DOI: 10.1111/epi.13192
8. Дмитренко Д.В., Строгонова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П. и др. Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8(2): 74–9. [Dmitrenko D.V., Stroganova M.A., Shneider N.A., Martynova G.P. et al. Histological classification of mesial temporal sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; 8(2): 74–79. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-2-74-79
9. Leal B., Chaves J., Carvalho C., Bettencourt A. et al. Immunogenetic predisposing factors for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Int. J. Neurosci.* 2017; 128(4): 305–10. DOI: 10.1080/00207454.2017.1349122
10. Alcantara J., Vincentis S., Santos B., Kerr D. et al. *BDNF Val66Met polymorphism is not related with temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis in Brazilian population*. *Seizure*. 2018; 60: 159–62. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.07.004

Поступила / Received: 13.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.02.2022

Об авторах / About the authors

Панина Юлия Сергеевна / Panina, Yu.S. — к. м. н., научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1494-4301. <https://orcid.org/0000-0001-5204-7482>. E-mail: mrs.yuliapanina@mail.ru

Наркевич Артём Николаевич / Narkevich, A.N. — д. м. н., доцент, заведующий лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики, декан медико-психолого-фармацевтического факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9030-1493. <https://orcid.org/0000-0002-1489-5058>. E-mail: narkevichart@gmail.com

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



Лечение пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в период пандемии COVID-19

П.Р. Камчатнов ✉, А.В. Чугунов

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть эффективность и безопасность использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с поясничной болью (ПБ), в том числе при COVID-19.

Основные положения. Скелетно-мышечные болевые синдромы, в частности ПБ, широко распространены, негативно влияют на качество жизни больных, приводят к существенным расходам на лечебные мероприятия. У многих пациентов, перенесших COVID-19, ПБ появляется или усиливается. Трудности ведения таких больных обусловлены поражением различных органов и систем организма, необходимостью принимать одновременно большое количество лекарственных препаратов, что увеличивает риск их взаимодействия. В обзоре приведены сведения об эффективности и безопасности применения нимесулида у больных с ПБ. Рассматриваются данные об использовании НПВП у больных COVID-19. Анализируются положительные эффекты нимесулида и возможные риски при его назначении.

Заключение. Ведение больных с ПБ в условиях пандемии COVID-19 требует тщательного выбора оптимальной терапии с учетом имеющейся коморбидности и высокого риска лекарственных взаимодействий. Нимесулид является эффективным лекарственным препаратом, обладающим хорошим профилем безопасности и переносимости. Его целесообразно применять при лечении пациентов с ПБ, в том числе перенесших COVID-19. Безопасность проводимой терапии может быть обеспечена тщательным учетом имеющейся сопутствующей патологии и факторов риска развития потенциальных осложнений лечения.

Ключевые слова: скелетно-мышечные болевые синдромы, поясничная боль, COVID-19, постковидный синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, лечение, побочные эффекты.

Вклад авторов: Камчатнов П.Р. — создание концепции обзора, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Чугунов А.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис», что не повлияло на собственное мнение авторов.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Лечение пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в период пандемии COVID-19. Доктор. Ру. 2022; 21(4): 36–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-36-42



Management of Patients with Musculoskeletal Pain Syndrome during COVID-19 Pandemic

P.R. Kamchatnov ✉, A.V. Chugunov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, 121996, Russian Federation

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss the efficiency and safety of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with low back pain (LBP), also during COVID-19 pandemic.

Key Points. Musculoskeletal pain syndromes, including LBP, are common; they affect the quality of patients' life and result in huge medical bills. In a lot of post-COVID-19 patients, LBP appears for the first time or gets worse. Challenges in the management of such patients are caused by involvement of multiple organs and body systems, the need in taking numerous medications at once, which increases the risk of drug interaction. This overview describes the efficiency and safety of nimesulide in patients with low back pain. The use of NSAIDs in patients with COVID-19 is discussed. Beneficial effects and possible risks of nimesulide are analysed.

Conclusion. Management of patients with LBP during the COVID-19 pandemic requires thorough selection of an optimal therapy taking into account comorbidities and a high risk of drug-drug interactions. Nimesulide is a potent medication with a favourable safety and tolerability profile. It is advisable to use nimesulide in the management of patients with low back pain, including COVID-19 survivors. Safety of the therapy can be ensured by thorough drug selection taking into account comorbidities and risks of complications.

Keywords: musculoskeletal pain syndromes, low back pain, COVID-19, post-COVID syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, management, side effects.

Contributions: Kamchatnov, P.R. — review concept, collection and processing of data, preparation and editing of the text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Chugunov, A.V. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The article was published with the financial support of Dr. Reddy's Laboratories, which did not affect the author's own opinion.

For citation: Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Management of Patients with Musculoskeletal Pain Syndrome during COVID-19 Pandemic. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 36–42. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-36-42

✉ Камчатнов Павел Рудольфович / Kamchatnov, P.R. — E-mail: pavkam7@gmail.com

Поясничная боль (ПБ) — один из наиболее распространенных скелетно-мышечных болевых синдромов, он приводит к ограничению повседневной активности, снижению качества жизни больных, значительным материальными затратами на лечение. Несмотря на разработанные подходы к ведению больных с ПБ, которые изложены в соответствующих клинических рекомендациях, число пациентов не уменьшается [1, 2]. Серьезной проблемой остается обеспечение безопасности лечебного процесса. Важная терапевтическая задача — выбор оптимальной тактики лечения для пациентов с ПБ, перенесших COVID-19.

COVID-19 И ПОЯСНИЧНАЯ БОЛЬ

Актуальность проблемы поиска эффективных и безопасных подходов к лечению больных с COVID-19 не вызывает сомнений. Клиническая картина заболевания характеризуется полиморфными проявлениями, в том числе со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма. Наряду с хорошо известными острым респираторным синдромом, обусловленным вирусом SARS-CoV-2, поражением сердечно-сосудистой системы, расстройствами гемостаза, частым проявлением COVID-19 является поражение различных суставов и периартикулярных тканей.

Помимо непосредственного воздействия COVID-19 на течение скелетно-мышечных болевых синдромов, увеличение числа больных связано с изменением доступности и характера медицинской помощи в период пандемии. Исследователи из ряда стран отмечают, что пандемия COVID-19 привела к сокращению расходов на здравоохранение, не связанных с данным заболеванием, к обусловленным карантинными ограничениями доступности медицинской помощи, в том числе для больных с хроническими болевыми синдромами, вызванными скелетно-мышечной патологией [3, 4].

Результаты многих исследований показали, что перенесенный COVID-19 оказывает существенное влияние на состояние здоровья пациентов даже при относительно нетяжелом течении острой стадии заболевания [5]. Предложенный несколько позже термин «постковидный синдром» достаточно удачно описывает многообразие персистирующих длительное время клинических проявлений у пациента, перенесшего инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. Он включает целый ряд таких состояний, как повышенная утомляемость, одышка, боль в груди, нарушения памяти и концентрации внимания, бессонница, учащенное сердцебиение, головокружение, головная боль, депрессия, боли в суставах [6].

По данным масштабного когортного исследования, 57% выживших после COVID-19 имели постковидный синдром, а общая частота болевых синдромов (любого характера и локализации) составила 34,2% [7]. Результаты других исследований свидетельствуют, что различные болевые синдромы, в том числе скелетно-мышечные, являются частным компонентом постковидного синдрома [8].

Для изучения связи перенесенного COVID-19 и риска развития ПБ проведено исследование типа «случай — контроль» (есть/нет COVID-19) с участием 878 пациентов в возрасте старше 18 лет [9]. Оказалось, что ПБ значимо чаще наблюдалась у лиц, перенесших COVID-19, чем у респондентов группы сравнения (24,4 против 15,7%, $p = 0,001$).

Регрессионный анализ позволил установить, что перенесенный COVID-19 был независимо связан с возникновением или обострением ПБ (скорректированное ОШ = 1,837; 95% ДИ: 1,253–2,692). Умеренная тяжесть перенесенного

COVID-19 оказалась статистически значимым предиктором возникновения ПБ (скорректированное ОШ = 1,754; 95% ДИ: 0,984–3,126). Авторы также выявили, что бо́льшая распространенность ПБ наблюдалась у людей с низким уровнем образования и низким доходом, проживающих в сельской местности, а также у пациентов с АГ.

Интересно, что сходные сведения о факторах риска развития ПБ отмечались и ранее, до пандемии COVID-19. Так, установлена связь вероятности развития ПБ с возрастом: по мере увеличения возраста ПБ встречалась чаще, наиболее часто — у пациентов старше 60 лет [10]. При обследовании различных этнических популяций установлена более высокая распространенность ПБ среди малообразованных и малообеспеченных групп населения [11]. При прочих равных условиях вероятность появления различных скелетно-мышечных болевых синдромов, в частности ПБ, существенно выше у женщин, перенесших COVID-19 [12].

Высказываются различные предположения, позволяющие объяснить высокую частоту развития ПБ у пациентов в острой стадии COVID-19 или с постковидным синдромом. Предполагается роль иммуносупрессии, системного воспаления, активации процессов катаболизма, способных изменять функционирование рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), который, как считается, принимает участие в процессах воспаления и связанного с ними болевого синдрома [13].

Сама по себе воспалительная реакция также может быть ассоциирована с возникновением и поддержанием стойкого скелетно-мышечного болевого синдрома.

Значительный интерес представляет роль нарушений нормальной двигательной активности у больных с COVID-19, в частности нарушение функций позвоночника, связанное с ПБ [14, 15]. Обусловленная COVID-19 мышечная слабость, в том числе мышц позвоночника, может быть ассоциирована с увеличением нагрузки на фасеточные суставы, что, в свою очередь, способно привести к усилению болевого синдрома вследствие остеоартрита.

Следует также принимать во внимание резкое изменение двигательного режима пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19. Несомненно, оно тоже могло стать важной причиной возникновения и усиления ПБ.

У пациентов с постковидным синдромом важными факторами трансформации острой или подострой ПБ в хроническую являются депрессия и тревожное расстройство [16, 17]. Отечественные исследования, посвященные изучению заболеваний периферической нервной системы, в том числе скелетно-мышечных болевых синдромов, у пациентов с COVID-19, свидетельствует о многообразии механизмов их формирования [18, 19]. На разных этапах заболевания разнообразные патогенетические механизмы могут иметь различную патогенетическую значимость, важной представляется возможность сочетания механизмов формирования скелетной мышечной боли.

Распространение COVID-19 обусловило поиск эффективных препаратов для лечения таких больных. Внимание исследователей привлекли НПВП, поскольку патогенез указанного заболевания имеет иммуновоспалительный компонент. Закончен ряд исследований, проведенных с целью определить влияние НПВП на течение COVID-19.

Накопленные данные позволили выявить положительные эффекты назначения НПВП пациентам с COVID-19. Установлено, что применение НПВП у таких больных ассоциировано со снижением риска развития тяжелых форм

заболевания [20]. Отмечено уменьшение количества случаев прогрессирования заболевания, необходимости пребывания в условиях блока интенсивной терапии.

Есть как минимум две причины, по которым применение НПВП у пациентов с COVID-19 представляет значительный интерес: во-первых, они воздействуют на системный воспалительный процесс, во-вторых, увеличивается число пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами и с обострениями таких синдромов. Особое значение имеет проблема безопасности лечения больных COVID-19 с болевыми синдромами, так как им необходимо принимать одновременно много лекарственных препаратов.

Проблема выбора оптимальной терапии для больных с COVID-19 оставалась актуальной, исследования в этом направлении продолжались, и в 2022 г. были опубликованы результаты многоцентрового ретроспективного когортного исследования, в котором использовались данные заполненных стандартизованных медицинских карт Национальной когорты COVID Collaborative [21]. Оно проводилось в 38 центрах США, всего в нем приняли участие 19 746 больных с COVID-19, проходивших стационарное лечение и получавших в составе комплексной терапии НПВП (основная группа), и 857 061 пациент с COVID-19, не получавший НПВП (группа сравнения).

Группы были стандартизированы по основным клиническим и демографическим показателям. Оценивались тяжесть COVID-19 (классифицировалась как умеренная, тяжелая или летальный исход/потребность в постоянном уходе); частота острого повреждения почек (ОПП), экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), инвазивной вентиляции легких и смертность от всех причин в любое время после установления диагноза COVID-19. Результаты проанализированы при помощи логистического регрессионного анализа.

Применение НПВП не было связано с увеличением тяжести COVID-19 (ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,53–0,61). Анализ вторичных исходов показал, что прием НПВП не ассоциировался с повышенным риском смерти от всех причин (ОШ = 0,51; 95% ДИ: 0,47–0,56), инвазивной вентиляции легких (ОШ = 0,59; 95% ДИ: 0,55–0,64), ОПП (ОР = 0,67; 95% ДИ: 0,63–0,72) или ЭКМО (ОР = 0,51; 95% ДИ: 0,36–0,7). Напротив, полученные значения ОШ могли свидетельствовать о снижении риска указанных исходов, однако проведенный авторами исследования количественный анализ смещения свидетельствует о невозможности полностью устранить потенциальное влияние конфаундеров.

Интересно, что сложности интерпретации полученных результатов авторы связывают и с тем, что назначение НПВП не всегда вносится врачами в медицинскую карту больного, что искажает итоговые результаты. Запись об использовании НПВП, возможно, была неполной. В любом случае итоги этого масштабного исследования говорят по меньшей мере о том, что применение НПВП не связано с увеличением тяжести течения COVID-19 и развитием неблагоприятных исходов заболевания.

Особенности связи течения COVID-19 и приема НПВП объясняются не только непосредственным влиянием препаратов на организм пациента, но и другими факторами, в частности наличием и характером сопутствующих заболеваний. Так, результаты анализа большого массива сведений (медицинские карты больных с COVID-19), выполненного на платформе анализа данных Open SAFELY (Великобритания), не продемонстрировали никаких значимых различий в риске летального исхода, связанного с COVID-19, у пациентов, получавших или не получавших НПВП [22].

В данное исследование включены 2 463 707 больных, из которых 536 423 принимали НПВП. Вместе с тем результаты того же исследования показали, что при наличии хронических соматических воспалительных заболеваний (ревматоидного артрита/остеоартрита у 1 708 781 пациента с COVID-19, из них 175 495 получали НПВП) назначение НПВП является важным фактором снижения летальности, связанной с COVID-19.

Имеются результаты исследований, показавших изменение течения COVID-19 при назначении определенных НПВП, в частности нимесулида [23]. Одним из мембранных белков человека, связывающихся с вирусом SARS-CoV-2, является АПФ2, позволяющий вирусу проникать в клетки. Рецептор, связывающийся с вирусом SARS-CoV-2, — это суперкомплекс, состоящий из димера АПФ2-ВОАТ1, в котором ВОАТ1 выполняет функции стабилизатора. Нимесулид ингибирует ВОАТ1, что позволяет рассматривать его как средство для лечения пациентов с COVID-19. Показана также возможность взаимодействия ряда лекарственных препаратов, включая нимесулид, с 193 генами, потенциально активными в отношении вируса SARS-CoV-2 [24].

НАЗНАЧЕНИЕ НИМЕСУЛИДА БОЛЬНЫМ СО СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫМИ БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ

Нимесулид (Найз) — широко применяемый специалистами различного профиля НПВП, селективный ингибитор циклооксигеназы-2. Он имеет ряд особенностей фармакологического профиля, обусловленных присущими ему специфическими молекулярными механизмами, например регулирующим влиянием на метаболизм простагландинов [25]. Вероятно, с ними могут быть связаны не только противоболевой и противовоспалительный эффекты, но и высокая степень гастробезопасности. В эксперименте нимесулид подавлял выработку ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [26]. Нимесулид оказывает антиоксидантный эффект, увеличивая активность глутатиона и супероксиддисмутазы [27].

Нимесулид — один из наиболее часто применяемых НПВП в странах Евросоюза и за его пределами. Препарат нередко принимают пациенты старших возрастных групп, имеющие многочисленные коморбидные состояния, которым необходимо одновременно много лекарственных препаратов. Данные когортного исследования (Италия), основанные на результатах анализа медицинских карт 511 989 пациентов в возрасте старше 65 лет, показали, что среди прочих НПВП они наиболее часто принимали именно нимесулид (9,6%) и диклофенак (7,5%), тогда как количество средних суточных доз нимесулида составило 10,6 на 1000 пользователей/сутки, что значительно превышало соответствующий показатель для других препаратов [28].

Представленные результаты косвенно свидетельствуют о достаточно хорошей переносимости нимесулида, а также о низком риске лекарственных взаимодействий даже при назначении его пациентам с различными сопутствующими заболеваниями.

Хорошо изучена эффективность нимесулида у пациентов с ПБ. В рандомизированном двойном слепом исследовании 104 участника 10 дней получали нимесулид по 100 мг 2 раза/сут или ибупрофен по 600 мг 3 раза/сут. Нимесулид чаще позволял купировать ПБ в более короткие сроки и чаще оказывал достаточный противоболевой эффект [29]. Купирование ПБ сопровождалось восстановлением привычной повседневной активности. Нетяжелые гастроинтестинальные нежелательные явления несколько чаще наблюдались в группе сравнения (в 21 и 13% случаев соответственно).

Отечественный опыт изучения действенности и безопасности нимесулида подтвердил его эффективность у пациентов с ПБ в сочетании с корешковым синдромом и/или без него (в открытом исследовании 54 пациента с ПБ 10 дней получали нимесулид по 200 мг в сут) [30]. Проводимое лечение привело к значительному уменьшению болевого синдрома как в покое, так и при движении. Выраженный противоболевой эффект отмечался начиная с пятых суток лечения, в дальнейшем его выраженность нарастала. У больных также снизилась выраженность корешкового синдрома, что, вероятно, обусловлено фармакологическими особенностями нимесулида, в частности его возможным воздействием на различные, даже не связанные с системой циклооксигеназы, механизмы генерации и проведения болевых сигналов.

Результаты анализа клинических исследований подтвердили эффективность нимесулида у пациентов с ПБ и дорсалгиями иной локализации, возможность достижения быстрого противоболевого эффекта, увеличение двигательной активности больных, уменьшение потребности в длительном лечении [31].

ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ НИМЕСУЛИДА

Итоги клинических исследований и ретроспективный анализ результатов применения препаратов в условиях реальной клинической практики показали, что большинство НПВП существенным образом не различаются по выраженности противоболевого и противовоспалительного эффектов. Однако разница в переносимости и безопасности препаратов очень велика, что имеет большое значение для выбора лекарственного средства. Наиболее значимыми при применении НПВП являются гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые осложнения, нефро- и гепатотоксические побочные эффекты.

При изучении гепатотоксичности нимесулида установлено, что его пероральное применение (100 мг/кг/сут) у крыс Вистар на протяжении 5 дней приводило к умеренному повышению активности АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы, увеличению концентрации желчных кислот в плазме крови [32]. Исследование на модели гепатоцитов крыс *in vitro* выявило, что и сам нимесулид, и его активный метаболит 4'-гидрокси-нимесулид снижали экскрецию с желчью d8-таурохолевой кислоты, что говорит об угнетении активности переносчиков солей желчных кислот и нарушении их выведения. Данный эффект имеет дозозависимый характер.

Подавляющее влияние нимесулида и его метаболитов на работу переносчиков желчных кислот также подтверждено в эксперименте на культуре гепатоцитов человека *in vitro*. Очевидно, подавление активности переносчиков желчных кислот нимесулидом и его активным метаболитом представляет собой один из механизмов развития холестаза.

Имеются данные о неодинаковой частоте случаев острой гепатотоксичности в различных популяциях при применении нимесулида. Изучению распространенности лекарственно-индуцированных поражений печени (drug induced liver injury, DILI) посвящены опубликованные в 2020 г. систематизированный обзор и метаанализ большого числа исследований [33]. Авторы проанализировали 6914 публикаций, посвященных изучению частоты DILI, из которых для систематизированного обзора были отобраны 12 работ (33 294 больных), выполненных в странах Азии, и 16 работ (26 069 больных) — в Европе и Северной Америке.

В азиатских странах наиболее часто DILI были обусловлены приемом противотуберкулезных препаратов (26,6%), рас-

тительных средств народной медицины (25,3%) и антибиотиков (15,7%), тогда как в государствах Европы и Америки с DILI чаще всего был ассоциирован прием антибиотиков (34,9%) и препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (17,3%), а НПВП — существенно реже (12,5%).

В Европе и Северной Америке распространенность DILI при приеме нимесулида составила 6,3% (95% ДИ: 0,87–15,9%), ибупрофена — 6,1% (95% ДИ: 2,8–10,4%), а например, для комбинации амоксициллина и клавуланата — 11,3% (95% ДИ: 8,4–14,8%).

С учетом отдельных сообщений о гепатотоксическом эффекте нимесулида проведен метаанализ, в который включены 265 публикаций из индексируемых в представительных медицинских базах данных (Cochrane, PubMed, EMBASE, Research Information Sharing Service и ClinicalTrials.gov, глубина поиска — 19 лет). После анализа были отобраны 25 работ, соответствующие задаче исследования [34].

В результате выявлены 33 случая острой гепатотоксичности, зарегистрированные в 12 странах. Важно, что в 2/3 указанных наблюдений имела место связь риска развития поражения печени и длительности лечения. Отмечено также, что осложнение наблюдалось преимущественно у женщин, однако, по мнению авторов, установление конкретных причин поражения печени на фоне приема нимесулида, в том числе генетически детерминированных, на сегодняшний день требует уточнения.

По данным исследования Европейского медицинского агентства, основанным на анализе деятельности 54 центров, занимающихся трансплантацией печени (Study of Acute Liver Transplant), распространенность острой гепатотоксичности при приеме диклофенака составила 3,3 случая на 1 млн принимавших его, нимесулида — 5,9, ибупрофена — 8,2, парацетамола — 9,8 [35]. Суммарная частота случаев острой гепатотоксичности, по результатам цитированного ранее исследования, при приеме нимесулида — 35,2 случая на 100 тыс., кетопрофена — 25,2, диклофенака — 39,2, ибупрофена — 44,6 [33]. Полученные данные свидетельствуют о наличии риска поражения печени на фоне приема нимесулида, который, однако, сопоставим с таковым при приеме других НПВП.

Использование нимесулида сопровождается низким риском развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и средним риском таких гастроинтестинальных осложнений, как перфорация стенки желудка, кишечная непроходимость, желудочное кровотечение. Существуют данные и о том, что применение нимесулида не только не связано с развитием язвы желудка и кровотечения, но и, наоборот, оказывает протективный эффект в отношении НПВП-индуцированной язвы желудка [36]. Высказывается предположение о том, что такой эффект нимесулида может быть обусловлен подавлением активности фосфолипазы A2, взаимодействием с аденозиновыми A2A рецепторами, снижением синтеза лейкотриенов активированными нейтрофилами [37].

Сведения о низком риске гастроинтестинальных осложнений при применении нимесулида, полученные в экспериментальных условиях, получили подтверждение в ходе клинических исследований. Так, наблюдение за 122 больными в возрасте 42–64 лет (50 мужчин и 72 женщины) с остеоартритом и хроническим гастритом, получавшими нимесулид (150,3 ± 14,91 мг/сут) или мелоксикам (12,5 ± 1,39 мг/сут), показало, что ни у одного из них не было серьезных гастроинтестинальных осложнений, несмотря на то что прием обоих препаратов сопровождался возникновением субъективной симптоматики (ощущения тяжести в животе, диспепсии) [38].

Масштабный метаанализ и систематизированный обзор серии сравнительных рандомизированных клинических исследований посвящены оценке риска поражения ЖКТ при приеме различных НПВП [39]. Всего были проанализированы результаты 2984 публикаций (для анализа отобраны 28, соответствующие критериям включения в метаанализ). Прием нимесулида сопровождался низким риском гастроинтестинальных осложнений, который оказался намного ниже, чем у многих других часто назначаемых НПВП, при этом риск поражения слизистой желудка был дозозависимым, нарастал при длительном приеме и применении в высоких суточных дозах. Итоги отечественного исследования оценки эффективности и безопасности длительного лечения нимесулидом (12 мес) продемонстрировали невысокую частоту серьезных побочных эффектов проводимой терапии [40].

Хорошо известно, что частота развития гастроинтестинальных осложнений на фоне приема НПВП значимо возрастает у больных с факторами риска (имевшееся ранее поражение слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки, инфицирование *Helicobacter pylori*, прием препаратов, оказывающих повреждающее действие на стенку желудка или кишечника). У них целесообразно одновременное с НПВП назначение гастропротекторов, в первую очередь ингибиторов протонной помпы (омепрозола, пантопразола и др.) [41].

На фоне комбинированной терапии снижается риск тяжелых осложнений, при этом свидетельства взаимодействий нимесулида и пантопразола, а также других гастропротекторов не получены. Длительность лечения ингибиторами протонной помпы, необходимость повторных курсов терапии определяются в зависимости от состояния больного, с учетом переносимости лечения, его длительности и риска желудочных кровотечений.

Применение многих НПВП, в особенности на протяжении длительного времени, может быть ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых событий, например артериального тромбоза. Нимесулид не обладает клинически значимой сердечно-сосудистой токсичностью, а также не оказывает протромботический эффект [42]. В ходе крупного контролируемого исследования, проведенного на основании анализа электронных медицинских карт 4 стран Евросоюза (Великобритании, Германии, Италии и Нидерландов), изучалась связь приема различных НПВП и риска острого коронарного синдрома/инфаркта миокарда [43]. В когорту обследованных вошли пациенты старше 18 лет, впервые начавшие прием одного из 28 изучавшихся НПВП в период 1999–2011 гг., в группу сравнения включались респонденты, отобранные по возрастно-половому составу и времени проведения лечения.

Среди 8,5 млн респондентов, впервые начавших прием НПВП, выявлены 79 553 случая острого инфаркта миокарда.

Кардиобезопасность нимесулида изучена в репрезентативной группе из 1652 больных. Оказалось, что прием нимесулида в наименьшей степени связан с повышением риска острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда, безопасность его применения оказалась сопоставимой с таковой у напроксена, прием которого ассоциируется с минимальным риском острого коронарного синдрома.

В ходе выполнения проекта S0S (Safety of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Project) изучали возможную связь применения НПВП и риска ишемического инсульта [44]. Важно, что для целого ряда НПВП, в частности для нимесулида, такое исследование было проведено впервые. На основании анализа информации из медицинских карт сформирована группа из 4 593 778 больных, среди которых 49 170 перенесли ишемический инсульт. Установлено, что нимесулид представляет собой безопасный в отношении риска развития острой церебральной ишемии препарат, его прием ассоциирован с умеренным повышением риска острых цереброваскулярных заболеваний.

Существенным ограничением указанной работы является отсутствие оценки патогенетического подтипа ишемического инсульта. Поскольку патогенетические механизмы ишемического инсульта разнообразны, трудно оценить конкретные причины повышения риска его развития на фоне приема НПВП.

Важная и практически ценная особенность нимесулида — почти полное отсутствие воздействия на уровень системного АД. Результаты экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали, что, в отличие от ряда других НПВП, прием нимесулида не приводит к повышению АД, в том числе у пациентов с АГ [45]. Его прием не требует строгого контроля уровня АД, изменения режима антигипертензивной терапии, и можно не опасаться возможности лекарственных взаимодействий.

Одна из наиболее частых причин ПБ, в том числе у пациентов, перенесших COVID-19, — остеоартрит, интерес представляет влияние препаратов на состояние хрящевой ткани. Многие НПВП, в особенности в условиях длительного приема, способны повреждать хрящевую ткань сустава. Ценным клиническим маркером данного процесса является повышение активности матриксных металлопротеиназ. На фоне приема нимесулида их активность не увеличивалась, что говорит об отсутствии хондротоксического действия препарата [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие COVID-19, постковидный синдром связаны с повышением риска возникновения скелетно-мышечных болевых синдромов. Ведение таких больных сопряжено со значительными сложностями вследствие одновременного поражения различных органов и систем организма, необходимости одновременного приема большого количества лекарственных препаратов, повышенного риска лекарственных взаимодействий. Безопасность лечения может быть обеспечена выбором препаратов, обладающих достаточной эффективностью при приемлемой частоте побочных эффектов.

Нимесулид является эффективным лекарственным препаратом, обладающим хорошим профилем безопасности и переносимости. Его целесообразно применять при лечении пациентов с ПБ, в том числе перенесших COVID-19. Возможно назначение нимесулида как в качестве средства монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами. Безопасность проводимой терапии может быть обеспечена тщательным учетом имеющейся сопутствующей патологии и факторов риска развития потенциальных осложнений лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каратеев А.Е., Лила А.М., Дыдыкина И.С., Камчатнов П.Р. и др. Персонализация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетномышечных заболеваниях.

Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 года. Медицинский совет. 2018; 18: 76–84. [Karateev A.E., Lila A.M., Dydykina I.S., Kamchatnov P.R. et al. Personalization of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal

- diseases. Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017. *Medical Council*. 2018; 18: 76–84. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84
2. Парфёнов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(2): 4–11. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; 10(2): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
 3. Manchikanti L., Pampati V., Jha S.S., Sanapati M.R. et al. The impact of COVID-19 on interventional pain management practices is significant and long-lasting: an interventional pain management physician survey. *Pain Physician*. 2022; 25(2): 131–44.
 4. Gharaei H., Diwan S. COVID-19 pandemic: implications on interventional pain practice: a narrative review. *Pain Physician*. 2020; 23(4S): S311–18.
 5. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L., Li Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 26(8): 1200–4. DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6
 6. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27(4): 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
 7. Taquet M., Dercon Q., Luciano S., Geddes J.R. et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021; 18(9): e1003773. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003773
 8. Bileviciute-Ljungar I., Norrefalk J.R., Borg K. Pain burden in post-COVID-19 syndrome following mild COVID-19 infection. *J. Clin. Med.* 2022; 11(3): 771. DOI: 10.3390/jcm11030771
 9. Ali M., Bonna A.S., Sarkar A.S., Islam M.A. et al. SARS-CoV-2 infection is associated with low back pain: findings from a community-based case-control study. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 122: 144–51. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.05.050
 10. Ali M., Ahsan G.U., Hossain A. Prevalence and associated occupational factors of low back pain among the bank employees in Dhaka City. *J. Occup. Health*. 2020; 62(1): e12131. DOI: 10.1002/1348-9585.12131
 11. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A., Louw Q. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018; 391(10137): 2356–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X
 12. Fatoye F., Gebrye T., Odeyemi I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. *Rheumatol. Int.* 2019; 39(4): 619–26. DOI: 10.1007/s00296-019-04273-0
 13. Fiala K., Martens J., Abd-Elsayed A. Post-COVID pain syndromes. *Curr. Pain Headache Rep.* 2022; 26(5): 379–83. DOI: 10.1007/s11916-022-01038-6
 14. Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N., Ebrahimi B. et al. COVID-19 and multiorgan failure: a narrative review on potential mechanisms. *J. Mol. Histol.* 2020; 51(6): 613–28. DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3
 15. Peiris S., Mesa H., Aysola A., Manivel J. et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: a systematic review. *PLoS One*. 2021; 16(4): e0250708. DOI: 10.1371/journal.pone.0250708
 16. Schiltenswolf M., Akbar M., Neubauer E., Gantz S. et al. The cognitive impact of chronic low back pain: positive effect of multidisciplinary pain therapy. *Scand. J. Pain*. 2017; 17: 273–8. DOI: 10.1016/j.sjpain.2017.07.019
 17. Robertson D., Kumbhare D., Nolet P., Srbely J. et al. Associations between low back pain and depression and somatization in a Canadian emerging adult population. *J. Can. Chiropr. Assoc.* 2017; 61(2): 96–105.
 18. Головачёва В.А., Парфёнов В.А. Лечение скелетно-мышечных болей в период пандемии COVID-19. Клиническая фармакология и терапия. 2022; 31(1): 24–31. [Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Treatment of musculoskeletal pain during COVID-19 pandemics. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2022; 31(1): 24–31 (in Russian)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2022-1-24-31
 19. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чузунов А.В. Поражение периферической нервной системы при COVID-19. Русский медицинский журнал. 2021; 5: 30–4. [Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. Peripheral nervous system disorders in COVID-19. *Russian Medical Journal*. 2021; 5: 30–4. (in Russian)].
 20. Robb C., Goepff M., Rossi A., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177(21): 4899–920. DOI: 10.1111/bph.15206
 21. Reese J.T., Coleman B., Chan L., Blau H. et al. NSAID use and clinical outcomes in COVID-19 patients: a 38-center retrospective cohort study. *Virol. J.* 2022; 19(1): 84. DOI: 10.1186/s12985-022-01813-2
 22. Wong A.Y., MacKenna B., Morton C.E., Schultze A. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80(7): 943–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219517
 23. Scalise M., Indiveri C. Repurposing nimesulide, a potent inhibitor of the BOAT1 subunit of the SARS-CoV-2 receptor, as a therapeutic adjuvant of COVID-19. *SLAS Discov.* 2020; 25(10): 1171–3. DOI: 10.1177/2472555220934421
 24. Cava C., Bertoli G., Castiglioni I. In silico discovery of candidate drugs against Covid-19. *Viruses*. 2020; 12(4): 404. DOI: 10.3390/v12040404
 25. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? *Eur. J. Pharmacol.* 2019; 848: 105–11. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044
 26. Yang Z., Ji W., Li M., Qi Z. et al. Protective effect of nimesulide on acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11(9): 6024–31.
 27. Turkler C., Onat T., Yildirim E., Kaplan S. et al. Can the negative effects of ketamine abuse on female genital organs be prevented by nimesulide? An experimental study. *Gen. Physiol. Biophys.* 2019; 38(5): 427–34. DOI: 10.4149/gpb_2019023
 28. Roberto G., Bartolini C., Rea F., Onder G. et al. Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 74(5): 637–43. DOI: 10.1007/s00228-018-2411-y
 29. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000; 25(12): 1579–85. DOI: 10.1097/00007632-200006150-00019
 30. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(5): 28–32. [Shikhkerimov R.K. The use of nimesulide in the treatment of acute low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116(5): 28–32. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20161165128-32
 31. Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., Чузунов А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения пациентов с дорсопатией. *Consilium Medicum*. 2016; 18(9): 116–21. [Kamchatnov P.R., Kazakov A.Yu., Chugunov A.V. Efficacy and safety of nimesulide for the treatment of patients with dorsopathy. *Consilium Medicum*. 2016; 18(9): 116–21. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.9.116-121
 32. Zhou L., Pang X., Jiang J., Zhong D. et al. Nimesulide and 4'-hydroxynimesulide as bile acid transporters inhibitors are contributory factors for drug-induced cholestasis. *Drug Metab. Dispos.* 2017; 45(5): 441–8. DOI: 10.1124/dmd.116.074104
 33. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0209264. DOI: 10.1371/journal.pone.0209264
 34. Low E.X.S., Zheng Q., Chan E., Lim S.G. Drug induced liver injury: East versus West — a systematic review and meta-analysis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020; 26(2): 142–54. DOI: 10.3350/cmh.2019.1003
 35. Venegoni M., Da Cas R., Menniti-Ippolito F., Traversa G. et al. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2010; 46(2): 153–7. DOI: 10.4415/ANN_10_02_08
 36. Süleyman H., Demircan B., Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol. Rep.* 2007; 59(3): 247–58.
 37. Koizumi S., Odashima M., Otaka M., Jin M. et al. Attenuation of gastric mucosal inflammation induced by indomethacin through

- activation of the A2A adenosine receptor in rats. *J. Gastroenterol.* 2009; 44(5): 419–25. DOI: 10.1007/s00535-009-0028-8
38. Zak M.Y., Klymenko M.O., Iakovenko N.O., Grischenko G.V. Medico-social value of osteoarthritis. secondary prevention and treatment of osteoarthritis in comorbidity with chronic gastritis. *Wiad. Lek.* 2019; 72(5 cz 2): 1064–7.
 39. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C. et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012; 35(12): 1127–46. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000
 40. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология.* 2009; 4: 64–72. [Alekseeva L.I., Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S. et al. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). *Rheumatology Science and Practice.* 2009; 4: 64–72. (in Russian)]
 41. Scheinberg M., Pott H. Jr, de Almeida Macêdo E., Bocchi de Oliveira M.F. et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of nimesulide/pantoprazole compared to naproxen/esomeprazole for pain relief in patients with osteoarticular diseases and dyspeptic symptoms. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 2775–83. DOI: 10.2147/DDDT.S172068
 42. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2017; 8: 173–82. DOI: 10.1177/2042098617690485
 43. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A., Castellsague J. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018; 13(11): e0204746. DOI: 10.1371/journal.pone.0204746
 44. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C., Arfè A. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: a multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One.* 2018; 13(9): e0203362. DOI: 10.1371/journal.pone.0203362
 45. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology.* 2006; 14(3–4): 120–37. DOI: 10.1007/s10787-006-1505-9
 46. Singla A.K., Chawla M., Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects-an update. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52(5): 467–86. DOI: 10.1211/0022357001774255 ■

Поступила / Received: 01.06.2022

Принята к публикации / Accepted: 24.06.2022

Об авторах / About the authors

Камчатнов Павел Рудольфович / Kamchatnov, P.R. — д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 121996, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9240-6754. E-mail: pavkam7@gmail.com

Чугунов Александр Вильмирович / Chugunov, A.V. — д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 121996, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <https://orcid.org/0000-0003-4506-8095>. E-mail: pavkam7@gmail.com

Состояние когнитивных функций при COVID-19 в остром и восстановительном периодах

С.С. Кабыш^{1, 2}✉, А.Д. Карпенкова¹, С.В. Прокопенко^{1, 3}, А.В. Голикова-Черешкевич², А.Н. Наркевич¹

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

² КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона»; Россия, г. Красноярск

³ ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить влияние коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, осложненной пневмонией, на состояние когнитивных функций пациентов.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 32 пациента основной группы с коронавирусной инфекцией на 2–3-й койко-день лечения в стационаре, на 8–10-й день, через 2 месяца после госпитализации и 30 клинически здоровых участников контрольной группы. Когнитивные функции оценивали с помощью нейропсихологических тестов: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), The Clock-drawing Test (CDT). Скрининг симптомов тревоги и депрессии проводился при помощи шкалы Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Результаты. В основной группе в остром и восстановительном периодах инфекции наблюдались статистически значимые когнитивные нарушения по данным MMSE, MoCA, FAB в отличие от контрольной группы ($p < 0,001$). На 2–3-й день нахождения в стационаре и 8–10-й день значения MMSE составили 22 [22; 29] и 22 [19,2; 23,7] балла; MoCA — 26 [21; 28] и 21 [18; 23] балл, FAB — 13 [10; 18] и 10 [8; 12] баллов, через 2 месяца после госпитализации MMSE — 29 [26,8; 30] баллов ($p = 0,008$ для отличия от показателей на 2–3-й и 8–10-й день), MoCA — 25 [22; 27] баллов ($p = 0,03$ для отличия от значения на 8–10-й день), FAB — 16 [14,5; 17] баллов ($p = 0,004$ и $p = 0,02$). Состояние когнитивных функций, измененных в остром периоде заболевания, еще более ухудшалось к 8–10-му дню госпитализации и имело тенденцию к нормализации через 2 месяца. По данным шкалы HADS, отклонений от нормы не было, что говорит об отсутствии тревоги и депрессии у исследуемых пациентов, медиана составила менее 8 баллов. Показатели CDT также не отклонялись от нормы как в остром, так и в восстановительном периодах.

Заключение. Коронавирусная инфекция влияет на когнитивный статус. При выявлении у больных когнитивной дисфункции могут быть рекомендованы препараты нейропротективного ряда, немедикаментозная когнитивная реабилитация. Вполне вероятным является развитие когнитивных нарушений как самостоятельного синдрома, течение которого не связано напрямую с соматическим выздоровлением.
Ключевые слова: COVID-19, когнитивные нарушения, коронавирусная инфекция, пандемия.

Вклад авторов: Кабыш С.С., Карпенкова А.Д. — сбор материала, написание и оформление статьи; Наркевич А.Н. — проведение статистического анализа; Голикова-Черешкевич А.В. — сбор материала; Прокопенко С.В. — разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кабыш С.С., Карпенкова А.Д., Прокопенко С.В., Голикова-Черешкевич А.В., Наркевич А.Н. Состояние когнитивных функций при COVID-19 в остром и восстановительном периодах. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 43–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-43-46

Cognitive Functions During Acute Period of COVID-19 and Recovery

S.S. Kabysh^{1, 2}✉, A.D. Karpenkova¹, S.V. Prokopenko^{1, 3}, A.V. Golikova-Chereshkevich², A.N. Narkevich¹

¹ 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

² I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital No. 20 (a Territorial Government-funded Healthcare Institution); 12 Instrumentalnaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660123

³ Federal Siberian Scientific and Clinical Centre of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 34B Karl Marks Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049

ABSTRACT

Study Objective: To identify the impact from the pneumonia-complicated COVID-19 coronavirus infection over patients' cognitive functions.
Study design: Perspective study.

Materials and Methods. We examined 32 patients with COVID from the study group on days 2–3, 8–10 in inpatient settings, after 2 months of hospitalisation vs 30 healthy controls. Cognitive functions were evaluated using the following neuropsychologic tests: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), The Clock-drawing Test (CDT). Signs of anxiety and depression were screened using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

✉ Кабыш Сергей Сергеевич / Kabysh, S.S. — E-mail: sergioowl@yandex.ru



Оригинальная
статья



Original
Paper

Study Results. During the acute and recovery periods, patients from the study group demonstrated statistically significant cognitive disorders as per MMSE, MoCA, FAB vs controls ($p < 0.001$). On days 2–3 and 8–10 in inpatient settings, MMSE was 22 [22; 29] and 22 [19.2; 23.7] points; MoCA — 26 [21; 28] and 21 [18; 23] points, FAB — 13 [10; 18] and 10 [8; 12] points; in 2 months after hospitalisation, MMSE was 29 [26.8; 30] points ($p = 0.008$ vs days 2–3 and 8–10), MoCA — 25 [22; 27] points ($p = 0.03$ vs days 8–10), FAB — 16 [14.5; 17] points ($p = 0.004$ and $p = 0.02$). The condition of cognitive functions measured during the acute period of the disease worsened even more by days 8–10 of hospitalisation and tended to normalise in 2 months. As per HADS, there were no abnormal findings; therefore, the patients were neither anxious, nor depressed, and the median was 8 points. CDT values were normal as well, both in acute period and during recovery.

Conclusion. The coronavirus infection impacts the cognitive status. For cognitive dysfunctions, neuroprotectives and non-drug cognitive rehabilitation can be recommended. Cognitive dysfunctions are quite an expected independent syndrome, the course of which is not directly associated with somatic recovery.

Keywords: COVID-19, cognitive disorders, coronavirus infection, pandemic.

Contributions: Kabysh, S.S., Karpenkova, A.D. — material collection, writing and preparation of the article; Narkevich, A.N. — statistical analysis; Golikova-Chereshkevich, A.V. — material collection; Prokopenko, S.V. — study concept, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Kabysh S.S., Karpenkova A.D., Prokopenko S.V., Golikova-Chereshkevich A.V., Narkevich A.N. Cognitive Functions During Acute Period of COVID-19 and Recovery. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 43–46. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-43-46

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, коронавирусы (*coronaviridae*) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний — от легких форм ОРВИ до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, или SARS)¹.

Имеются данные о поражении периферической нервной системы и ЦНС. В частности, при COVID-19 могут наблюдаться такие симптомы, как головная боль, гипосмия, гипогевзия. Вирусная инфекция может проявляться также энцефалопатией, опосредованно приводить к развитию ишемического инсульта, сочетаться с синдромом Гийена — Барре, менингоэнцефалитом.

Достаточно характерными являются и когнитивные нарушения [1]. Вопрос о влиянии коронавирусной инфекции на когнитивную сферу остается на данный момент дискуссионным. Обсуждаются различные механизмы развития когнитивных нарушений [2–4]. В частности, предполагается, что SARS-CoV-2 использует механизмы нейрональных клеток для репликации и в последующем уничтожает ближайшие клетки ЦНС, что, в свою очередь, ведет к изменению когнитивного статуса у пациентов.

После заражения SARS-CoV-2 может проникать в клетки, непосредственно взаимодействуя с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), широко присутствующими в различных тканях, включая нейроны головного мозга. Вирус проникает в дендритные клетки и макрофаги, где он реплицируется и активирует аномальную выработку провоспалительных хемокинов и цитокинов, индуцируя местные и системные неконтролируемые реакции. Белок SARS-CoV-2 S1 связывается с ACE2, экспрессируемым в обонятельном нейроэпителии и решетчатой пластинке решетчатой кости, что приводит к его попаданию в ЦНС и последующей гибели нейронов.

В ЦНС SARS-CoV-2 проникает через обонятельную луковицу и попадает в ствол головного мозга, где вызывает цитопатию и гибель нейронов. Таким образом, SARS-CoV-2 может способствовать развитию неврологических осложнений, связанных с COVID-19.

Кроме того предполагается, что недостаток кислорода способен привести к нарушению гематоэнцефалического барьера, что может спровоцировать неврологические последствия COVID-19. Гипоксия может увеличить транспорт в эндотелиальных клетках головного мозга, о чем свидетельствует увеличение количества белков.

Такие механизмы, совместно или по отдельности, способствуют проникновению в ЦНС и распространению SARS-CoV-2 по всему головному мозгу, повышая риск невро-психических осложнений у пациентов с COVID-19, страдающих гипоксией [5–10].

Цель исследования: установить влияние коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, осложненной пневмонией, на состояние когнитивных функций пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона» в пульмонологическом отделении базового инфекционного госпиталя в конце 2020 и начале 2021 года. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, все больные подписали информированное добровольное согласие на участие.

Обследованы 32 пациента основной группы в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией (КТ 1-3), и 30 клинически здоровых участников контрольной группы. В контрольной группе пациенты не болели либо перенесли инфекцию в легкой форме без пневмонии и выздоровели не менее чем за 3 месяца до исследования. Средний возраст в основной группе составил 45 лет, в контрольной — 42 года. Большинство обследованных в обеих группах работали.

Критерии включения в основную группу: пациенты с подтвержденной лабораторно коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией (или протекавшей клинически, по данным эпидемиологического анамнеза), находившиеся на стационарном лечении в среднетяжелом состоянии в базовом инфекционном госпитале; имеющие законченное среднее либо высшее образование; с ясным сознанием, температурой тела в пределах нормальных значений, без дыхательной недостаточности (сатурация более 95%); в возрасте от 18 до 65 лет.

Критерии исключения: органические поражения ЦНС, умеренные когнитивные нарушения или деменция в анамнезе, коморбидные патологии в анамнезе (заболевания, неблагоприятно влияющие на когнитивную сферу: СД, полинаркомания, злоупотребление алкоголем, декомпенсация сердечно-сосудистой патологии), явления дыхательной недостаточности, субфебрильная и фебрильная температура тела, делирий.

Оценка когнитивных функций проводилась трижды (на 2–3-и сутки пребывания в стационаре после купирования

¹ Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fxn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai%2Fai%2Fdoc%2F1213%2Fattach%2Fvnr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf&clen=4411121&chunk=true (дата обращения — 15.02.2022).

симптомов интоксикации и нормализации температуры тела; при выписке или переводе в госпитали долечивания на 8–10-е сутки и в катмнезе через 2 месяца после выписки из стационара) по следующим тестам: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), The Clock-drawing Test (CDT). Скрининг симптомов тревоги и депрессии осуществлялся при помощи валидизированной шкалы Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) с целью исключить дополнительное влияние на результат тестирования когнитивных функций.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.19. Проверка количественных данных на нормальность распределения выполнена с помощью критерия Шапиро — Уилка. В связи с тем, что распределение всех количественных данных не подчинялось закону нормального распределения, для сравнения групп использовались непараметрические критерии.

Для сравнения несвязанных групп применялся критерий Манна — Уитни, для сравнения групп в динамике (сравнение связанных групп) — критерий Вилкоксона. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me [25%; 75%]. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. В исследовании пол больных не учитывался.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице представлены сравнение состояния когнитивных и эмоционально-волевых функций пациентов в первые дни заболевания, на 8–10-е сутки и через 2 месяца после выписки из стационара, а также сравнение с показателями контрольной группы.

Как следует из представленных данных, у пациентов при первом обследовании по всем когнитивным шкалам установлены высокозначимые отличия от контрольной группы.

Таблица / Table

Состояние когнитивных и эмоционально-волевых функций пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, и участников контрольной группы

Cognitive and emotional-volitional functions in patients with the pneumonia-complicated coronavirus infection and controls

Шкала, баллы	Основная группа			Контрольная группа ₄	P
	через 2–3 койко-дня ₁	через 8–10 койко-дней ₂	через 2 месяца после госпитализации ₃		
Mini Mental State Examination	22 [22; 29]	22 [19,2; 23,7]	29 [26,8; 30]	29 [28; 30]	$p_{1-2} = 0,8$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,45$
Montreal Cognitive Assessment	26 [21; 28]	21 [18; 23]	25 [22; 27]	28 [27; 30]	$p_{1-2} = 0,24$ $p_{1-3} = 0,16$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,03$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Frontal Assessment Battery	13 [10; 18]	10 [8; 12]	16 [14,5; 17]	18 [17; 18]	$p_{1-2} = 0,23$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,02$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Hospital Anxiety and Depression Scale (депрессия)	4 [2,5; 6]	5 [4; 7]	7 [3,8; 12,3]	3 [0; 4]	$p_{1-2} = 0,98$ $p_{1-3} = 0,98$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,2$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,003$
Hospital Anxiety and Depression Scale (тревога)	5 [2; 7]	6,5 [4; 9]	6 [2,8; 11,5]	2 [0; 4]	$p_{1-2} = 0,16$ $p_{1-3} = 0,09$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,85$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,002$
The Clock-drawing Test	10 [9,5; 10]	10 [9; 10]	10 [10; 10]	10 [10; 10]	$p_{1-2} = 0,68$ $p_{1-3} = 0,1$ $p_{1-4} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,1$ $p_{2-4} = 0,03$ $p_{3-4} = 0,84$

Примечание: сравнение основной и контрольной групп проведено с применением критерия Манна — Уитни, сравнение показателей участников основной группы в динамике — с помощью критерия Вилкоксона.

Note. The study and control groups were compared using Mann–Whitney test, while changes in the patients of the study group were compared using Wilcoxon test.

При выписке (через 8–10 дней) результаты становятся еще хуже, по данным MoCA, FAB. Через 2 месяца после выписки из стационара отличия от контрольной группы сохранялись, они стали менее выраженными, хотя по-прежнему статистически значимыми. Результаты теста CDT соответствовали норме.

При сравнении показателей состояния когнитивных функций в динамике наиболее значимые различия найдены между показателями на 8–10-е сутки заболевания в стационаре и через 2 месяца в катманезе. Состояние когнитивных функций, измененных в остром периоде заболевания, еще более ухудшалось к 8–10-му дню госпитализации и имело тенденцию к нормализации через 2 месяца. При скрининге симптомов тревоги и депрессии отклонения от нормы не найдены, несмотря на статистически значимые различия при сравнении основной группы с контрольной, медиана составила менее 8 баллов. Эти результаты указывают на то, что вторичное влияние на когнитивные функции отсутствовало.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании выявлены когнитивные нарушения в остром и восстановительном периодах коронавирусной инфекции у лиц среднего возраста без коморбидной патологии.

Практически по всем когнитивным тестам результаты ухудшались на 8–10-й день госпитализации. Это особенность тем более интересна, что общее состояние обследуемых пациентов, как правило, было ближе к удовлетворительному. Через 2 месяца установлена тенденция к нормализации когнитивных функций.

По шкале HADS (тревога и депрессия) при динамическом наблюдении за пациентами как в остром, так и в восстановительном периоде медиана не выходила за рамки нормальных значений, несмотря на статистическую значимость отличий от значений контрольной группы.

Скрининг состояния эмоционально-волевой сферы является важным при изучении когнитивных функций, так как отклонения от нормы могут дополнительно влиять на результат нейропсихологических тестов. На данный момент активно изучается изменение когнитивного статуса у пациентов с коронавирусной инфекцией. В исследовании R. De Lorenzo и соавт. из 185 больных, перенесших инфекцию, у 47 были когнитивные нарушения, по данным теста MoCA, показатель составил 24 балла через месяц после выписки из стационара [11].


В исследовании Е.В. Дьяковой и соавт. обследованы 20 пациентов с COVID-19 в восстановительном периоде. По данным MoCA, у 50% из них были когнитивные нарушения [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как мы видим, коронавирусная инфекция влияет на когнитивный статус. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами как в стационаре, так и в поликлинике. При выявлении когнитивной дисфункции могут быть рекомендованы препараты нейротропного ряда, немедикаментозная когнитивная реабилитация. Вполне вероятным является развитие когнитивных нарушений как самостоятельного синдрома, течение которого не связано напрямую с соматическим выздоровлением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767–83. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
2. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 34–9. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027
3. Song E., Zhang C., Israelow B., Lu-Culligan A. et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J. Exp. Med.* 2021; 218(3): e20202135. DOI: 10.1084/jem.20202135
4. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92(6): 552–5. DOI: 10.1002/jmv.25728
5. Mizurini D.M., Hottz E.D., Bozza P.T., Monteiro R.Q. Fundamentals in COVID-19-associated thrombosis: molecular and cellular aspects. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 785738. DOI: 10.3389/fcvm.2021.785738
6. Chen R., Wang K., Yu J., Howard D. et al. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Front. Neurol.* 2021; 11: 573095. DOI: 10.3389/fneur.2020.573095
7. Singh H., Singh A., Khan A.A., Gupta V. Immune mediating molecules and pathogenesis of COVID-19-associated neurological disease. *Microb. Pathog.* 2021; 158: 105023. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105023

8. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121(6): 93–9. [Martynov M.Yu., Bogolepova A.N., Yasamanova A.N. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021; 121(6): 93–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro202112106193
9. Nzou G., Wicks R.T., VanOstrand N.R., Mekky G.A. et al. Multicellular 3D neurovascular unit model for assessing hypoxia and neuroinflammation induced blood-brain barrier dysfunction. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 9766. DOI: 10.1038/s41598-020-66487-8
10. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ. Res.* 2020; 126(10): 1456–74. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
11. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C., Benedetti F. et al. Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One.* 2020; 15(10): e0239570. DOI: 10.1371/journal.pone.0239570
12. Дьякова Е.В., Спиридонова Н.С., Мингазова Л.И., Низамова С.П. и др. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *Практическая медицина.* 2021; 19(4): 99–103. [Dyakova E.V., Spiridonova N.S., Mingazova L.I., Nizamova S.R. et al. Cognitive impairments in patients after COVID-19. *Practical Medicine.* 2021; 19(4): 99–103. (in Russian)]. DOI: 10.3200/2072-1757-2021-4-99-103 

Поступила / Received: 27.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.03.2022

Об авторах / About the authors

Кабыш Сергей Сергеевич / Kabysch, S.S. — аспирант кафедры нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5926-3024. <https://orcid.org/0000-0002-9029-4553>. E-mail: sergioowl@yandex.ru

Карпенкова Алёна Дмитриевна / Karpenkova A.D. — ординатор кафедры нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7764-3409. <https://orcid.org/0000-0002-9058-8818>. E-mail: robejdaujay@mail.ru

Прокопенко Семён Владимирович / Prokopenko, S.V. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; руководитель Центра нейрореабилитации ФГБУ ФНЦК ФМБА России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1279-7072. <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>. E-mail: s.v.proc.58@mail.ru
Голикова-Черешкевич Александра Валериевна / Golikova-Chereshkevich, A.V. — клинический психолог КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12. <https://orcid.org/0000-0002-4748-7907>. Email: 89658908573@mail.ru

Наркевич Артём Николаевич / Narkevich, A.N. — д. м. н., доцент, заведующий лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики, декан медико-психолого-фармацевтического факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9030-1493. <https://orcid.org/0000-0002-1489-5058>. Email: narkevichart@gmail.com

Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении эмоционального выгорания врачей, связанного с COVID-19

А.А. Кукшина✉, А.В. Котельникова, Е.А. Турова, А.М. Щикота, Д.И. Тагирова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность включения сеансов гипербарической оксигенации (ГБО) в кислородной камере «Oxysys 4500» в комплекс реабилитационных мероприятий у медицинских работников с синдромом эмоционального выгорания (СЭВ).

Дизайн: открытое проспективное сравнительное рандомизированное когортное исследование.

Материалы и методы. Обследовано 79 медицинских работников с последствиями стресса в условиях эпидемии COVID-19. Исследована динамика психоэмоционального состояния испытуемых в ходе реабилитации с включением процедур ГБО в кислородной камере «Oxysys 4500». Использовались тест депрессии Бека, шкала ситуативной тревожности опросника Спилбергера — Ханина и методика диагностики профессионального выгорания К. Маслач и С. Джексон.

Результаты. Признаки СЭВ и психоэмоциональные последствия стресса отмечены у $\frac{2}{3}$ опрошенных. Они были более характерны для лиц молодого возраста и статистически значимо чаще ($p \leq 0,05$) встречались у не болевших COVID-19. Выявленный вклад депрессии и ситуативной тревожности в формирование симптомов СЭВ позволяет обозначить их в качестве психокоррекционных мишеней для стабилизации психоэмоционального состояния и ликвидации последствий профессионального стресса. Включение сеансов ГБО в комплекс лечения привело к редукции признаков депрессии и снижению ситуативной тревожности.

Заключение. Продемонстрирована высокая эффективность включения сеансов ГБО в комплекс реабилитации медицинских работников с СЭВ.
Ключевые слова: синдром эмоционального выгорания, гипербарическая оксигенация, COVID-19.

Вклад авторов: Кукшина А.А. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста, проверка критически важного содержания; Котельникова А.В. — анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов, написание текста, проверка критически важного содержания; Турова Е.А. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Щикота А.М. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста; Тагирова Д.И. — обзор публикаций по теме статьи, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кукшина А.А., Котельникова А.В., Турова Е.А., Щикота А.М., Тагирова Д.И. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении эмоционального выгорания врачей, связанного с COVID-19. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 47–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-47-52

Hyperbaric Oxygenation in the Multimodality Therapy of COVID-19-Associated Emotional Burnout in Physicians

A.A. Kukshina✉, A.V. Kotelnikova, E.A. Turova, A.M. Schikota, D.I. Tagirova

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

Study Objective: To assess the efficacy of adding hyperbaric oxygenation (HBO) in Oxysys 4500 oxygen cabinet to a set of rehabilitative measures in healthcare professionals with emotional burnout syndrome (EBS).

Study Design: Open-label prospective randomized comparative cohort study.

Materials and Methods. We have examined 79 healthcare professionals who experienced stress during the COVID-19 pandemic. We have studied changes in the psychoemotional state of subjects during rehabilitation that included HBO procedures in Oxysys 4500. We used Beck's depression test, State-Trait Anxiety Inventory, and methods for professional burnout diagnostics developed by C. Maslach and S. Jackson.

Study Results. EBS and psychoemotional consequences of the stress were observed in two-thirds of respondents, predominantly in young persons, and were more often ($p \leq 0,05$) recorded in subjects who did not have COVID-19. The contribution of the stress and state anxiety in the formation of EBS symptoms allows making them a target for psychoemotional stabilisation and elimination of consequences of the occupational stress. Addition of HBO sessions to the therapy resulted in reduction in depression and reduced state anxiety.

Conclusion. The high efficacy of HBO addition to rehabilitation of healthcare professionals with EBS has been demonstrated.

Keywords: emotional burnout syndrome, hyperbaric oxygenation, COVID-19.

Contributions: Kukshina, A.A. — thematic publications reviewing, data analysis and interpretation, text of the article, review of critically important material; Kotelnikova, A.V. — data analysis and interpretation, statistical processing of the results, text of the article, review of critically important material; Turova, E.A. — study design, thematic publications reviewing, data interpretation, review of critically important material, approval

✉ Кукшина Анастасия Алексеевна / Kukshina, A.A. — E-mail: kukshina@list.ru



of the manuscript for publication; Schikota, A.M. — study design, thematic publications reviewing, data analysis and interpretation, text of the article; Tagirova, D.I. — thematic publications reviewing, patient selection, examination and management, clinical material collection, data analysis and interpretation.

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

For citation: Kukshina A.A., Kotelnikova A.V., Turova E.A., Schikota A.M., Tagirova D.I. Hyperbaric Oxygenation in the Multimodality Therapy of COVID-19-Associated Emotional Burnout in Physicians. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 47–52. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-47-52

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции привела к повышению нагрузки на системы здравоохранения большинства стран [1]. В связи с этим медицинские работники осуществляют свою деятельность в условиях постоянного стресса, который связан с неизвестностью, страхом тяжелого течения заболевания, повышенной информационной нагрузкой, ростом интенсивности работы. Все вышеперечисленные факторы приводят к повышению риска развития синдрома эмоционального выгорания (СЭВ), в большинстве случаев представляемого как деструктивный процесс потери профессиональной эффективности, снижения коммуникативных качеств и развития нервно-психической дезадаптации вплоть до формирования четко очерченных симптомокомплексов: астенического, психовегетативного, тревожно-фобического и др. [2].

В целом причинами профессионального выгорания являются как сложные условия работы, так и индивидуальные особенности личности работника. Известно, что наиболее предрасполагающей к развитию СЭВ является работа, сопряженная с многочисленными эмоциональными контактами. Единая теоретическая концепция внутреннего наполнения данного конструкта отсутствует, но существует достоверная прямая корреляция между уровнем выгорания и показателями тревоги, депрессии, а также наличием предшествующего дистресса [3, 4]. В то же время СЭВ, являясь результатом длительно протекающего стресса, ассоциирован с истощением адаптационных систем организма. Мобилизация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на начальном этапе являющаяся основой формирования общего адаптационного синдрома, со временем ведет к истощению коры надпочечников, глюкокортикоидной недостаточности. Сформировавшийся избыток катехоламинов обуславливает централизацию кровообращения и нарушение перфузии паренхиматозных органов. Развивающиеся при этом гипоксия и метаболический ацидоз влекут за собой необратимое повреждение клеточных мембран. Глубокие повреждения тканей приводят организм к еще большему стрессу, замыкая порочный круг и вызывая необратимые нарушения гомеостаза [5].

Учитывая интенсивность рабочей нагрузки в условиях пандемии, можно предположить, что вероятность развития СЭВ у медиков, работающих в красной зоне, значительно возрастает, а перенесенный самим медицинским работником COVID-19 будет еще в большей степени способствовать реализации патологических процессов, нарушающих функционирование ЦНС.

На сегодняшний день существует достаточно широкий спектр подходов к лечению подобных расстройств, причем в медицине используются как психотерапевтические инструменты, так и нейрометаболическая терапия. Гипербарическая оксигенация (ГБО) — терапия кислородом под повышенным давлением — применяется с середины XX века и восстанавливает функциональные возможности ЦНС за счет специфического заместительного (антигипоксического), а также неспецифического (гипероксического) эффекта.

В ряде работ показано положительное влияние ГБО на нормализацию баланса про- и антиоксидантов, гемореологических свойств крови, восстановление центральной и церебральной гемодинамики [6, 7]. Параллельно с этим существуют данные о коррекции психического статуса при применении метода у лиц с психическими расстройствами и острыми отравлениями, в том числе в период реабилитации [8, 9]. В настоящее время все чаще уделяется внимание возможности коррекции различного рода тревожно-депрессивных расстройств в ходе комплексного лечения с включением сеансов ГБО [10–13].

Однако количество работ, посвященных применению ГБО в комплексном лечении СЭВ у медицинских работников, в настоящее время крайне ограничено и на сегодняшний день не существует информации о проведении углубленного исследования динамики их психоэмоционального состояния под влиянием гипербарического кислорода. Отчасти это связано со специальными требованиями, предъявляемыми к оснащению отделений ГБО, согласно которым барокамера должна быть установлена в отдельном блоке, отвечающем требованиям Ростехнадзора, поскольку для лечения в ней используется 100%-й кислород под повышенным давлением.

Благодаря возможностям современных технологий, было разработано специализированное оборудование для проведения баротерапии, которое разрешено использовать вне специализированных отделений. В частности, в настоящее время в реабилитационных учреждениях начинают применяться компактные передвижные барокамеры — в них используется воздушно-кислородная смесь, а небольшой вес камеры позволяет устанавливать ее практически в любом помещении [14].

Целью работы явилась оценка эффективности включения сеансов гипербарической оксигенации в кислородной камере «Oxysys 4500» в комплекс реабилитационных мероприятий у медицинских работников с синдромом эмоционального выгорания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе работы было обследовано 79 человек — действующих специалистов сферы здравоохранения (средний трудовой стаж — $26,3 \pm 9,7$ года). Все обследованные работали непосредственно с больными COVID-19 и обратились с жалобами, характерными для СЭВ, в филиал № 2 Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы, где в период с января по сентябрь 2021 года проводилось специализированное лечение лиц с последствиями профессионального стресса. В составе группы было 56 женщин (70,9%) и 23 мужчины (29,1%) в возрасте $48,1 \pm 9,0$ года.

Среди обратившихся 50 человек (63,3%) перенесли COVID-19 разной степени тяжести: 66,0% ($n = 33$) — в легкой форме; 24,0% ($n = 12$) — средней степени тяжести; 10,0% ($n = 5$) — тяжелой степени.

Предметом исследования явилась оценка динамики психоэмоционального состояния испытуемых в результате проведения реабилитационных мероприятий. Для объективизации

измерений была сформирована батарея психодиагностических тестов, включавшая следующие самоотчетные методики:

1. Тест депрессии Бека — опросник для оценки выраженности наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии, предложенный А. Беком (1961), в адаптации сотрудников лаборатории психологии и психотерапии посттравматического стресса Института психологии Российской академии наук [15]. Тест включает в себя 21 группу утверждений, каждая из которых состоит из 4 предложений, описывающих текущее эмоциональное состояние. В соответствии с инструкцией, в каждой группе пациент должен выбрать одно из них. После суммирования полученных баллов производится интерпретация результатов: 0–9 — отсутствие депрессии; 10–15 — легкая выраженность депрессивных симптомов; 16–19 — умеренная выраженность депрессивных симптомов; 20–29 — выраженный уровень депрессивных симптомов; 30–63 — тяжелая степень выраженности депрессивных симптомов.

2. Шкала ситуативной тревожности опросника Спилбергера — Ханина [16]. Тест состоит из 20 утверждений, свое отношение к которым испытуемый должен оценить в рамках 4-балльной шкалы Лайкерта — от «нет, это не так» до «совершенно согласен». Далее результаты интерпретируются: до 30 баллов — низкий уровень тревоги; от 31 до 44 баллов — умеренный уровень тревоги; 45 баллов и более — высокий уровень тревоги.

3. Методика диагностики профессионального выгорания К. Маслач и С. Джексона — инструмент для оценки уровня эмоционального выгорания в профессиях, основанных на взаимодействии типа «человек — человек» [17]. Опросник включает 22 вопроса, объединенных в 3 шкалы: «Эмоциональное истощение», «Деперсонализация», «Редукция профессиональных достижений». При этом имеется в виду, что эмоциональное истощение проявляется снижением эмоционального тонуса, повышением психической истощаемости, аффективной лабильностью, утратой позитивных чувств, пресыщенностью работой; деперсонализация заключается в эмоциональном отстранении от других людей, обезличивании предмета своего труда, профессиональном безразличии; редукция профессиональных достижений характеризуется снижением оценки человеком уровня своего профессионализма, уменьшением мотивированности и физической готовности к ответственному выполнению профессиональных обязанностей. Испытуемому предлагается оценить частоту встречаемости перечисленных чувств и переживаний в отношении своей работы по шкале от 0 («никогда») до 6 («ежедневно»), чем больше сумма баллов по каждой шкале, тем более выраженными являются различные стороны выгорания.

После первичного психодиагностического обследования испытуемым было предложено принять участие в реабили-

тационных программах — согласие выразили 50 человек. Затем с помощью генератора случайных чисел общая выборка испытуемых была рандомизирована в две группы: все пациенты проходили амбулаторный курс медицинской реабилитации с включением в него программы лечебной физкультуры, при этом в основной группе в комплекс лечения были включены процедуры в кислородной камере «Oxusys 4500». Камера представляет собой пожаробезопасный цилиндр из высокопрочного полиуретана на металлическом каркасе. За счет большого внутреннего объема и имеющегося средства связи камера достаточно комфортна для находящегося в ней пациента. Сеансы кислородотерапии (содержание кислорода в воздушной смеси — 30%) при избыточном давлении 0,15–0,3 атмосферы проводились ежедневно в течение 10 дней. После окончания реабилитационного курса психометрическое исследование текущего эмоционального состояния было проведено повторно.

Математико-статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы «Статистика 12.0». Для анализа использовались данные описательной статистики, применялись корреляционный анализ по Спирмену (r), анализ значимости различий в уровне выраженности количественного признака по критерию Манна — Уитни в случае несвязанных групп, Т-критерию Уилкоксона для повторных измерений. Выявленные связи и закономерности считали статистически значимыми при достижении уровня $p \leq 0,05$.

В целях обеспечения сопоставимости групп, при их комплектации учитывалось влияние переменных, упоминаемых в литературе в качестве имеющих прямое сродство к эмоциональному выгоранию: «возраст», «профессиональный стаж» [18]. Анализ с использованием критерия Манна — Уитни статистически значимых межгрупповых различий по этим переменным не зафиксировал: в обоих случаях $p > 0,05$. Уровень выраженности признаков СЭВ в скомплектованных группах не различался: $p > 0,05$ для всех шкал «Опросника выгорания».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным «Опросника выгорания», клинически значимые (среднего и высокого уровня выраженности) признаки СЭВ имелись у $2/3$ опрошенных: эмоциональное истощение (сниженный эмоциональный тонус, повышенная психическая истощаемость и аффективная лабильность, утрата интереса и позитивных чувств к окружающим, ощущение пресыщенности работой, неудовлетворенность жизнью в целом) отмечалось у 67,1% обследованных; деперсонализация (эмоциональное отстранение и безразличие, формальное выполнение профессиональных обязанностей без личностной включенности и сопереживания) — у 75,9%; редукция профессиональных достижений — у 69,6% (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Эмоциональное выгорание в обследованной выборке по данным «Опросника выгорания» ($n = 79$) Emotional burnout in subjects according to the data from the Burnout Questionnaire ($n = 79$)

Уровень эмоционального выгорания	Эмоциональное истощение		Деперсонализация		Редукция профессиональных достижений	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Низкий	26	32,9	19	24,1	24	30,4
Средний	30	38,0	28	35,4	32	40,5
Высокий	23	29,1	32	40,5	23	29,1

Важно отметить, что, по результатам корреляционного анализа связи признаков эмоционального выгорания и возраста, а также общего трудового стажа, выраженность редукции профессиональных достижений снижается с увеличением возраста и профессионального стажа ($r = -0,25$, $p = 0,02$).

В текущей ситуации, когда к ежедневно переживаемому медицинскими работниками профессиональному стрессу добавился фактор пандемии коронавируса, эмоциональное выгорание как внутриспсихический феномен, вероятнее всего, представляет собой своеобразный продукт интерференции, наложения внешних и внутренних обстоятельств. Анализ значимости различий в уровне выраженности эмоционального выгорания среди тех медицинских работников, кто переболел и не переболел COVID-19, по критерию Манна — Уитни выявил существенные различия (табл. 2).

Из данных, представленных в таблице 2, следует, что у тех работников здравоохранения, кто не болел COVID-19, по сравнению с переболевшими, более выражены признаки эмоционального истощения и редукции профессиональных достижений (показатели по данной шкале трактуются с учетом инверсии). Можно предположить, что описанный результат соотносится с общим истощением психических ресурсов в связи с затянувшимся пребыванием в ситуации неопределенности: ежедневно переживаемый стресс ожидания «заболею — не заболею», противоречивость, нечеткость и недостаточная для принятия решения релевантность информации относительно исходов и вариантов лечения COVID-19, высокий уровень стресса, генерируемого средствами массовой информации, а также резко изменившиеся формы социальной коммуникации в совокупности являются факторами деструктивного воздействия на психику.

Известно, что эмоциональное выгорание — это феномен психической жизни, формирующийся в течение определенного времени [19]. СЭВ, проявляясь в негативных психических состояниях, тем не менее не сводится к ним, а занимает промежуточную позицию между состояниями и свойствами личности [19]. В связи с вышеизложенным реабилитационные мероприятия в отношении обнаруженных

признаков выгорания у обратившихся за помощью должны носить пролонгированный характер и, начинаясь с текущего психоэмоционального состояния, постепенно переходить к более устойчивым личностным образованиям.

Корреляционный анализ взаимосвязи признаков выгорания и текущего эмоционального состояния с использованием критерия корреляции Спирмена (r) выявил, что депрессия и ситуативная тревожность вносят существенный вклад в формирование эмоционального истощения и редукции профессиональных достижений (табл. 3).

Положительные корреляции исследованных переменных (в связи с тем, что шкала «Редукция профессиональных достижений» является инвертированной, в данном случае связь интерпретируется без учета знака «-», по модулю), представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что выраженность признаков эмоционального истощения и редукции профессиональных достижений соотносится с высоким уровнем депрессии ($r = 0,45$ и $r = -0,35$ соответственно) и ситуативной тревожности ($r = 0,61$ и $r = -0,45$ соответственно). Описанный результат позволяет обозначить депрессию и тревогу в качестве психокоррекционных мишеней, имея в виду, что текущее воздействие на них имеет отсроченной целью как общую стабилизацию психоэмоционального состояния, так и ликвидацию последствий профессионального стресса, признаков эмоционального выгорания.

Учитывая имеющиеся данные о положительном влиянии гипоксии на динамику расстройств тревожно-депрессивного спектра, можно предположить, что саногенетическое действие ГБО, включающее как специфические (прямые — через кислородзависимые окислительно-восстановительные системы), так и неспецифические (опосредованные и рефлекторные) эффекты [20], через восстановление интегративной деятельности мозга и активацию системы «гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников» способно стать значимым фактором в коррекции СЭВ.

Анализ значимости различий в уровне выраженности указанных мишеней психокоррекции до и после коррекционных

Таблица 2 / Table 2

Выраженность признаков эмоционального выгорания у медицинских работников, перенесших и не перенесших COVID-19 (n = 79), баллы
Intensity of emotional burnout symptoms in healthcare professionals who had and who did not have COVID-19 (n = 79), points

COVID-19 в анамнезе	Эмоциональное истощение		Деперсонализация		Редукция профессиональных достижений	
	M ± SD	p	M ± SD	p	M ± SD	p
Есть (n = 50)	16,9 ± 9,1	0,003	9,5 ± 7,1	0,30	33,9 ± 8,0	0,02
Нет (n = 29)	23,1 ± 7,3		10,9 ± 5,3		30,8 ± 6,2	

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязь текущего эмоционального состояния и выгорания (n = 79)
Correlation between emotional state and burnout (n = 79)

Признаки эмоционального выгорания	Депрессия		Ситуативная тревожность	
	r	p	r	p
Эмоциональное истощение	0,45	0,0001	0,61	0,00001
Деперсонализация	0,11	0,40	0,23	0,06
Редукция профессиональных достижений	-0,35	0,004	-0,45	0,0001

Динамика психоэмоционального состояния в процессе реабилитации (n = 50)
Psychoemotional changes during rehabilitation (n = 50)

Выраженность характеристик психоэмоционального состояния		Основная группа (n = 31)					Контрольная группа (n = 19)				
		до		после		p	до		после		p
		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Депрессия	симптомы отсутствуют	22	71,0	31	100,0	0,0002	17	89,5	13	68,4	0,83
	легкая симптоматика	8	25,8	0	0,0		2	10,5	6	31,6	
	умеренно выраженная симптоматика	1	3,2	0	0,0		0	0,0	0	0,0	
	клинически значимая симптоматика	0	0,0	0	0,0		0	0,0	0	0,0	
Ситуативная тревожность	низкий уровень	2	6,5	9	29,0	0,01	4	21,1	4	21,1	0,31
	средний уровень	25	80,6	21	67,8		15	78,9	15	78,9	
	высокий уровень	4	12,9	1	3,2		0	0,0	0	0,0	

мероприятий с использованием Т-критерия Уилкоксона выявил, что в результате проведения реабилитационных мероприятий существенной динамики текущего психоэмоционального состояния удалось достичь только в основной группе, где в план реабилитационных мероприятий были включены сеансы ГБО (табл. 4).

Как следует из данных, представленных в таблице 4, выраженность признаков депрессии в результате использования гипербарического кислорода в комплексе реабилитационных мероприятий статистически значимо ($p \leq 0,001$) снизилась за счет устранения умеренно выраженной (3,2% случаев) и легкой депрессивной симптоматики (25,8% случаев) — после окончания реабилитационных программ у всех включенных в эту группу лиц признаки депрессии в текущем психоэмоциональном состоянии отсутствовали. Было также достигнуто умеренное ($p \leq 0,01$) снижение ситуативной тревожности: в 4,5 раза возросло количество случаев низкого уровня тревожности (с 6,5 до 29,0%),

в 4,0 раза уменьшилось число лиц с высоким уровнем тревожности (с 12,9 до 3,2%).


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали положительное влияние гипербарического кислорода на психоэмоциональное состояние медицинских работников, обратившихся за помощью в реабилитационное учреждение. Доля пациентов с высокими показателями тревоги существенно уменьшилась, а депрессивная симптоматика у 100% респондентов полностью редуцировалась.

Учитывая общность патофизиологических и нейрометаболических процессов, лежащих в основе формирования аффективных расстройств и постковидного синдрома, можно предположить, что гипербарическая оксигенация в данном случае является наиболее предпочтительным и патогенетически обоснованным методом для восстановления функции ЦНС и коррекции синдрома эмоционального выгорания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lai J., Ma S., Wang Y. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3(3): e203976. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
- Чутко Л.С., Козина Н.В. Синдром эмоционального выгорания. Клинические и психологические аспекты. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 256 с. [Chutko L.S., Kozina N.V. Emotional burnout syndrome. Clinical and psychological aspects. 2-nd issue. M.: MEDpress-inform; 2014. 256 p. (in Russian)].
- Петриков С.С., Холмогорова А.Б., Суроегина А.Ю. и др. Профессиональное выгорание, симптомы эмоционального неблагополучия и дистресса у медицинских работников во время эпидемии COVID-19. *Консультативная психология и психотерапия.* 2020; 28(2): 8–45. [Petrikov S.S., Kholmogorova A.B., Suroegina A.Yu. et al. Professional burnout, symptoms of emotional disorders and distress among healthcare professionals during the COVID-19 epidemic. *Counseling Psychology and Psychotherapy.* 2020; 28(2): 8–45. (in Russian)]. DOI: 10.17759/cpp.2020280202
- Luceño-Moreno L., Talavera-Velasco B., García-Albuern Y. et al. Symptoms of posttraumatic stress, anxiety, depression, levels of resilience and burnout in Spanish health personnel during the COVID-19 pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(15): 5514. DOI: 10.3390/ijerph17155514
- Порядин Г.В., ред. Патофизиология. Курс лекций. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 688 с. [Poryadin G.V., ed. Pathologic physiology. Series of lectures. 2-nd issue, with amendments and modifications. M.: GEOTAR-Media; 2022. 688 p. (in Russian)].
- Подсевадкин В.Г., Калинкина Н.Н., Кирюхина С.В. и др. Исследование влияния комплексной терапии с использованием антиоксиданта, иммунокорректора, гипербарической оксигенации на динамику основных психопатологических симптомов при органическом поражении головного мозга. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 4. [Podsevatkin V.G., Kalinkina N.N., Kiryuhina S.V. et al. Study of the impact of multimodality therapy using an antioxidant, immune system corrector, hyperbaric oxygenation on changes in key psychopathological symptoms in organic brain damage. *Contemporary scientific and academic issues.* 2015; 4. (in Russian)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21195> (дата обращения — 20.02.2022).
- Петриков С.С., Евсеев А.К., Левина О.А. и др. Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с COVID-19. *Общая реаниматология.* 2020; 16(6): 4–18. [Petrikov S.S., Evseev A.K., Levina O.A. et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with COVID-19. *General Reanimatology.* 2020; 16(6): 4–18. (in Russian)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-4-18

8. Бадалян А.В., Биткова Е.Е., Гольдфарб Ю.С. и др. Нарушения реологических показателей крови и их коррекция при острых отравлениях химической этиологии на этапе реабилитации. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016; 65(1): 81–90. [Badalyan A.V., Bitkova E.E., Goldfarb Yu.S. et al. Disturbances of rheological blood parameters and their correction in acute chemical poisonings at rehabilitation stage. *Tromboz, Gemostaz I Reologiya*. 2016; 65(1): 81–90. (in Russian)].
9. Кирюхина С.В., Кукина Г.Н., Колмыков В.А. и др. Совершенствование стационарного этапа медицинской и социальной реабилитации инвалидов вследствие органического поражения головного мозга с помощью комплексной терапии с использованием антиоксиданта и гипербарической оксигенации. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2021; 2: 14–23. [Kiryukhina S.V., Kukina G.N., Kolmykov V.A. et al. Improvement of the inpatient stage of medical and social rehabilitation of disabled people due to organic brain damage with the help of complex therapy using an antioxidant and hyperbaric oxygenation. *Vestnik Vserossijskogo obshchestva specialistov po mediko-social'noj eksperize, reabilitacii i reabilitacionnoj industrii*. 2021; 2: 14–23. (in Russian)]. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2021.2.14-23
10. Feng J.-J., Li Y.-H. Effects of hyperbaric oxygen therapy on depression and anxiety in the patients with incomplete spinal cord injury (a STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(29): e7334. DOI: 10.1097/MD.0000000000007334
11. Xu J.-J., Yang S.-T., Sha Y. et al. Hyperbaric oxygen treatment for Parkinson's disease with severe depression and anxiety: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(9): e0029. DOI: 10.1097/MD.00000000000010029
12. Ландария Е.Г., Гринцова А.А., Каратаева К.О. и др. Гипербарическая оксигенация как метод реабилитации военнослужащих с последствиями черепно-мозговой травмы. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2019; 4(2): 72–7. [Ladariya E.G., Grintsova A.A., Karataeva K.O. et al. Hyperbaric oxygenation as a method of rehabilitation in soldiers with the traumatic brain injury. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii*. 2019; 4(2): 72–7. (in Russian)].
13. Curtis K., Katz J., Djaiani C. et al. Evaluation of a hyperbaric oxygen therapy intervention in individuals with fibromyalgia. *Pain Med*. 2021; 22(6): 1324–32. DOI: 10.1093/pm/pnaa416
14. Турова Е.А., Щикота А.М., Погонченкова И.В. и др. Применение гипербарической оксигенации в амбулаторной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021; 98(6): 16–21. [Turova E.A., Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V. et al. Hyperbaric oxygenation in outpatient rehabilitation of COVID-19 convalescents. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2021; 98(6): 16–21. (in Russian)]. DOI: 10.17116/curort20219806116
15. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер; 2001. 272 с. [Tarabrina N.V. case study in post-traumatic stress psychology. SPb.: Piter; 2001. 272 p. (in Russian)].
16. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и профессиональное самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. СПб.: Речь; 2005: 44–9. [Batarshhev A.V. Basic psychological characteristics and professional self-identification: practical guidance in psychological diagnostics. SPb.: Rech; 2005: 44–9. (in Russian)].
17. Козлов В.В., Мазиллов В.А., Фетискин Н.П. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. М.: изд-во Института психотерапии и клинической психологии; 2018: 442–4. [Kozlov V.V., Mazilov V.A., Fetiskin N.P. Social and psychological diagnostics of personality development and small groups. M.: Publishing house of the institute of mental therapy and clinical psychology; 2018: 442–4. (in Russian)].
18. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания. Диагностика и профилактика: Практическое пособие. Сер. 9 «Профессиональная практика». 3-е изд., испр. и доп. М.: Юрайт; 2019. 299 с. [Vodopyanova N.E., Starchenkova E.S. Burnout syndrome. Diagnostics and prevention: practical guide. Series 9 "Professional practice". 3-nd issue, with amendments and modifications. M.: Urait; 2019. 299 p. (in Russian)].
19. Орёл В.Е., Картава Е.С. Синдром психического выгорания в континууме психических состояний: сравнительный анализ. *Психология психических состояний: сб. статей. Казань: изд-во КГУ; 2006. Вып. 6: 318–37. [Oryol V.E., Kartavaya E.S. Burnout syndrome and mental states: comparative analysis. Mental state psychology: collection of articles. Kazan: Publishing House of Kazan State University; 2006. 6: 318–37. (in Russian)].*
20. Леонов А.Н. Гипероксия: адаптация, саногенез. Воронеж: изд-во ВГМА; 2006. 190 с. [Leonov A.N. Hyperoxia: adaptation, sanogenesis. Voronezh: Publishing house of Voronezh state medical academy; 2006. 190 p. (in Russian)]. 

Поступила / Received: 07.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 28.02.2022

Об авторах / About the authors

Кукшина Анастасия Алексеевна / Kukshina, A.A. — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 3167-5702. <https://orcid.org/0000-0002-2290-3687>. E-mail: kukshina@list.ru

Котельникова Анастасия Владимировна / Kotelnikova, A.V. — к. п. н., доцент, старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 7493-6708. <https://orcid.org/0000-0003-1584-4815>. E-mail: pav-kotelnikov@ya.ru

Турова Елена Арнольдовна / Turova, E.A. — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 9516-5283. <https://orcid.org/0000-0002-4397-3270>. E-mail: aturova55@gmail.com

Щикота Алексей Михайлович / Schikota, A.M. — к. м. н., ученый секретарь ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. eLIBRARY.RU SPIN: 7079-6505. <https://orcid.org/0000-0001-8643-1829>. E-mail: alexmschikota@mail.ru

Тагирова Дилара Ильясовна / Tagirova, D.I. — заведующая консультативно-диагностическим отделением филиала № 2 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. <https://orcid.org/0000-0002-9249-2908>. E-mail: diliara.tagirova@mail.ru



Послеоперационная мозговая дисфункция при протезировании аортального клапана сердца

Н.В. Цыган^{1, 2}✉, А.В. Рябцев^{1, 2}, Р.В. Андреев¹, К.В. Сапожников³, А.С. Пелешок¹, М.М. Одинак¹, И.В. Литвиненко¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия,

г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»; Россия, г. Гатчина, Ленинградская область

³ Северо-Западный институт управления — филиал ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить частоту и структуру послеоперационной мозговой дисфункции при открытом и рентген-хирургическом протезировании аортального клапана, а также установить факторы риска и способы профилактики послеоперационной мозговой дисфункции при открытых операциях протезирования аортального клапана.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 114 пациентов (92 мужчины и 22 женщины) в возрасте 67 [58; 76] лет, которым выполнены плановые хирургические операции протезирования аортального клапана сердца. Все больные были распределены на три группы: «открытая операция» (n = 82), «церебропротекция» (n = 16) и «рентген-хирургия» (n = 16). В группах «открытая операция» и «церебропротекция» пациентам выполняли открытые хирургические операции протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, в группе «рентген-хирургия» — транскатетерную имплантацию аортального клапана. Пациенты в группе «церебропротекция» дополнительно получали 1,5% раствор меглюмина натрия сукцината в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. Послеоперационная мозговая дисфункция диагностирована у 41,2% пациентов, ее частота в исследуемых группах значимо не различалась. В группе «церебропротекция» установлена меньшая продолжительность симптоматического делирия раннего послеоперационного периода (p = 0,0441), чем в группе «открытая операция». Определены 18 факторов риска послеоперационной мозговой дисфункции и ее клинических типов, два церебропротективных фактора — предоперационный индекс массы тела более 25 кг/м² и применение меглюмина натрия сукцината в раннем послеоперационном периоде.

Заключение. Хирургические операции протезирования аортального клапана характеризуются высокой частотой развития послеоперационной мозговой дисфункции, что требует дальнейшего совершенствования методов периоперационной церебропротекции.

Ключевые слова: послеоперационная мозговая дисфункция, периоперационный инсульт, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода, послеоперационная когнитивная дисфункция, периоперационная церебропротекция, протезирование аортального клапана сердца.

Вклад авторов: Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Одинак М.М., Литвиненко И.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Рябцев А.В. — разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Сапожников К.В. — статистическая обработка данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цыган Н.В., Рябцев А.В., Андреев Р.В., Сапожников К.В., Пелешок А.С., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Послеоперационная мозговая дисфункция при протезировании аортального клапана сердца. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 53–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-53-59

Postoperative Cerebral Dysfunction in Cardiac Aortic Valve Replacement

N.V. Tsygan^{1, 2}✉, A.V. Ryabtsev^{1, 2}, R.V. Andreev¹, K.V. Sapozhnikov³, A.S. Peleshok¹, M.M. Odinak¹, I.V. Litvinenko¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 6J Academician Lebedev St., St. Petersburg, Russian Federation 194044

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”; 1, mkr. Orlova roshcha NPPI, Gatchina, Leningrad region, Russian Federation 188300

³ North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 57/43 Sredny avenue V.O., St. Petersburg, Russian Federation 99178

ABSTRACT

Study Objective: To study the incidence and the structure of the postoperative cerebral dysfunction after open and endovascular aortic valve replacement surgery, and to identify the risk factors and the methods of prevention of postoperative cerebral dysfunction after the open aortic valve replacement surgery.

Study Design: Prospective cohort study.

Materials and Methods. The study involved 114 patients (92 men and 22 women) aged 67 [58; 76] years, who undergone elective aortic valve replacement surgery. All patients were divided into three groups: “open surgery” (n = 82), “cerebroprotection” (n = 16) and “X-ray

✉ Цыган Николай Васильевич / Tsygan, N.V. — E-mail: 1860n@mail.ru



surgery" (n = 16). In the "open surgery" and "cerebroprotection" groups, patients undergo open aortic valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass, in the "X-ray surgery" group transcatheter aortic valve implantation is performed. In the "cerebroprotection" group patients additionally received the 1.5% solution of meglumine sodium succinate in the early postoperative period.

Study Results. The postoperative cerebral dysfunction was diagnosed in 41.2% of patients, the incidence of the postoperative cerebral dysfunction did not differ in the study groups. In the group "cerebroprotection" there was a shorter duration of symptomatic delirium of the early postoperative period (p = 0.0441) compared with the group "open surgery". We identified 18 risk factors for postoperative cerebral dysfunction and its clinical types and two cerebroprotective factors — a body mass index more than 25 kg/m² and the use of the meglumine sodium succinate in the early postoperative period.

Conclusion. Aortic valve replacement surgery is characterized by the high incidence of the postoperative cerebral dysfunction, further improvement of the methods of the perioperative cerebroprotection is required.

Keywords: postoperative cerebral dysfunction, perioperative stroke, symptomatic delirium of the early postoperative period, postoperative cognitive dysfunction, perioperative cerebroprotection, aortic valve replacement.

Contributions: Tsygan, N.V., Andreev, R.V., Peleshok, A.S., Odinak, M.M., Litvinenko, I.V. — design of the study, critical content check, approval of the manuscript for publication; Ryabtsev, A.V. — design of the study, collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the text; Sapozhnikov, K.V. — statistical data processing.

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

For citation: Tsygan N.V., Ryabtsev A.V., Andreev R.V., Sapozhnikov K.V., Peleshok A.S., Odinak M.M., Litvinenko I.V. Postoperative Cerebral Dysfunction in Cardiac Aortic Valve Replacement. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 53–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-53-59

ВВЕДЕНИЕ

Основными этиологическими факторами развития пороков сердца у населения развитых стран являются дегенеративное поражение и кальцификация клапана аорты. В структуре патологии клапанного аппарата сердца удельный вес тяжелого аортального стеноза достигает 41,2% [1]. Пятилетняя смертность у пациентов со средним и тяжелым аортальным стенозом без хирургического лечения составляет 56% и 67% соответственно [2], что определяет исключительную важность своевременного хирургического вмешательства.

С целью коррекции пороков аортального клапана выполняют два типа реконструктивных операций: открытые (в условиях искусственного кровообращения) и рентген-хирургические (транскатетерная имплантация аортального клапана). По данным регистра, включавшего 867 658 случаев протезирования аортального клапана в Соединенных Штатах Америки в 2003–2016 гг., произошло линейное увеличение количества открытых и рентген-хирургических операций с 96 до 137 на 100 000 человек, при этом доля рентген-хирургических операций достигла 40% [3].

Концепция послеоперационной мозговой дисфункции успешно применяется в хирургической и клинической практике с 2014 г. для профилактики, своевременной диагностики и лечения основных нозологических форм церебральных последствий хирургических операций (рис.) [4, 5].

С учетом преимущественно сосудистого генеза послеоперационной мозговой дисфункции клинический опыт ведения пациентов с цереброваскулярной болезнью используется для решения задач по защите головного мозга у больных хирургического профиля. При операциях коронарного шунтирования доказана эффективность предоперационной церебропротекции с применением таблетированной формы антигипоксанта цитопротективного комбинированного лекарственного препарата на основе янтарной кислоты [4], который с 2021 г. имеет новое показание к применению — профилактика когнитивных расстройств после обширных хирургических вмешательств у пациентов пожилого возраста.

Нейромедиаторную основу послеоперационной мозговой дисфункции составляет холинергический дефицит, который в ангионеврологической практике в течение более чем 20 лет безопасно и эффективно корректируется применением холина альфосцерата [6]. Компенсация церебральной холинергической нейромедиаторной недостаточности ускоряет восстановление при синдроме спутанности в остром периоде ишемического инсульта [7].

Рис. Патогенез и клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции при хирургических операциях
Fig. Pathogenesis and clinical types of post-surgery brain dysfunction



Перспективным направлением защиты головного мозга в хирургической практике является раннее послеоперационное применение антигипоксантных и нейромедиаторных препаратов.

Цель исследования: определить структуру послеоперационной мозговой дисфункции при открытом и рентген-хирургическом протезировании аортального клапана, а также установить факторы риска и способы профилактики послеоперационной мозговой дисфункции при открытых операциях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 114 пациентов (92 мужчины и 22 женщины) в возрасте 67 [58; 76] лет, которым были выполнены плановые хирургические операции протезирования

аортального клапана сердца. Все пациенты проходили стационарное обследование и лечение на Первой кафедре и клинике хирургии (усовершенствования врачей) имени П.А. Куприянова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург).

Критерии включения в исследование:

- планируемая открытая или рентген-хирургическая операция протезирования аортального клапана;
- возраст старше 18 лет.

Критерии невключения:

- наличие ранее установленного диагноза новообразования головного мозга, демиелинизирующего заболевания ЦНС, эпилепсии, деменции;
- ЧМТ или нейрохирургическое вмешательство в течение предшествующих 3 лет;
- мозговой инсульт в течение предшествующих 3 месяцев;
- беременность;
- неспособность пациента к нейропсихологическому и психометрическому обследованию на момент включения в исследование.

Все больные были распределены на три группы: «открытая операция» (n = 82), «церебропротекция» (n = 16) и «рентген-хирургия» (n = 16). В группах «открытая операция» и «церебропротекция» пациентам выполняли открытые хирургические операции протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, в группе «рентген-хирургия» — транскатетерную имплантацию аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation). Характеристика исследуемых групп представлена в *таблице 1*.

Все пациенты в периоперационном периоде получали стандартное медикаментозное лечение с учетом основного и сопутствующих заболеваний (в т. ч. антиагрегантные или антикоагулянтные, антигипертензивные, антиаритмические лекарственные препараты), симптоматическую терапию. Пациенты в группе «церебропротекция» дополнительно получали 1,5% раствор меглюмина натрия сукцината с 1-го по 5-й день после хирургической операции по схеме: 250 мл один раз в день утром (после еды) в/в капельно со скоростью 20–40 капель/мин. В группах «открытая операция» и «рентген-хирургия» пациенты не получали меглюмина натрия сукцинат.

Для диагностики послеоперационной мозговой дисфункции и ее клинических типов проведено комплексное периоперационное обследование всех больных:

- неврологический осмотр и оценка неврологического статуса с использованием шкалы National Institutes of Health Stroke Scale за 2–3 сут до операции и через 3 сут после операции (при выявлении клинических признаков периоперационного инсульта выполняли КТ головного мозга);
- оценка спутанности сознания методом CAM (Confusion Assessment Method) в раннем послеоперационном периоде, при подозрении на делирий — с последующей консультацией психиатра для подтверждения диагноза;
- нейропсихологическое тестирование по шкале Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и батареи Frontal Assessment Battery (FAB) за 2–3 сут до операции и через 7–10 сут после операции (у пациентов с периоперационным инсультом послеоперационное нейропсихологическое тестирование не выполняли);
- психометрическая оценка по шкале Hospital Anxiety and Depression Scale за 2–3 сут до операции и через 7–10 сут после операции.

Отсроченные когнитивные нарушения (послеоперационную когнитивную дисфункцию) диагностировали при послеоперационном уменьшении числа баллов по шкале MoCA и/или батареи FAB на 2 и более по сравнению с предоперационными значениями [8].

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Статистическая обработка данных произведена в среде IBM SPSS v23, Statistica for Windows v12, на табличном процессоре MS Excel 2013. На первом этапе отобранные независимые переменные (n = 75) были разделены по шкалам изменения на дихотомические, порядковые (до 5 рангов) и количественные. На втором этапе для дихотомических факторов рассчитаны коэффициенты корреляции с исходами (послеоперационная мозговая дисфункция в целом и ее клинические формы) в режиме четырехпольных таблиц сопряженности.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика исследуемых групп
Characteristics of study groups

Параметры	«Открытая операция» (n = 82)	«Церебропротекция» (n = 16)	«Рентген-хирургия» (n = 16)
Количество мужчин, n (%)	67 (81,7)	13 (81,2)	12 (75,0)
Количество женщин, n (%)	15 (18,3)	3 (18,8)	4 (25,0)
Возраст, годы (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	63 [57; 72]*	64 [52; 76]**	79 [72; 80]
Условия выполнения операций	В условиях искусственного кровообращения	В условиях искусственного кровообращения	Эндоваскулярно
Применение меглюмина сукцината натрия в раннем послеоперационном периоде	Нет	Да	Нет

Примечание. Отличия от группы «рентген-хирургия» статистически значимы: (*) — p = 0,0233; (**) — p = 0,0215.

Note. Statistically significant differences vs “X-ray surgery” group: (*) — p = 0.0233; (**) — p = 0.0215.

Для порядковых факторов использованы многопольные таблицы сопряженности ($2 \times n$, где n — число рангов) с выделением ранга, по достижении которого растет частота исходов. Данный ранг обозначался уровнем отсечения (cut-off), переменная из ранговой превращалась в дихотомическую со значением 0, если ранг не был достигнут, и со значением 1, если ранг был достигнут.

Для количественных факторов рассчитаны cut-off уровни при помощи ROC-анализа с исходом в качестве прогнозируемой переменной. Значение уровня отсечения получено по максимальной сумме чувствительности и специфичности (метод Юдена).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам обследования в предоперационном периоде рассеянная неврологическая симптоматика или неврологический синдром были выявлены у 72 (63,2%) пациентов, из них у 14 (19,4%) в анамнезе был диагностирован мозговой инсульт (табл. 2).

По данным предоперационной психометрической оценки, клинически выраженная тревога и/или депрессия отсутствовали у пациентов исследуемых групп.

По результатам комплексного периоперационного обследования частота послеоперационной мозговой дисфункции

и ее клинических типов при протезировании аортального клапана сердца была следующей:

- послеоперационная мозговая дисфункция — 47 (41,2%);
- острые клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции — 21 (18,4%);
- периоперационный инсульт — 2 (1,7%);
- симптоматический делирий раннего послеоперационного периода — 19 (16,7%);
- отсроченные когнитивные нарушения — 32 (28,6%) из 112 пациентов (исключены 2 человека с инсультом) (табл. 3).

Периоперационный инсульт выявлен только в группе «открытая операция» у двух пациентов, в дальнейшем один из них умер. Наиболее частым клиническим типом послеоперационной мозговой дисфункции явились отсроченные когнитивные нарушения, у шести пациентов диагностированы два клинических типа — симптоматический делирий раннего послеоперационного периода и отсроченные когнитивные нарушения. Различий по частоте и структуре послеоперационной мозговой дисфункции между исследуемыми группами не было.

По результатам анализа полученных данных установлены 18 факторов риска послеоперационной мозговой дисфункции и ее клинических типов при открытых хирургических операциях протезирования аортального клапана.

Таблица 2 / Table 2

Результаты предоперационного обследования пациентов Results of post-surgery examination of patients

Параметры	«Открытая операция» (n = 82)	«Церебропротекция» (n = 16)	«Рентген-хирургия» (n = 16)
Рассеянная неврологическая симптоматика или неврологический синдром, n (%)	52 (63,4)	9 (56,2)	11 (68,7)
Мозговой инсульт в анамнезе, n (%)	9 (11,0)	3 (18,8)	2 (12,5)
Montreal Cognitive Assessment < 26 баллов и/или Frontal Assessment Battery < 16 баллов, n (%)	57 (69,5)	12 (75,0)	12 (75,0)
Средний балл по подшкале «тревога» Hospital Anxiety and Depression Scale, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5 [2; 6]	5 [3; 6]	6 [5; 7]
Субклинически выраженная тревога, n (%)	13 (15,8)	4 (25,0)	5 (31,2)
Средний балл по подшкале «депрессия» Hospital Anxiety and Depression Scale, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5 [2; 6]	4 [3; 6]	5 [4; 7]
Субклинически выраженная депрессия, n (%)	13 (15,8)	4 (25,0)	4 (25,0)

Таблица 3 / Table 3

Структура послеоперационной мозговой дисфункции при хирургических операциях протезирования аортального клапана, n (%) Structure of post-surgery brain dysfunctions in aortic valve replacement, n (%)

Параметры	Всего (n = 114)	«Открытая операция» (n = 82)	«Церебропротекция» (n = 16)	«Рентген-хирургия» (n = 16)
Послеоперационная мозговая дисфункция	47 (41,2)	37 (45,1)	5 (31,2)	5 (31,2)
Острые клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции:	21 (18,4)	17 (20,7)	2 (12,5)	2 (12,5)
• периоперационный инсульт;	2 (1,7)	2 (2,4)	0	0
• симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	19 (16,7)	15 (18,3)	2 (12,5)	2 (12,5)
Отсроченные когнитивные нарушения	28,6% (32 из 112)	31,2% (25 из 80)	4 (25,0)	3 (18,8)

Большинство (15 из 18) факторов риска являются предоперационными, ниже все установленные факторы риска перечислены по мере уменьшения ОШ.

Из 75 оценивавшихся параметров значимую связь с развитием послеоперационной мозговой дисфункции показали следующие:

- уровень липопротеинов очень низкой плотности в плазме крови более 1,0 ммоль/л (ОШ = 6,83; 95% ДИ: 2,80–16,69; $p < 0,0001$);
- уровень общего холестерина в плазме крови более 5,0 ммоль/л (ОШ = 6,64; 95% ДИ: 2,68–16,46; $p < 0,0001$);
- уровень ЛПНП в плазме крови более 3,2 ммоль/л (ОШ = 4,41; 95% ДИ: 1,86–10,46; $p = 0,0008$);
- АГ, требующая приема антигипертензивных лекарственных препаратов (ОШ = 4,03; 95% ДИ: 1,53–10,61; $p = 0,0047$);
- продолжительность ИВЛ более 14,5 ч (ОШ = 3,51; 95% ДИ: 1,51–8,11; $p = 0,0034$);
- возраст старше 73 лет (ОШ = 3,33; 95% ДИ: 1,25–8,87; $p = 0,0159$).

Для периоперационного инсульта не определены факторы риска, что может быть связано с малым количеством случаев периоперационного инсульта в исследуемых группах.

Для симптоматического делирия раннего послеоперационного периода найдено наибольшее количество факторов риска:

- предоперационный балл по шкале МоСА менее 20 (ОШ = 17,11; 95% ДИ: 4,29–68,33; $p = 0,0001$);
- уровень липопротеинов очень низкой плотности в плазме крови более 1,3 ммоль/л (ОШ = 8,77; 95% ДИ: 2,78–27,70; $p = 0,0002$);
- ударный объем ЛЖ менее 63 мл (ОШ = 5,80; 95% ДИ: 1,91–17,61; $p = 0,0019$);
- минимальный интраоперационный гематокрит менее 26% (ОШ = 4,35; 95% ДИ: 1,44–13,12; $p = 0,009$);
- давность выявления порока аортального клапана менее 2,5 года (ОШ = 4,33; 95% ДИ: 1,16–16,24; $p = 0,0296$);
- атеросклеротический стеноз брахиоцефальных артерий (ОШ = 3,47; 95% ДИ: 1,07–11,30; $p = 0,0388$);
- отсутствие высшего или среднего специального образования (ОШ = 3,08; 95% ДИ: 1,01–9,41; $p = 0,0484$).

Для отсроченных когнитивных нарушений определены следующие факторы риска:

- уровень общего холестерина в плазме крови более 5,1 ммоль/л (ОШ = 4,64; 95% ДИ: 1,84–11,67; $p = 0,0011$);
- АГ, требующая приема антигипертензивных лекарственных препаратов (ОШ = 4,27; 95% ДИ: 1,34–13,61; $p = 0,0142$);
- предоперационный уровень тромбоцитов менее 220×10^9 /л (ОШ = 4,15; 95% ДИ: 1,42–12,14; $p = 0,0093$);
- средний интраоперационный гематокрит менее 28% (ОШ = 4,01; 95% ДИ: 1,61–10,01; $p = 0,0029$);
- уровень липопротеинов очень низкой плотности в плазме крови более 1,2 ммоль/л (ОШ = 4,01; 95% ДИ: 1,61–9,99; $p = 0,0029$);
- уровень ЛПНП более 3,2 ммоль/л (ОШ = 3,74; 95% ДИ: 1,51–9,28; $p = 0,0044$).

При изучении особенностей послеоперационной мозговой дисфункции при протезировании аортального клапана сердца также установлены два церебропротективных фактора — предоперационный ИМТ более 25 кг/м^2 и применение меглюмина натрия сукцината в раннем послеоперационном периоде. При предоперационном ИМТ более 25 кг/м^2 умень-

шалась вероятность развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода (ОШ = 0,32; 95% ДИ: 0,11–0,95; $p = 0,0407$). Продолжительность симптоматического делирия в группе «церебропротекция» была меньше, чем в группе «открытая операция»: 1,5 [1,25; 1,75] дня против 4,0 [3,0; 5,0] дней ($p = 0,0441$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие различий по частоте и структуре послеоперационной мозговой дисфункции при открытых и рентген-хирургических операциях протезирования аортального клапана сердца демонстрирует однородность влияния этих видов хирургических операций на функциональное состояние головного мозга. Более старший возраст пациентов в группе «рентген-хирургия» является наиболее вероятной причиной отсутствия значимого церебропротективного эффекта транскатетерной имплантации аортального клапана.

Преобладание предоперационных факторов риска послеоперационной мозговой дисфункции указывает на важность их своевременной диагностики и коррекции в течение всего предоперационного периода, начиная с момента выявления показаний к хирургическому вмешательству.

По данным литературы, ведущими причинами повреждения головного мозга при операциях на сердце считаются церебральная эмболия и церебральная гипоперфузия [4, 9–11], при этом в кардиохирургии две трети периоперационных ишемических инсультов происходят на границе водоразделов бассейнов кровоснабжения головного мозга, что характерно для ишемического инсульта вследствие гипоперфузии [12, 13]. Установленные в ходе нашего исследования сосудистые факторы риска послеоперационной мозговой дисфункции и ее клинических типов (дислипидемия, ударный объем ЛЖ менее 63 мл, атеросклеротический кардиосклероз брахиоцефальных артерий, минимальный интраоперационный гематокрит менее 26%, средний интраоперационный гематокрит менее 28%) подтверждают роль церебральной гипоперфузии в патогенезе послеоперационной мозговой дисфункции.

Необходимость применения антигипертензивных лекарственных препаратов характеризует более позднюю стадию гипертонической болезни и более высокую степень АГ. Длительно существующая АГ повышает риск церебральных микрокровоизлияний, в том числе периоперационных церебральных микрокровоизлияний. Это может объяснять роль АГ, требующей приема антигипертензивных лекарственных препаратов, как фактора риска послеоперационной мозговой дисфункции. Низкий уровень интраоперационного гематокрита является фактором риска периоперационных церебральных микрокровоизлияний в кардиохирургии [14], что также может объяснять механизм влияния низкого интраоперационного гематокрита на вероятность симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и отсроченных когнитивных нарушений.

По данным предоперационного обследования, большинство пациентов имели клинические признаки цереброваскулярной болезни. Кроме того, большинство установленных факторов риска являются общими для послеоперационной мозговой дисфункции и церебральной микроангиопатии (в том числе болезни малых сосудов) — пожилой и старческий возраст, гипертоническая болезнь и необходимость приема антигипертензивных препаратов, дислипидемия, атеросклеротический стеноз брахиоцефальных артерий.

Распространенность церебральной микроангиопатии в популяции у лиц в возрасте до 50 лет составляет 5%, она

выявляется почти у всех больных старше 90 лет [15]. Микроангиопатия — ведущий патогенетический фактор в 25% случаев церебральных ишемических инсультов [16] и в 45% случаев деменции [17].

Протезирование аортального клапана выполняют преимущественно пациентам пожилого и старческого возраста, часто имеющим клинические признаки поражения головного мозга, в том числе когнитивные нарушения. Вышеизложенное позволяет предположить высокую распространенность церебральной микроангиопатии и ее значительную роль в патогенезе послеоперационной мозговой дисфункции при протезировании аортального клапана.

Первым из двух установленных церебропротективных факторов явился предоперационный ИМТ более 25 кг/м². Средний ИМТ у пациентов с симптоматическим делирием раннего послеоперационного периода составил 26,4 ± 3,9 кг/м², без него — 28,3 ± 4,4 кг/м². Пациенты с выраженным дефицитом массы тела (ИМТ менее 15,9 кг/м²) и ожирением III степени (ИМТ более 40 кг/м²) отсутствовали в нашем исследовании.

Послеоперационный период характеризуется повышением активности катаболических процессов [18, 19]. Вероятно, меньшая значимость катаболических процессов у пациентов с умеренно повышенным предоперационным ИМТ может

объяснять его церебропротективные свойства в послеоперационном периоде.

Системный воспалительный ответ также оказывает существенное влияние на функциональное состояние головного мозга после кардиохирургических операций [4, 9, 20], поэтому церебропротективные свойства раннего послеоперационного применения мелгиюмина натрия сукцината могут быть результатом сочетания антигипоксанта и дезинтоксикационного действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные виды протезирования аортального клапана характеризуются высокой частотой послеоперационной мозговой дисфункции, развивающейся более чем у 40% пациентов. С учетом продолжающегося увеличения количества операций протезирования аортального клапана необходимо дальнейшее совершенствование методов периоперационной церебропротекции, основными направлениями которой являются своевременная диагностика и коррекция факторов риска, дифференцированная тактика ведения пациентов в зависимости от вероятности развития послеоперационной мозговой дисфункции, а также применение нефармакологических и фармакологических методов защиты головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jung B., Delgado V., Rosenhek R., Price S. et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: the EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019; 140(14): 1156–69. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080
2. Strange G., Stewart S., Celermajer D., Prior D. et al. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74(15): 1851–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.004
3. Alkhouli M., Alqahtani F., Ziada K.M., Aljohani S. et al. Contemporary trends in the management of aortic stenosis in the USA. *Eur. Heart J.* 2020; 41(8): 921–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz568
4. Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г., Цыган В.Н. и др. Послеоперационная мозговая дисфункция. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(4): 34–9. [Tsygan N.V., Odinak M.M., Khubulava G.G., Tsygan V.N. et al. Postoperative cerebral dysfunction. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117(4): 34–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20171174134-39
5. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Цыган Н.В., Андреев Р.В. и др. Особенности послеоперационной мозговой дисфункции в зависимости от типа и позиции имплантируемого протеза клапана сердца. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(2): 18–22. [Litvinenko I.V., Odinak M.M., Tsygan N.V., Andreev R.V. et al. Characteristics of postoperative cerebral dysfunction depending on the type and position of the implanted prosthetic heart valve. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019; 119(2): 18–22. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911902118
6. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А., Румянцева С.А. и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010; 4(1): 20–8. [Odinak M.M., Voznyuk I.A., Piradov M.A., Romyantseva S.A. et al. Multicenter pilot clinical trial of gliatilin in treatment of acute ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2010; 4(1): 20–8. (in Russian)]
7. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Хлыстов Ю.В., Перстнев С.В. и др. Эффективность и безопасность ривастигмина (экселона) при синдроме спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 110(11-2): 36–41. [Litvinenko I.V., Odinak M.M., Khlystov Yu.V., Perstnev S.V. et al. Efficacy and safety of rivastigmine (exelon) in the confusion syndrome in the acute phase of ischemic stroke. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2010; 110(11-2): 36–41. (in Russian)]
8. Mrkobrada M., Chan M.T.V., Cowan D., Campbell D. et al. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1022–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31795-7
9. Одинак М.М., Литвиненко И.В., Хубулава Г.Г., Цыган Н.В. и др. Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца. Доктор.Ру. 2018; 9(153): 6–12. [Odinak M.M., Litvinenko I.V., Khubulava G.G., Tsygan N.V. et al. Postoperative cerebral dysfunction in surgical correction of acquired valvular heart diseases. *Doctor.Ru*. 2018; 9(153): 6–12. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-6-12
10. Pierik R., Uyttenboogaart M., Erasmus M. E., Scheeren T. et al. Distribution of perioperative stroke in cardiac surgery. *Eur. J. Neurol.* 2019; 26(1): 184–90. DOI: 10.1111/ene.13793
11. Ko S.B. Perioperative stroke: pathophysiology and management. *Korean J. Anesthesiol.* 2018; 71(1): 3–11. DOI: 10.4097/kjae.2018.71.1.3
12. Одинак М.М., Фокин В.А., Вознюк И.А., Голохвастов С.Ю. и др. Особенности ранней нейровизуализационной диагностики при острых нарушениях мозгового кровообращения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007; 6(1): 113–14. [Odinak M.M., Fokin V.A., Voznyuk I.A., Golokhvastov S.Yu. et al. Characteristics of early brain imaging in diagnosis of acute cerebrovascular events. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2007; 6(1): 113–14. (in Russian)]
13. Işık M., Kozak H.H., Görmüş N. Relationship between cardiac surgery and acute ischemic stroke: an examination in terms of clinical, radiological, and functional outcomes and possible pathophysiological mechanisms. 2021; 24(4): 713–23. DOI: 10.1532/hsf.4007
14. Patel N., Banahan C., Janus J., Horsfield M.A. et al. Perioperative cerebral microbleeds after adult cardiac surgery. *Stroke*. 2019; 50(2): 336–43. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023355
15. Cannistraro R.J., Badi M., Eidelman B.H., Dickson D.W. et al. CNS small vessel disease: a clinical review. *Neurology*. 2019; 92(24): 1146–56. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007654
16. Nam K.W., Kwon H.M., Lim J.S., Han M.K. et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0184944. DOI: 10.1371/journal.pone.0184944

17. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C. et al. *Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42(9): 2672–713. DOI:10.1161/STR.0b013e3182299496*
18. Hill A., Elke G., Weimann A. *Nutrition in the intensive care unit — a narrative review. Nutrients. 2021; 13(8): 1–16. DOI: 10.3390/nu13082851*
19. Ляхин Р.Е., Никитин М.В., Струков Е.Ю., Емельянов А.А. и др. *Оценка нутриционного статуса пациентов ОРИТ с помощью*

- ультразвукового исследования мышц и подкожно-жировой клетчатки. Общая реаниматология. 2020; 16(5): 13–21. [Lakhin R.E., Nikitin M.V., Strukov E.Yu., Emelyanov A.A. et al. Nutritional status assessment in ICU patients using ultrasound imaging of muscles and subcutaneous fat. General Reanimatology. 2020; 16(5): 13–21. (in Russian)]. DOI 10.15360/1813-9779-2020-5-13-21*
20. Squicciarro E., Labriola C., Malvindi P.G., Margari V. et al. *Prevalence and clinical impact of systemic inflammatory reaction after cardiac surgery. J. Cardiothorac. Vasc. Anesthesia. 2019; 33(6): 1682–90. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.043*

Поступила / Received: 11.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2022

Об авторах / About the authors

Цыган Николай Васильевич / Tsygan, N.V. — д. м. н., доцент, заместитель начальника кафедры нервных болезней имени М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; ведущий научный сотрудник ФГБУ НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-2845. <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>. E-mail: 1860n@mail.ru

Рябцев Александр Владимирович / Ryabtsev, A.V. — аспирант при кафедре нервных болезней имени М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; старший лаборант ФГБУ НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж. eLIBRARY.RU SPIN: 9915-4960. <https://orcid.org/0000-0002-3832-2780>. E-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru

Андреев Руслан Валерьевич / Andreev, R.V. — к. м. н., начальник неврологического отделения клиники кафедры нервных болезней имени М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж. eLIBRARY.RU SPIN: 8521-5795. <https://orcid.org/0000-0002-4845-5368>. E-mail: andreevr82@mail.ru

Сапожников Кирилл Викторович / Sapozhnikov, K.V. — к. м. н., преподаватель кафедры управления персоналом СЗИУ — филиала ФГБОУ ВО РАНХиГС. 99178, Россия, г. Санкт-Петербург, Средний проспект В.О., д. 57/43. eLIBRARY.RU SPIN: 2707-0339. <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>. E-mail: marinheira@rambler.ru

Пелешок Андрей Степанович / Peleshok, A.S. — доцент первой кафедры и клиники хирургии (усовершенствования врачей) имени П.А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к. м. н., доцент. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж. eLIBRARY.RU SPIN: 4874-4366. <https://orcid.org/0000-0002-6977-611X>. E-mail: aspeleshok@mail.ru

Одинак Мирослав Михайлович / Odinak, M.M. — член-корреспондент РАН, профессор кафедры нервных болезней имени М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д. м. н., профессор. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж. eLIBRARY.RU SPIN: 1155-9732. <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>. E-mail: odinak@rambler.ru

Литвиненко Игорь Вячеславович / Litvinenko, I.V. — д. м. н., профессор, начальник кафедры нервных болезней имени М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж. eLIBRARY.RU SPIN: 6112-2792. <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>. E-mail: litvinenkoiv@rambler.ru



Динамика клинической картины органического расстройства личности у призывников, признанных негодными или ограниченно годными к несению военной службы по призыву

Е.А. Григорьева¹✉, О.В. Лисаускене²

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ярославль

² ГБУЗ ЯО «Ярославская областная психиатрическая больница»; Россия, г. Ярославль

РЕЗЮМЕ

Цели исследования: проследить динамику органического расстройства личности от момента призыва в течение 5 лет.

Дизайн: лонгитудинальное исследование.

Материалы и методы. Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе анализировались данные о призывниках, прошедших медицинское освидетельствование и признанных негодными или ограниченно годными к несению срочной военной службы. Обследованы 52 призывника с органическим расстройством личности в среднем возрасте $19,02 \pm 1,01$ года. Оценивали психический статус, выраженность психических расстройств, качество социальной адаптации, дополнительно заполнялись Экспериментально-психологическая анкета анамнестического исследования призывников, Анкета призывника. На втором этапе проведено клинко-катамнестическое (в течение 5 лет) обследование больных. Проводился факторный анализ результатов спустя 2, 3, 4, 5 лет после первого обследования. Из второго этапа 6 человек выбыли из-за смены места жительства, отказа от дальнейшего обследования.

Результаты. Выявлено усложнение клинической картины расстройства более чем в 60% случаев. Факторный анализ определил наиболее устойчивое жесткое звено — сочетание клинических симптомов, на которые должна быть направлена терапия, чтобы более радикально расшатать устойчивую патологическую систему клинических проявлений расстройства. Жесткое звено системы проходит через все первые факторы при всех проведенных исследованиях и характеризует наибольший процент случаев от полной дисперсии: склонность к импульсивному реагированию с дефицитом контроля над своими поступками, повышенное притязание, снижение социальной адаптации и близкие симптомы в виде неустойчивости внутреннего эмоционального равновесия или ослабления аффективно-волевой регуляции. На четвертом году исследования они «обрастают» гибким звеном — аддикцией в виде злоупотребления алкоголем, психоактивными веществами, а также неквалифицированным трудом. На пятый год произошло дальнейшее усложнение в виде психопатоподобного поведения. Установлены также гибкие звенья системы, воздействуя на которые, устойчивое патологическое состояние можно попытаться устранить постепенно, менее качественно, так как при устранении одной взаимосвязи симптомов появляется другая, но с меньшим количеством наблюдений от полной дисперсии.

Заключение. Проведенное исследование указывает на необходимость дальнейшего наблюдения, более радикального воздействия (терапевтического, психокоррекционного, социально-реабилитационного) на призывников, признанных негодными или ограниченно годными к несению военной службы по призыву, чтобы избежать усложнения психопатологии.

Ключевые слова: органическое расстройство личности, служба по призыву, жесткое звено, гибкое звено, усложнение психопатологической картины, радикальные меры воздействия.

Вклад авторов: Григорьева Е.А. — разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лисаускене О.В. — отбор, обследование пациентов, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Григорьева Е.А., Лисаускене О.В. Динамика клинической картины органического расстройства личности у призывников, признанных негодными или ограниченно годными к несению военной службы по призыву. Доктор. Ру. 2022; 21(4): 60–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-60-66



Clinical Presentation Dynamics of an Organic Personality Disorder in Conscripts Who Are Condemned as Unserviceable or Partially Suitable for Conscription

E.A. Grigorieva¹✉, O.V. Lisauskene²

¹ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, Russian Federation 150000

² Yaroslavl Regional Psychiatric Hospital; 6 Zagorodnyy sad, Yaroslavl, Russian Federation 150053

ABSTRACT

Study Objective: To track the dynamics of an organic personality disorder for 5 years after call-up.

Study Design: Longitudinal study.

✉ Григорьева Елена Алексеевна / Grigorieva, E.A. — E-mail: prof.grigorieva@mail.ru

Materials and Methods. The study had two stages. Stage one was the analysis of information on conscripts who were undergoing a medical examination and were condemned as unserviceable or partially suitable for conscription. We examined 52 conscripts with an organic personality disorder with the mean age of 19.02 ± 1.01 years old. We assessed their mental status, mental disorder intensity, and degree of social adaptation; also, an experimental psychological questionnaire for anamnestic study of conscripts and Conscript Questionnaire were completed. Stage two was a clinical and follow-up (for 5 years) examination of patients. A factorial analysis of results was performed in 2, 3, 4, 5 years after the first examination. Six subjects withdrew from stage two because their place of residence changed or because they did not want to further participate in the study.

Study Results. The clinical presentation of the disorder was more complicated in more than 60% cases. The factorial analysis revealed the most stable rigid link, i. e., a combination of clinical symptoms to be targeted by the therapy in order to more drastically unravel the stable pathological system of disorder manifestations. The rigid link of the system passes all first factors in examinations conducted and characterises the highest proportion of cases vs. total variance: inclination to impulsive response with poor control over behaviour, uptown tastes, decreased social adaptation and close symptoms in the form of unstable inner emotional well-being or impaired affective volitional regulation. At year four of the study, a flexible link appears: addictions, e. g., alcohol and substance abuse, and unskilled labour. At year five, further aggravation of psychopathy-like state was observed. We have identified the flexible links of the system, which can be manipulated in order to attempt to gradually negate the stable pathological condition; the quality of manipulations is worse since elimination of one relation between symptoms brings about another one, but with a lower number of observations vs total variance.

Conclusion. This study highlights the need in further observation, a more drastic interference (therapeutic, psychocorrective, social and rehabilitative) with conscripts who were condemned as unserviceable or partially suitable for conscription, in order to avoid a complicated mental pathology.

Keywords: organic personality disorder, conscription, rigid link, flexible link, complicated psychopathologic pattern, drastic interference.

Contributions: Grigorieva, E.A. — study design, processing, analysis and interpretation of data, thematic publications reviewing, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Lisauskene, O.V. — patient selection and examination, clinical material collection, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, thematic publications reviewing, text of the article.

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

For citation: Grigorieva E.A., Lisauskene O.V. Clinical Presentation Dynamics of an Organic Personality Disorder in Conscripts Who Are Condemned as Unserviceable or Partially Suitable for Conscription. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 60–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-60-66

ВВЕДЕНИЕ

Проблема психического здоровья военнослужащих рассматривается как один из основных факторов национальной безопасности государства и боевой готовности вооруженных сил. Психическое здоровье обусловлено совокупностью биологических, психологических и социально-средовых факторов [1, 2]. Психическое функционирование определяется адаптационным потенциалом личности, ее компенсаторными возможностями, современными социальными требованиями [3].

В структуре первичной заболеваемости психическими расстройствами личного состава ВС России расстройства личности составляют 20,84% [4]. Склонность к девиантному поведению у призывников в 54% случаев также обусловлена личностной патологией. [5]. Это подчеркивают и другие авторы: психические расстройства у призывного контингента представлены следующими категориями: расстройства личности и патология органического спектра [6, 7]. Поэтому своевременное выявление психических расстройств у лиц призывного возраста позволит не только предотвратить трудности, которые могут возникнуть во время несения военной службы, но и своевременно начать коррекционную работу, которая остановит дальнейшее ухудшение их состояния [8]. Высказывалась мысль, что в зрелом возрасте бывает сложно определить причину, вызвавшую расстройство личности, так как клинические варианты разных по происхождению расстройств идентичны. Необходимо также отметить, что разные выделяемые типы расстройств личности с «простой психопатической структурой» встречаются редко. При каждом типе расстройств имеют место более сложные структуры, включающие симптомы других типов [9].

Кроме того, в систематике расстройств личности по МКБ-10 выбор характерологических аномалий имеет эклектический характер, так как в пределах этой классификации представлены типы расстройств личности, выделенные с разных теоретических позиций и имеющие разный клинический смысл [10].

По данным работы [11], психопатические нарушения органического типа не только усугубляют социальную дезадаптацию, но и способствуют формированию аддиктивного поведения, делая картину органического расстройства личности более интенсивной и своеобразной.

В целом на развитие органического расстройства личности влияет множество факторов: сочетание патологии пери- и постнатального периода, неблагополучие семьи и патологические методы воспитания [12–14]. Авторы отмечают при этом виде расстройства наибольшую выраженность и глубину социальной дезадаптации, снижение потенциала трудовых ресурсов, распространенность девиантного, в том числе делинквентного, поведения.

В то же время отличить органическое расстройство личности (психопатию) бывает сложно, так как ее иногда трудно дифференцировать с конституциональными психопатиями (возбудимой, эпилептоидной), с психопатоподобным вариантом психоорганического синдрома ввиду нечеткости, расплывчатости, изменчивости границ [15, 16]. Лучший социальный исход и больший процент компенсации отмечен у лиц с органическим эмоциональным расстройством [17].

Влияние неблагоприятных факторов военной службы, физических и эмоциональных перегрузок увеличивает риск развития психических расстройств у военнослужащих, может наступить декомпенсация в адаптационном (начальном) периоде, что способно значительно ограничить возможности юношей с органическим расстройством личности при несении военной службы. [18]. Динамика развития органических расстройств личности [19] имеет три варианта: прогрессивный с усложнением клинических симптомов, регрессивный, периодический (с периодическими декомпенсациями).

Становится очевидным, что с учетом прогресса в области изучения личностных расстройств классические представления о «неизменности» аномальной личности нуждаются в пересмотре [20].

Цель исследования: проследить динамику органического расстройства личности от момента призыва и в течение 5 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в два этапа с 2004 по 2015 г. На первом этапе анализировались данные медицинской документации: архивные истории болезни и амбулаторные карты призывников, проходивших медицинское освидетельствование в условиях подросткового отделения ГБУЗ ЯО «Ярославская областная психиатрическая больница»; сведения от близких родственников, амбулаторные карты общесоматических поликлиник, школьные и производственные характеристики. Все обследованные были признаны негодными или ограниченно годными к несению срочной военной службы в связи с органическим расстройством личности, в соответствии с Приказами Министерства обороны от 09.09.1987 г. № 260 и 22.09.1995 г. № 315.

Обследованы 52 призывника с органическим расстройством личности в среднем возрасте $19,02 \pm 1,01$ года. Оценивали психический статус, выраженность психических расстройств, качество социальной адаптации, дополнительно заполнялась Экспериментально-психологическая анкета анамнестического исследования призывников [20], а на первом этапе — и Анкета призывника.

На втором этапе проведено клинико-катамнестическое (в течение 5 лет) обследование больных, признанных ранее негодными или ограниченно годными к несению военной службы по призыву. Сведения заносились в Анкету катамнестического исследования призывника [20]. Проводились сравнение данного и последующих исследований, факторный анализ результатов спустя 2, 3, 4, 5 лет после первого обследования. Среди многих условий, влияющих на качество диагностики личностных расстройств, которая далека от совершенства, выделяется отсутствие катамнестических сведений [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый этап

В соответствии с психопатологической картиной расстройства и психологическим статусом пациентов с органическими расстройствами личности выделены две группы: 1) с преобладанием в клинической картине астено-органического синдрома — 18 (34,62%) человек; 2) с преобладанием в клинической картине эмоционально-волевых нарушений — 34 (65,38%) человека.

Для призывников с преобладанием астено-органического синдрома характерны следующие общие черты: неуверенность, медлительность, пассивность, безынициативность; неустойчивость эмоциональных реакций и внимания, слабость волевого усилия, ведомость, конформность, внутренняя тревожность, истощаемость. В мышлении — элементы инертности. Интеллект, память без грубого снижения. Это подтверждается данными психологического обследования.

Для призывников с преобладанием эмоционально-волевой неустойчивости также были выделены общие характерологические особенности: уверенное, вызывающее, демонстративное поведение, легковесность, незрелость суждений, незрелость и неустойчивость эмоциональных реакций, узкий кругозор. В мышлении — элементы инертности. Интеллект невысок или снижен до пограничного уровня, память без грубого снижения, но запоминание ослаблено. Внимание неустойчивое, объем снижен. Отмечены также ослабление волевой сферы, примитивные интересы, отсутствие критики к состоянию.

Общими для обеих групп являлись жалобы на периодические головные боли (распирающего, ноющего или давящего характера, диффузные или в лобно-височных областях), зависящие от погодных условий, нахождения в душных помещениях, от неприятностей, утомления, а также неустойчивый сон, физическая и психическая астения (истощаемость и пресыщаемость интеллектуальной деятельностью).

По основным диагностическим группам, согласно МКБ-10, призывники распределились таким образом: F07.00 Органическое расстройство личности в связи с травмой головного мозга — 3, F07.07 Органическое расстройство личности в связи с другими заболеваниями — 1, F07.08 Органическое расстройство личности в связи со смешанным заболеванием — 48 человек.

По данным анкеты, отражающей анамнестическое обследование призывников, выявлено следующее: большинство из них — городские жители (50 человек, 96,15%), русские (48; 92,31%), из неполной (26; 50%) или деформированной семьи (12; 23,08%), холостые (50; 96,15%); 20 (38,46%) больных жили в неудовлетворительных материальных условиях, наследственную отягощенность алкоголизмом имели 15 (28,85%) человек, другими психическими заболеваниями — 3 (5,77%).

Практически у всех молодых людей определены патология беременности и/или родов у матери — 47 (90,38%), болезни, перенесенные в детском возрасте (неоднократные ЧМТ, инфекции или их сочетание).

Только 5 (9,62%) призывников учились заочно в высших учебных заведениях, другие отчислены за неуспеваемость из профессиональных училищ (11; 21,15%) или продолжали обучение на момент призыва (14; 26,92%); третьи продолжали обучение в 9–11 классах средней школы. Четыре (7,64%) призывника окончили школу со справкой из-за неуспеваемости, а один закончил обучение после 7 класса.

Все 52 подростка на момент призыва постоянно не работали, из них периодически 15 (28,85%) человек временно работали, занимались малоквалифицированным трудом.

Многие подростки на момент призыва употребляли алкоголь и курили (40 человек, 76,92%). У 14 (35%) из них алкоголь сочетался с другими ПАВ, принимаемыми эпизодически: марихуаной, синтетическими каннабиноидами, галлюциногенными грибами и пр.

В большинстве случаев имели место нарушение учебной и трудовой дисциплины, неоднократные приводы в полицию (42; 80,77%); у 4 (7,69%) подростков определена судимость. Нарушения поведения не выявлялись только у 6 (11,54%) призывников.

Таким образом, у молодых людей на момент призыва в армию найдены множественные причины и следствия, повлекшие за собой снижение социальной адаптации, невозможность или ограниченную возможность службы в армии.

Второй этап

Из второго этапа исследования 6 человек выбыли из-за смены места жительства, отказа от дальнейшего обследования. Средний возраст составлял $23,04 \pm 1,05$ года. Спустя 5 лет после призыва 14 (30,43%) обследованных жалоб не предъявляли. На редкие головные боли жаловались 12 (26,09%) человек; 20 (43,48%) отмечали частые головные боли, головокружение, метеочувствительность, повышенную утомляемость, плохую переносимость душных помещений, транспорта, жары.

Места жительства (город/село) никто не изменял. Однако состав семьи на момент катамнестического наблюдения несколько изменился. Пять (10,87%) человек проживали

в гражданском браке, из них трое (6,52%) имели детей. Большинство наблюдаемых (41; 89,13%) оставались холостыми. Материальное положение семей в целом снизилось. Только в 3 (6,52%) случаях оно оставалось благополучным, близким к прежнему уровню.

Болезни, перенесенные за катamnестический период: у 36 (78,26%) бывших призывников серьезных заболеваний не было, 10 (21,74%) перенесли повторную закрытую ЧМТ (сотрясение головного мозга).

Через 5 лет 16 (34,78%) молодых людей окончили ПУ; трое (6,52%) — техникум; 1 (2,18%) человек получил законченное высшее образование (заочная форма обучения); 6 (13,04%) бывших призывников завершили обучение в вечерней средней школе; остальные или отчислены за неуспеваемость, прогулы, или не продолжали обучение, ограничившись 7–9 классами средней образовательной школы (43,48%).

Через 5 лет после призыва 26 (56,52%) бывших призывников не имели постоянного места работы, 12 (26,09%) были заняты непостоянным низкоквалифицированным трудом (грузчик, разнорабочий) и только 8 (17,39%) устойчиво работали по специальности.

Если на момент призыва 12 (23,08%) подростков полностью отрицали употребление алкоголя и курение, то через 5 лет аддикцию отрицали только 5 (10,87%) человек, курили и употребляли алкоголь 41 (89,13%), из них 15 (36,59%) эпизодически употребляли марихуану, синтетические каннабиноиды, галлюциногенные грибы.

У 8 (17,39 против 11,53%) бывших призывников выраженные отклонения в поведении не отмечались. Постоянно нарушали трудовую дисциплину 12 (26,09%) молодых людей, 26 (56,52%) имели неоднократные приводы в милицию за вождение без прав, хулиганские действия, драки, нахождение в нетрезвом виде в общественных местах. Трое (6,52%) из них судимы и осуждены за кражу (условный срок).

Если в начале исследования имело место разделение клинической картины органического расстройства личности на два варианта, то за период катamnестического наблюдения варианты сгладились. Но в клинической картине сохранялась полиморфность. Констатированы дефицит когнитивной сферы в виде мнестических расстройств, проявляющихся снижением объема и продуктивности запоминания, нарушения кратковременной памяти; снижение объема, концентрации, устойчивости, распределения, переключения внимания; сниженная работоспособность (43; 93,48%). Неравномерность темпа и повышенная истощаемость психических процессов отмечены у 39 (84,78%) участников.

Обращали на себя внимание различные поведенческие расстройства (девиантное, делинквентное, криминальное, асоциальное поведение в виде грубых манер, сексуальной несдержанности, насилия), регистрируемые у 38 (82,61%) бывших призывников. Аффективные нарушения в виде дистимических, дистимических, субдепрессивных форм, нестабильность аффекта были характерны для 28 (60,87%) молодых людей. Снижение критической оценки к особенностям своей личности или неадекватная и неустойчивая самооценка имели место у 31 (67,39%), существенная социальная дезадаптация — у 35 (76,09%) человек.

Таким образом, спустя 5 лет, согласно клиническому анализу и анкете катamnестического исследования призывников, в большинстве наблюдений выявлены продолжающееся ухудшение социальной адаптации, сглаживание клинической картины двух вариантов органического расстройства личности, имевшие место при призыве (выступает один и более грубый),

увеличение количества пациентов, употребляющих алкоголь и другие ПАВ (с 76,92 до 89,13%), снижение критической оценки своего состояния. У большинства наблюдалось прогрессирующее расстройство. Однако клинические и психометрические параметры процессуально обусловленной динамики расстройств личности требуют дальнейшего уточнения [22].

С учетом многофакторности органического расстройства личности была сделана попытка методом главных компонент (факторов) с ротацией фактора выделить устойчивые патологические связи симптомов, от которых зависел прогрессирующий тип течения и на которые должно быть направлено терапевтическое воздействие (медикаментозное, психолого-коррекционное, реабилитационное и пр.).

При анализе главных компонент (факторов) установлено, что на момент призыва первый фактор характеризовал 27,26% случаев от полной дисперсии. Он включал в себя следующие взаимосвязанные симптомы: ослабление аффективно-волевой регуляции со склонностью к импульсивному реагированию, дефицитом контроля над своими поступками, повышенное притязание и ослабление социальной адаптации.

Второй фактор (10,65% от полной дисперсии) свидетельствовал о том, что призывник воспитывался в неполной, деформированной семье при неудовлетворительных материальных условиях и имел органическое поражение головного мозга, полученное в результате травмы (патология родов, сотрясение головного мозга) или инфекции.

Третий фактор (10,33%) объединял воспитание по типу гипопеки, низкий уровень образования и низкоквалифицированный труд.

Четвертый фактор (6,94%) указывал на связь внутреннего напряжения, колебаний настроения в сторону снижения, тревоги у призывника с наличием аддикций (алкоголь, наркотики, ПАВ).

Пятый фактор (5,99%) определял прямую связь ослабления памяти с количеством предъявляемых жалоб.

Всего пять факторов описывали 61,17% всех обследованных призывников, которые не были призваны с этим заболеванием на срочную службу.

Обращает на себя внимание, что в 38,83% случаев имелись очень низкие факторные нагрузки, они описывали очень низкий процент наблюдений и не вошли в первые 5 основных компонент.

Факторный анализ в группе пациентов с органическим расстройством личности к концу второго года катamnестического обследования выявил симптомосочетания (терапевтические ниши), на которые должно быть направлено дальнейшее терапевтическое воздействие. Первый фактор (26,15% случаев от полной дисперсии) практически дублировал первый фактор первоначального обследования и включал склонность к импульсивному реагированию с дефицитом контроля над своими поступками, повышенное притязание, ослабление социальной адаптации. Разница была лишь в одном симптоме. При катamnестическом исследовании выступала неустойчивость внутреннего эмоционального равновесия, а при первичном обследовании — ослабление аффективно-волевой регуляции. Симптомы близки друг к другу (в анкете разделяются).

Второй фактор (10,14%) объединял перенесенные органические заболевания и наличие в клинической картине призывника внутреннего напряжения, тревоги, склонности к депрессивным реакциям. Эти симптомы дублируют отдельные симптомы второго и четвертого факторов при первичном обследовании, но уже в другом взаимосвязанном сочетании.

Третий фактор (9,52%) определял взаимосвязь неполной, деформированной семьи у призванного с неудовлетворительными материальными условиями жизни. Это сочетание включалось во второй фактор при первичном обследовании во время призыва, где фигурировал еще один симптом — органическое поражение головного мозга.

Четвертый фактор (7,81%) полностью повторил пятый фактор первичного обследования: связь ослабления памяти с количеством предъявляемых жалоб.

Пятый фактор (6,46%) объединял призванных, занятых низкоквалифицированным, неинтеллектуальным трудом.

Всего пять факторов характеризовали 60,08% призванных к концу второго года катamnестического исследования (против 61,17% при первом обследовании).

В целом к концу второго года катamnеза дублировались те же симптомы шкалы анамнестического обследования, но в разных взаимосвязях. В первом факторе, который описывал наибольший процент наблюдений (27,26 и 26,15%), фигурировали одни и те же взаимосвязанные сочетания симптомов, т. е. эта связь наиболее устойчива и сохранялась в течение двух лет после первого осмотра.

К концу третьего года катamnестического обследования первый фактор (27,26%) полностью соответствовал первому фактору, зарегистрированному в первый осмотр призванного, и первому фактору второго года катamnестического наблюдения.

Второй фактор (9,43%) и по содержанию, и по количеству характеризуемых больных полностью дублировал третий фактор (9,52%) второго года катamnеза: взаимосвязь неполной, деформированной семьи у обследованного с неудовлетворительными материальными условиями жизни.

Третий фактор (8,17%) описан только одним симптомом — ослаблением памяти, которое при первых двух обследованиях сочеталось с количеством предъявляемых жалоб (пятый фактор при первом обследовании, четвертый — при втором). Можно было бы полагать, что количество жалоб в целом на третий год обследования сократилось или они стали менее актуальными. Однако жалобы на плохое самочувствие, слабость, головные боли вышли в самостоятельный четвертый фактор (7,73%), что подчеркивает их актуальность, но они потеряли связь с расстройствами памяти.

Пятый фактор (6,22%) отражал перенесенное ранее органическое заболевание головного мозга.

Всего пять факторов третьего года катamnеза характеризовали 58,81% обследованных против 61,17% на момент призыва.

К концу третьего года катamnеза обращало на себя внимание дублирование первого фактора первого обследования и первого фактора катamnеза через 2 года. Взаимосвязь неполной, деформированной семьи, в которой воспитывался пациент в неудовлетворительных материальных условиях жизни, оставалась по-прежнему актуальной более чем у 9% пациентов. Следует отметить, что в разных взаимосвязанных сочетаниях повторялись одни и те же симптомы.

К концу четвертого года катamnеза первый фактор характеризовал 34,57% случаев от полной дисперсии. Он включал в себя большее количество взаимосвязанных симптомов. Помимо тех симптомов, который входили в первые факторы трех проведенных исследований (первичное, катamnез через два и три года — склонность к импульсивному реагированию с дефицитом контроля над своими поступками, повышенное притязание, ослабление социальной адаптации, ослабление аффективно-волевой регуляции или неустойчивость внутреннего эмоционального равновесия), на чет-

вертый год в симптомосочетание первого фактора включались злоупотребление алкоголем и другими ПАВ, неквалифицированная работа.

Второй фактор (10,02%) указывал на связь низкого образования с недостаточностью интеллектуальных процессов, ослаблением памяти.

Третий фактор (7,91%) объединил патологию беременности и родов у матери с неудовлетворительными материальными условиями жизни.

Четвертый фактор (7,01%) — жалобы на плохое самочувствие, как и на третий год катamnеза, они имели самостоятельный характер.

Пятый фактор (6,44%) включал сочетание двух показателей: наследственную отягощенность и перенесенные заболевания.

Все пять факторов охватывали к концу четвертого года катamnестического наблюдения 65,95% случаев.

Интересен факт дублирования симптомов первого фактора при всех четырех исследованиях, на четвертый год катamnеза к ним добавляются два дополнительных симптома (злоупотребление алкоголем, ПАВ и наличие неквалифицированной работы), которые не только усложняют симптомокомплекс, но и утяжеляют социальную адаптацию. К концу четвертого года катamnеза у ряда больных в симптомосочетаниях стали выступать патология беременности, родов и отягощенная наследственность, которые раньше нивелировались наиболее значимыми симптомами.

Через 5 лет после первого обследования первый фактор (38,10%) вновь дублировал взаимосвязанные симптомы, которые были характерны для четырех предшествующих исследований. К ним добавились симптомы, зарегистрированные к концу четвертого года катamnеза (злоупотребление алкоголем и другими ПАВ, неквалифицированный труд), и новые, не характерные ранее для первого фактора, — психопатоподобное поведение с внутренним напряжением, тревогой, депрессивными реакциями. Происходит дальнейшее усложнение взаимосвязанных симптомов, характеризующих более трети пациентов.

Второй фактор (9,36%) указывал на взаимосвязь интеллектуального развития, памяти и образования (дублируется второй фактор катamnеза, проведенного через 4 года).

Третий фактор (8,30%) констатировал связь неполной, деформированной семьи с наличием большого количества перенесенных заболеваний у пациента.

В качестве четвертого фактора (6,38%) вновь, как на третий и четвертый годы катamnеза, выступали самостоятельные жалобы на плохое самочувствие.

Пятый фактор (5,98%) подчеркивал взаимосвязь патологии беременности и родов у матери с ослаблением интеллектуальных процессов, памяти у обследованного.

В целом пять факторов, которые были установлены через 5 лет катamnеза, характеризовали 68,12% больных от полной дисперсии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Органическое расстройство личности, диагностированное во время призыва молодых людей в армию, можно рассматривать как устойчивое патологическое состояние, которое определяется конкретной системной организацией психопатологических феноменов. В любой системе есть более устойчивые связи (жесткие звенья) и менее устойчивые (гибкие звенья). В результате проведенного исследования выявлено жесткое звено системы, которое проходит через все первые факторы при всех проведенных исследованиях

и характеризует наибольший процент случаев от полной дисперсии: склонность к импульсивному реагированию с дефицитом контроля над своими поступками, повышенное притязание, снижение социальной адаптации и близкие симптомы в виде неустойчивости внутреннего эмоционального равновесия или ослабления аффективно-волевой регуляции. При первых трех исследованиях они выступают в качестве первого фактора самостоятельно. На четвертом году исследования они «обрастают» гибким звеном, усложняющим систему, — аддикцией в виде злоупотребления алкоголем, ПАВ, а также неквалифицированным трудом. На пятый год произошло дальнейшее усложнение в виде психопатоподобного поведения.

На третий, четвертый, пятый годы исследования устойчиво выступают примерно в 7% случаев жалобы на плохое самочувствие.

Таким образом, в результате проведенного исследования выделено жесткое звено системы, которое проходит через все годы катамнестического наблюдения и на которое должны быть направлены психофармакологическое, психотерапевтическое воздействия, реабилитационные программы и психолого-коррекционные мероприятия, чтобы ослабить органическое расстройство личности и предупредить отрицательную динамику. Через 4 года исследования данное жесткое звено стало «обрастать» новыми усложняющимися симптомами.

Кроме того, в качестве гибких звеньев в разные годы катамнеза выступают патология беременности и родов у матери, отягощенная наследственность, перенесенные заболевания в детском возрасте, деформированная семья с неудовлетворительным материальным положением, связь между интеллектуальным развитием, памятью и низким образовательным уровнем. Так, усложнение и утяжеление органического расстройства личности связано со многими факторами (многофакторность расстройства), что соответствует результатам работы [23]. Соответственно, у лиц с органическим расстройством личности более чем в 60% случаев наличие жесткого звена и усложнение его гибкими звеньями системы снижают социальную адаптацию, то есть наблюдается прогрессивный тип течения расстройства. Необходимо

проводить медикаментозные, реабилитационные, психолого-коррекционные мероприятия с призывниками и их семьями, чтобы избежать усложнения имеющейся до призыва психопатологической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате оценки психического статуса, анализа анкет найдены особенности расстройств личности призывников, повлиявшие на признание их негодными или ограниченно годными к несению военной службы по призыву.

Анализ клинических особенностей органического расстройства личности установил в момент призыва два типа расстройства: с преобладанием в клинической картине астено-органического синдрома или эмоционально-волевых нарушений. Катамнестическое исследование в течение 5 лет выявило усложнение клинической картины заболевания в более чем 60% случаев, сглаживание типов органического расстройства, установленных при призыве, с констатацией одного, более грубого, с увеличением количества лиц, употребляющих алкоголь и другие ПАВ, продолжающимся ухудшением социальной адаптации и снижением критической оценки своего состояния.

Факторный анализ определил жесткое звено симптомов органического расстройства личности призывников, влияя на которое можно расшатать сложившуюся устойчивую патологическую систему клинических проявлений расстройства. Установлены гибкие звенья, воздействуя на которые, устойчивое патологическое состояние можно пытаться расшатать постепенно, менее качественно, так как при устранении одной взаимосвязи симптомов появляется другая, но с меньшим количеством наблюдений от полной дисперсии.

Проведенный анализ указал на необходимость дальнейшего наблюдения, более радикального воздействия (психофармакологического, психотерапевтического, психолого-коррекционного, социально-реабилитационного) на призывников, признанных негодными или ограниченно годными к несению военной службы по призыву, чтобы избежать усложнения психопатологии. Кроме того, необходима профилактика формирования алкогольной и наркотической аддикции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шамрей В.К., Марченко А.А. Психиатрия. Учебник для медицинских вузов. СПб.: СпецЛит; 2021. 414 с. [Shamrey V.K., Marchenko A.A. Psychiatry. Textbook for medical universities and colleges. SPb.: Special Literature; 2021. 414 p. (in Russian)]
2. Чернов Д.А., Евдокимов В.И. Сравнение показателей психических расстройств у военнослужащих по призыву и мужчин в возрасте 18–19 лет Республики Беларусь в 2003–2015 гг. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020; 2: 44–54. [Chernov D.A., Evdokimov V.I. Comparison of indicators of mental disorders among army conscripts and 18–19 year old men in the Republic of Belarus in 2003–2015. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2020; 2: 44–54. (in Russian)]. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-2-44-54
3. Sellers R., Warne N., Pickles A., Maughan B. et al. Cross-cohort change in adolescent outcomes for children with mental health problems. J. Child Psychol. Psychiatry. 2019; 60(7): 813–21. DOI: 10.1111/jcpp.13029
4. Шамрей В.К., Евдокимов В.И., Григорьев С.Г., Сивашченко П.П. и др. Обобщенные показатели психических расстройств у личного состава вооруженных сил России (2003–2016 гг.). Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017; 2: 50–65. [Shamrey V.K., Evdokimov V.I., Grigoriev S.G., Sivashchenko P.P. et al. Generic indicators for mental disorders in the military personnel of the Armed Forces of Russia (2003–2016). Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2017; 2: 50–65. (in Russian)]. DOI: 10.25016/2541-7487-2017-0-2-50-65
5. Кувшинов К.Э., Шамрей В.К., Чаплюк А.Л., Днов К.В. и др. Прогнозирование отклоняющегося поведения у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву. Военно-медицинский журнал. 2017; 338(9): 4–11. [Kuvshinov K.E., Shamrey V.K., Chaplyuk A.L., Dnov K.V. et al. Deviant behavior predication among conscripts. Voenno-Medicinskij Zhurnal. 2017; 338(9): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.17816/RMMJ73402
6. Акимов В.В., Сидорова М.В., Суслина Л.И. Показатели и оценка работы врача психиатра на примере РВК Засвияжского района г. Ульяновска с 2014 по 2016 гг. В кн.: Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы: материалы 52-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. 2017: 361–3. [Akimov V.V., Sidorova M.V., Suslina L.I. Performance indicators and assessment of a psychiatrist as exemplified by Zsiviyazhsky regional military commissariat (Ulyanovsk) in 2014–2016. In: Contemporary aspects of healthcare: achievements and outlooks: proceedings of the 52 Interregional scientific and practical medical conference. 2017: 361–3. (in Russian)]
7. Бохан Н.А., Евсеев В.Д., Мандель А.И. Распространенность психических и наркологических расстройств среди лиц призывного возраста в регионах РФ. Социальная и клиническая психиатрия. 2019; 3: 102–8. [Bokhan N.A., Evseev V.D., Mandel A.I. Prevalence of mental and substance use disorders among persons of

- military age in regions of the Russian Federation. *Social and Clinical Psychiatry*. 2019; 3: 102–8. (in Russian)]
8. Сенченко Г.В., Сенченко А.Ю., Саури В.В., Серебренникова П.М. Особенности эмоционально-волевых и когнитивных нарушений у юношей призывного возраста, обратившихся в психоневрологический диспансер. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021; 12(5): 128–38. [Senchenko G.V., Senchenko A.Yu., Sauri V.V., Serebrennikova P.M. Features of emotional-volitional and cognitive disorders in young men of military age who applied to a neuropsychiatric dispensary. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2021; 12(5): 128–38. (in Russian)]. DOI: 10.12731/2658-4034-2021-12-5-128-144
 9. Кербилов О.В. Избранные труды. М.: Медицина; 1971. 312 с. [Kerbikov O.V. Selected papers. M.: Medicine; 1971. 312 p. (in Russian)]
 10. Александровский А.Ю. Пограничные психические расстройства. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 546 с. [Aleksandrovskiy A.Yu. Border mental disorders. Manual for medical professionals. M.: GEOTAR-Media; 2021. 546 p. (in Russian)]
 11. Калинина Н.В. Раннее формирование аддиктивного поведения и органическое расстройство личности — причина и следствие. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2016; 4(15): 54–7. [Kalinina N.V. Early formation of addictive behavior and organic personality disorder — cause and consequence. *Vestnik sovetov molodykh uchenyh i specialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2016; 4(15): 54–7. (in Russian)]
 12. Буторин Г.Г., Калинина Н.В. Формирование органического расстройства личности у подростков в контексте многоосевого диагноза. *Вестник КомГУ*. 2013; 4–1: 106–12. [Butorin G.G., Kalinina N.V. Organic personality disorder development in the frame of multiaxial diagnosis. *Bulletin of Kemerovo State University*. 2013; 4-1: 106–12. (in Russian)]
 13. Примоченок А.А., Пивень Б.Н. Экзогенно-органические заболевания головного мозга у подростков (клинико-эпидемиологическое исследование). LAP Lambert Academic Publishing; 2011. 152 с. [Primochenok A.A., Piven B.N. Exogenous organic brain disorders in adolescents (Clinical and epidemiological study). LAP Lambert Academic Publishing; 2011. 152 p. (in Russian)]
 14. Косенко В.Г., Коломиец Э.А., Шпаков А.Э., Коломиец Д.Н. и др. Диагностические группы психических расстройств у лиц допризывного и призывного возраста с поражением центральной нервной системы в раннем детском возрасте и их сопоставительная связь с медико-социальными и клиническими характеристиками. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017; 27(2): 45–8. [Kosenko V.G., Kolomiets E.A., Shpakov A.E., Kolomiets D.N. et al. Nosological groups of mental disorders in (pre)conscripts and their association with medico-social and clinical characteristics of persons with childhood history of the CNS problems. *Social and Clinical Psychiatry*. 2017; 27(2): 45–8. (in Russian)]
 15. Шевченко Ю.С. Детская и подростковая психиатрия. М.: МИА; 2017. 1122 с. [Shevchenko Yu.S. Child and adolescent psychiatry. M.: MIA; 2017. 1122 p. (in Russian)]
 16. Хохлов Л.К., Хохлов А.Л. Экзогенно-патологическая патология: неврозоподобные состояния, острые, затяжные, симптоматические психозы, психоорганические синдромы. *Терапия когнитивных расстройств*. Ярославль: ООО «Фотолайф»; 2019. 413 с. [Khokhlov L.K., Khokhlov A.L. Exogenous pathology: neurosis-like disorders, long-lasting symptomatic psychosis, psychoorganic syndromes. *Cognitive disorder management*. Yaroslavl: Photolife LLC; 2019. 413 p. (in Russian)]
 17. Шмакова О.П., Мазаева Н.А. Органические психические расстройства детско-подросткового возраста: результаты длительного наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(1): 4–12. [Shmakova O.P., Mazaeva N.A. Social adaptation of patients with organic mental disorders in childhood: the results of the long-term study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(1): 4–12. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2018118114-12
 18. Гончаренко А.Ю. Система мониторинга психического здоровья военнослужащих, проходящих военную службу по контракту: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2017. 350 с. [Goncharenko A.Yu. System for monitoring of mental health of contract soldiers: doctoral theses. SPb.; 2017. 350 p. (in Russian)]
 19. Булатова М.В. Клиническое и судебно-психиатрическое значение органического расстройства личности в подростковом возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012. 23 с. [Bulatova M.V. Clinical and forensic psychiatric significance of an organic disorder in adolescents: abstract of cand. med. thesis. M.; 2012. 23 p. (in Russian)]
 20. Нечипоренко В.В., Шелепова Е.В. Значимость психотравмирующих факторов в развитии пограничных психических расстройств у военнослужащих срочной службы. *Военно-медицинский журнал*. 1995; 316(1): 57. [Nechiporenko V.V., Shelepova E.V. Significance of psycho-traumatic factors for the development of border psychic disorders in army conscripts. *Voenno-Medicinskij Zhurnal*. 1995; 316(1): 57. (in Russian)]
 21. Нечипоренко В.В., Лыткин В.М., Баурова Н.Н., Курасов Е.С. О некоторых дискуссионных моментах исторического аспекта учения о психопатиях. В кн.: Сборник работ научно-практической конференции памяти проф. Р.Я. Вовина «Клиническая психиатрия XXI века»: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств». СПб.; 2018: 136–8. [Nechiporenko V.V., Lytkin V.M., Baurova N.N., Kurasov E.S. Some speculations about traditional aspects of the theory of psychopathies. In: Collection of proceedings of the scientific and practical Conference in memory of prof. R.Ya. Vovin "Clinical psychiatry in XXI Century: Integration of innovations and traditions for diagnostics and optimal management of mental disorders". SPb.; 2018: 136–8. (in Russian)]
 22. Смудевич А.Б. Негативные расстройства в психопатологическом пространстве шизофрении. М.: Медпресс-информ; 2021. 247 с. [Smulevich A.B. Negative disorders and schizophrenia. M.: MEDpress-inform; 2021. 247 p. (in Russian)]
 23. Вандыш-Бубко В.В., Ражба Ю.А., Берсенева Ю.А., Березина И.Ю. Судебно-психиатрическая оценка органического личностного расстройства (клинико-нейрофизиологические критерии). Пособие для врачей. М.: ГНЦ ССП им. В.П.Сербского; 2004. 32 с. [Vandysh-Bubko V.V., Razhba Yu.A., Berseneva Yu.A., Berezina I.Yu. Forensic psychiatric assessment of an organic personality disorder (Clinical and neurophysiological criteria). Manual for medical professionals. M.: V.P. Serbsky Research Institute for Social and Forensic Medicine; 2004. 32 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 22.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 10.03.2022

Об авторах / About the authors

Григорьева Елена Алексеевна / Grigorieva, E.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 8294-4308. E-mail: prof.grigorieva@mail.ru
Лисаускене Ольга Владимировна / Lisauskene, O.V. — врач-психиатр БКУЗ ЯО «ЯОПБ». 150053, Россия, г. Ярославль, ул. Загородный сад, д. 6. E-mail: psichiatralisauskene@mail.ru



Сравнительный анализ клинико-криминологических характеристик пациентов с органическими психическими расстройствами и больных шизофренией, совершивших повторные общественно опасные деяния

С.Н. Попов

ООО «Экспертная организация «Воронежский центр медицинских экспертиз»; Россия, г. Воронеж

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение клинико-криминологических факторов у пациентов с шизофренией и больных органическими психическими расстройствами (ОПР), предшествовавших совершению первичного общественно опасного деяния (ООД), и анализ различных признаков с учетом дальнейшего катамнеза этих пациентов и профилактики повторного ООД.

Дизайн: сравнительное исследование.

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

Результаты. Ранее не привлекались к уголовной ответственности в группе А 49 (57%) пациентов, в группе Б — 23 (51,1%) человека, соответственно больных с криминальным опытом в группе А было 37 (43%), а в группе Б — 22 (48,9). Среди ранее привлекавшихся к уголовной ответственности больных в группе А один раз привлекались 26 (30,2%) человек, в группе Б — 9 (20%), а многократно — 11 (12,8%) и 13 (28,9%) пациентов соответственно. У лиц с шизофренией наиболее показателен рост количества преступлений против жизни и здоровья — с 13,5% в анамнезе до 30,2% при повторном ООД, при том что число преступлений против собственности менялось незначительно (от 59,4% в анамнезе до 54,7% при повторном ООД). На этом фоне отмечен рост частоты преступлений, связанных с оборотом наркотических средств, с 2,7 до 11,7%. У пациентов с ОПР количество преступлений против собственности снизилось с 86,4% в анамнезе до 51,1% при повторном ООД при одновременном увеличении доли преступлений против жизни и здоровья (от 4,5% в анамнезе до 35,6% при повторном ООД). При этом частота преступлений, связанных с оборотом наркотических средства, выросла незначительно (с 9,1 до 11,1%).

Заключение. Установлено, что пациенты данных нозологических категорий имеют специфические особенности криминального поведения, отражающиеся на характере противоправной деятельности, особенностях направленности рецидива ООД, изменении структуры криминального поведения в течение развития заболевания. Полученные данные позволят изучить особенности криминального поведения психически больных исследуемых групп и помогут в разработке рекомендаций по профилактике и в прогнозировании преступлений, совершаемых психически больными.

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

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Попов С.Н. Сравнительный анализ клинико-криминологических характеристик пациентов с органическими психическими расстройствами и больных шизофренией, совершивших повторные общественно опасные деяния. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 67–71. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-67-71

Comparison of Clinical and Criminological Features of Patients with Organic Mental Disorders and Schizophrenia Who Committed Repeated Socially Dangerous Acts

S.N. Popov

Expert Organisation "Voronezh Centre for Medical Expert Examinations"; 37 Moiseeva Str., Voronezh, Russian Federation 394055

ABSTRACT

Study Objective: To study the clinical and criminological factors in patients with schizophrenia and organic mental disorders (OMDs) recorded before the first socially dangerous act (SDA), and to analyse various features taking into account follow-up of these patients and repeated SDA prevention.

Study Design: Comparative study.

Materials and Methods. The study included 86 schizophrenia patients (study group A) and 45 patients with OMDs (study group B) who committed repeated SDAs, were found insane and were forced to undergo various court-appointed therapies for 2 and more times. In this study, we used the clinical psychopathologic method with due account to psychopathology and clinical statistic method as the main methods.

Study Results. 49 (57%) and 23 (51.1%) patients in group A and group B, respectively, were not held criminally liable before; thus, 37 (43%) patients in group A and 22 (48.9%) patients in group B had criminal records. In group A, 26 (30.2%) patients were held criminally liable once,

✉ Попов Сергей Николаевич / Popov, S.N. — E-mail: popovsn79@mail.ru



whereas in group B — 9 (20%); 11 (12.8%) and 13 (28.9%) patients, respectively, had multiple criminal records. Patients with schizophrenia committed more crimes against life — 13.5% in past medical history to 30.2% in case of a repeated SDA; the number of crimes against property remained relatively stable (from 59.4% in past medical history to 54.7% in case of a repeated SDA). Drug-related crimes became more numerous: an increase from 2.7 to 11.7%. In patients with OMDs, the number of crimes against property dropped from 86.4% in past medical history to 51.1% in case of a repeated SDA, whereas the number of crimes against life rose (from 4.5% in past medical history and up to 35.6% in case of a repeated SDA). At the same time, the incidence of drug-related crimes grew insignificantly (from 9.1% to 11.1%).

Conclusion. It was found out that patients in these nosological categories have specific criminal behaviours affecting their illegal activities, features of SDA relapses, and changes in the criminal behaviour structure over the course of disease. The obtained data make it possible to study the characteristics of criminal behaviours of mentally handicapped individuals and will help develop recommendations for prevention and forecast of crimes committed by mentally ill persons.

Keywords: psychiatry, organic mental disorders, schizophrenia, socially dangerous acts.

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

For citation: Popov S.N. Comparison of Clinical and Criminological Features of Patients with Organic Mental Disorders and Schizophrenia Who Committed Repeated Socially Dangerous Acts. *Doctor.Ru.* 2022; 21(4): 67–71. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-67-71

ВВЕДЕНИЕ

В судебной психиатрии пациенты с шизофренией и другие органическими психическими расстройствами (ОПР) составляют в течение длительного времени абсолютное большинство среди лиц, признанных невменяемыми, находящихся на принудительном лечении разных форм (от 65 до 72%) [1, 2], и среди психически больных, совершающих общественно опасные деяния (ООД).

Особенности их криминального поведения и высокая криминогенность больных данных этиологических групп являются предметом исследования уже довольно давно, и им посвящено множество работ. Многие авторы производили сравнительные исследования указанных нозологических групп по отдельным признакам [3, 4]. Некоторые исследователи проводили сравнения внутри каждой из этих нозологических единиц [5, 6].

В нашей работе мы попытались изучить особенности и влияние криминального прошлого и связанных с ним клинических проявлений на потенциальный риск совершения ООД пациентами с шизофренией и больными ОПР с целью выявления специфических криминологических особенностей в анамнезе для повышения качества прогноза совершения повторного ООД и его профилактики.

Целью данного исследования являлись изучение клинико-криминологических факторов у пациентов с шизофренией и больных ОПР, предшествовавших совершению первичного ООД, и анализ различных признаков с учетом дальнейшего катамнеза этих пациентов и профилактики повторного ООД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего нами обследованы 86 пациентов с диагнозом шизофрении (основная группа А) и 45 больных ОПР (группа сравнения Б), совершивших ООД, которые были признаны невменяемыми и 2 раза и более отбыли принудительное лечение различного вида, назначенное им судом.

В исследование включены пациенты, проходившие амбулаторное, а также стационарное принудительное лечение в психиатрическом стационаре общего и специализированного типов на базе ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 5» и Воронежского областного клинического психоневрологического диспансера в 2008–2015 гг.

Отбор больных проводился методом сплошной выборки в соответствии с критериями включения: верифицированный по МКБ-10 диагноз шизофрении (F-20) или ОПР (F 04-07); решение судебно-психиатрической экспертной комиссии о невменяемости пациента на момент совершения ООД; определение суда о применении принудительной меры медицинского характера; прохождение принудительных мер

медицинского характера и длительность наблюдения после прохождения принудительных мер 5–15 лет.

В качестве основных методов исследования в работе использованы клинико-психопатологический с учетом данных патопсихологического обследования и клинико-статистический.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прежде всего нас интересовало, имеются ли какие-либо особенности клинико-криминального преморбида у больных исследуемых групп, которые могли бы указывать на возможность повторного ООД в будущем, а значит, и влиять на выбор принудительных мер медицинского характера.

В дальнейшем сравнительный анализ проводился по 12 признакам на основе анкеты исследования, разработанной нами ранее, включающей в себя 40 различных параметров. Исследование производилось на основе данных архивов и личного анкетирования пациентов. Изучались следующие параметры:

- криминальное прошлое;
- характер преступлений до первого принудительного лечения;
- возраст совершения первого уголовно наказуемого деяния;
- характер первичного ООД;
- госпитализации после окончания принудительного лечения;
- интервал между предыдущим принудительным лечением и настоящим;
- характер повторных ООД.

Изучая криминальное прошлое исследуемых, мы выяснили, что ранее не привлекались к уголовной ответственности в группе А 49 (57%) пациентов, в группе Б — 23 (51,1%) человека, соответственно больных с криминальным опытом в группе А было 37 (43%), а в группе Б — 22 (48,9%).

Среди ранее привлекавшихся к уголовной ответственности больных в группе А один раз привлекались 26 (30,2%) человек, в группе Б — 9 (20%), а многократно — 11 (12,8%) и 13 (28,9%) пациентов соответственно.

Примечательно что в группе А спектр противоправных деяний оказался существенно шире, чем в группе сравнения. Интересные данные показал анализ характера правонарушений в исследуемых группах (из числа ранее привлекавшихся к уголовной ответственности). Пациенты с ОПР заметно чаще совершали преступления имущественного характера, чем больные шизофренией: 86,4 против 59,4%. Преступления против жизни и здоровья совершили 5 (13,5%) человек с шизофренией и 1 (4,5%) больной ОПР (*рис. 1, 2*).

Заметной разницы в возрасте совершения первого уголовно наказуемого деяния в исследуемых группах не было (табл.).

Значимой характеристикой криминального поведения у психически больных является распределение психопатологических механизмов. Психопатологические механизмы принято делить на продуктивно-психотические и негатив-

Рис. 1. Характер криминального анамнеза пациентов с диагнозом шизофрении (из тех, кто ранее привлекался к уголовной ответственности)

Fig. 1. Criminal history of patients with schizophrenia (persons with criminal records)



Рис. 2. Характер криминального анамнеза пациентов с диагнозом органического психического расстройства (из тех, кто ранее привлекался к уголовной ответственности)

Fig. 2. Criminal history of patients with organic mental disorders (persons with criminal records)



но-личностные. В течение последних 30 лет процентное соотношение этих двух видов заметно менялось, и если ранее частота встречаемости негативно-личностного механизма составляла 70–75%, то в последние годы в общей выборке больных доля последнего, по данным некоторых авторов, достигает 90% [7].

В нашем сравнительном исследовании мы получили следующие результаты. В группе пациентов с шизофренией при первичном ООД продуктивно-психотический механизм встречался в 24 (27,9%), а негативно-личностный — в 62 (72,1%) случаях. При повторном ООД это соотношение выглядело иначе: у 12 (14%) больных имел место продуктивно-психотический механизм, у 74 (86%) — негативно-личностный.

В группе пациентов с ОНР указанное соотношение значительно отличалось: при первичном ООД продуктивно-психотический механизм наблюдался в 12 (26,7%), а негативно-личностный — в 33 (73,3%) случаях. Тенденцию к увеличению распространенности негативно-личностного механизма при повторном ООД в сравнении с первичным эпизодом мы увидели и у лиц с ОНР, у которых она составила 95,5%.

Это отражает значительное уменьшение продуктивной симптоматики, приводящей к совершению преступлений, и рост частоты личностных изменений и негативных проявлений болезней.

Анализируя характер последующих ООД, за которые пациенты отбывали первичное и повторное принудительное лечение, мы выявили интересную динамику характера правонарушений, начиная с криминального прошлого до повторного ООД.

Так, в обеих группах отмечался устойчивый рост частоты преступлений против жизни и здоровья. Вместе с тем в группе пациентов с ОНР количество преступлений против собственности устойчиво уменьшалось практически пропорционально росту числа преступлений против жизни и здоровья.

У лиц с шизофренией наиболее показателен рост количества преступлений против жизни и здоровья — с 13,5% в анамнезе до 30,2% при повторном ООД, при том что число преступлений против собственности менялось незначительно (от 59,4% в анамнезе до 54,7% при повторном ООД). На этом фоне отмечен рост частоты преступлений, связанных с оборотом наркотических средств, с 2,7 до 11,7%.

Несколько отличалась динамика характера преступлений у пациентов с ОНР. Так, количество преступлений против собственности снизилось с 86,4% в анамнезе до 51,1%

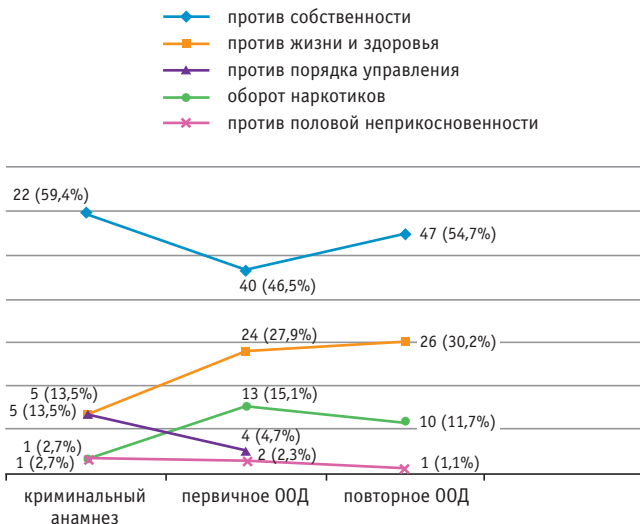
Таблица / Table

Возраст совершения первого уголовно наказуемого деяния в исследуемых группах, n (%)
Age of the first criminal offence in study groups, n (%)

Возрастная группа	Группа А (шизофрения) (n = 86)	Группа Б (органическое психическое расстройство) (n = 45)
До 15 лет	2 (2,3)	0
15–19 лет	35 (40,7)	17 (37,8)
20–30 лет	37 (43,1)	18 (40,0)
31–40 лет	10 (11,6)	8 (17,8)
Старше 40 лет	2 (2,3)	2 (4,4)

Рис. 3. Сравнительный анализ криминального поведения пациентов с диагнозом психоза от анамнеза до повторного общественно опасного деяния (ООД)

Fig. 3. Comparison of criminal behaviours in patients with schizophrenia from the past medical record to a repeated socially dangerous act



при повторном ООД при одновременном увеличении доли преступлений против жизни и здоровья (от 4,5% в анамнезе до 35,6% при повторном ООД). При этом частота преступлений, связанных с оборотом наркотических средства, выросла незначительно (с 9,1 до 11,1%).

Остальные виды преступлений совершались редко, и число их изменялось незначительно (рис. 3, 4).

Далее в ходе нашего исследования изучены сведения, характеризующие течение заболевания и качество ремиссии у пациентов. При изучении частоты госпитализаций после прохождения принудительного лечения в группах получены следующие результаты. В исследуемых группах доля больных, которые более не госпитализировались в психиатрический стационар, была примерно одинаковой, тогда как пациентов, однократно госпитализированных в психиатрический стационар после принудительного лечения, оказалось значительно больше в группе шизофрении (37,2 против 20% в группе ОНР), а неоднократно госпитализированных пациентов — в группе ОНР (55,6 против 37,2% в группе шизофрении) (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что пациенты данных нозологических категорий имеют специфичные особенности криминального поведения, отражающиеся на характере противоправной деятельности, особенностях направленности рецидива общественно опасных деяний, изменении структуры криминального поведения в течение развития заболевания. Возраст совершения первого уголовно наказуемого деяния в обеих группах не имел значимой разницы, что обусловлено одними и теми же возрастными рамками первичных проявлений заболевания. Дебют шизофрении чаще всего попадает на поздний пубертатный криз, как и первичные проявления многих органических психических расстройств (ОНР).

Рис. 4. Сравнительный анализ криминального поведения пациентов с диагнозом органического психического расстройства от анамнеза до повторного общественно опасного деяния (ООД)

Fig. 4. Comparison of criminal behaviours in patients with organic mental disorders from the past medical record to a repeated socially dangerous act

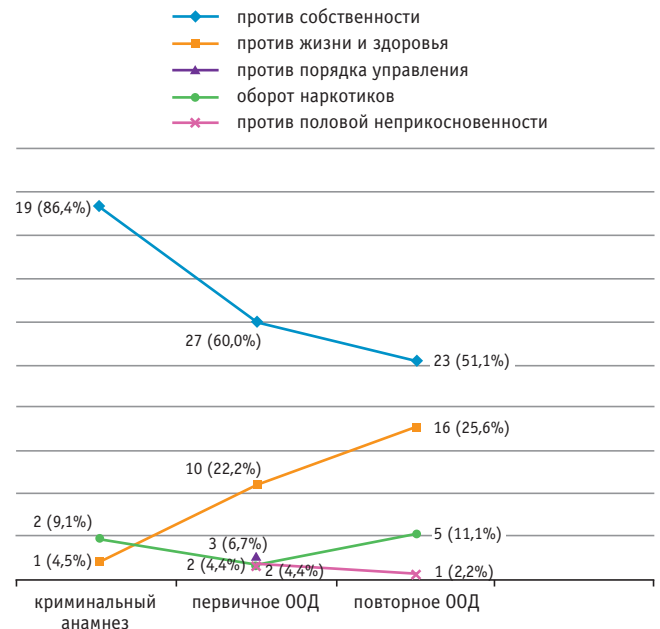
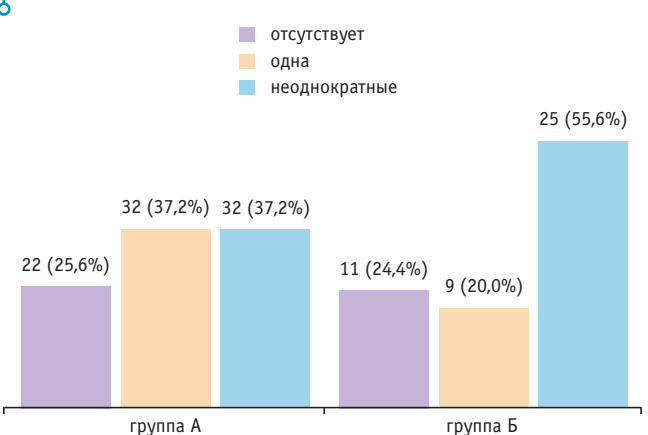



Рис. 5. Количество госпитализаций после проведенного принудительного лечения



Если оценивать криминогенную опасность по тяжести совершаемых преступлений, то пациенты с ОНР, несомненно, представляют бóльшую опасность чем лица с шизофренией.

Полученные нами данные позволяют изучить особенности криминального поведения психически больных исследуемых групп и помогут в разработке рекомендаций по профилактике и в прогнозировании преступлений, совершаемых психически больными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мохонько А.Р., Макушкин Е.В., Муганцева Л.А. Основные показатели деятельности судебно-психиатрической службы РФ в 2017 г. М.; 2018. 200 с. [Mohon'ko A.R., Makushkin E.V., Muganceva L.A. Key performance indicators of the forensic psychiatric service of the Russian Federation in 2017. M.; 2018. 200 p. (in Russian)]
2. Чембаев Б.Р., Ешимбетова С.З. О взаимосвязи клинической картины и психопатологических механизмов при совершении больными шизофренией тяжких общественно опасных действий. Казанский медицинский журнал. 2015; 96(4): 536–42. [Chembaev B.R., Eshimbetova S.Z. Relationship of clinical presentation and psychopathological mechanisms at the commitment of grave socially dangerous acts by schizophrenic patients. Kazan Medical Journal. 2015; 96(4): 536–42. (in Russian)]. DOI: 10.17750/KMJ2015-536
3. Макушкина О.А., Приписнова Н.П. Судебно-психиатрическая профилактика: история и современность. Российский психиатрический журнал. 2021; 2: 19–30. [Makushkina O.A., Pripisnova N.P. Forensic psychiatric prevention: history and modernity. Russian Journal of Psychiatry. 2021; 2: 19–30. (in Russian)]. DOI: 10.47877/1560-957X-2021-10203
4. Березанцев А.Ю., Кузнецов Д.А. Правовые и клинические аспекты оценки общественной опасности больных шизофренией и органическими психическими расстройствами, совершивших общественно опасные деяния. Медицинское право. 2013; 5: 25–33. [Berezantsev A.Yu., Kuznetsov D.A. Legal and clinical aspects of evaluation of social danger of schizophrenics and persons with organic psychic disturbances who committed socially dangerous acts. Medical Law. 2013; 5: 25–33. (in Russian)]
5. Ткаченко А.А., ред. Руководство по судебной психиатрии. М.: Юрайт; 2020. 449 с. [Tkachenko A.A., ed. Forensic psychiatry guidelines. M.: Urait; 2020. 449 p. (in Russian)]
6. Попов С.Н., Винникова И.Н. Клинико-криминологическая характеристика лиц с органическими психическими расстройствами, совершивших общественно опасные деяния. Казанский медицинский журнал. 2014; 95(1): 49–54. [Popov S.N., Vinnikova I.N. Clinical and criminological characteristics of patients with organic mental disorders who had repeatedly committed socially dangerous acts. Kazan Medical Journal. 2014; 95(1): 49–54. (in Russian)]. DOI: 10.17816/KMJ1455
7. Винникова И.Н., Макушкина О.А., Дмитриев А.С. Вторичная профилактика общественно опасных действий лиц с психическими расстройствами. М.; 2018. 220 с. [Vinnikova I.N., Makushkina O.A., Dmitriev A.S. Secondary prevention of socially dangerous acts by mentally ill individuals. M.; 2018. 220 p. (in Russian)] 

Поступила / Received: 25.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 19.05.2022

Об авторе / About the author

Попов Сергей Николаевич / Popov, S.N. — к. м. н., врач судебно-психиатрический эксперт, врач-психиатр, руководитель экспертной группы ООО «ЭВЦМЭ». 394055, Россия, г. Воронеж, ул. Моисеева, д. 37. eLIBRARY.RU SPIN: 9942-5176. E-mail: popovsn79@mail.ru



Вариабельность сердечного ритма при шизофрении и шизоаффективном расстройстве

О.С. Антипова¹✉, М.К. Резников²

¹ 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

² ООО «Детский Доктор Плюс»; Россия, г. Воронеж

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ и систематизация результатов научных работ по изучению variability сердечного ритма при шизофрении и шизоаффективном расстройстве.

Основные положения. В многочисленных исследованиях продемонстрировано снижение показателей общей variability сердечного ритма и интенсивности вагусных влияний у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, в том числе в ответ на когнитивную или стрессовую нагрузку. У них также выявлено уменьшение барорефлекторной чувствительности. Эти нарушения наблюдаются у пациентов, ранее не получавших медикаментозное лечение, и у здоровых родственников первой линии родства. Их выраженность взаимосвязана с тяжестью продуктивной, негативной и аффективной симптоматики, а также с наличием метаболического синдрома. В психотических состояниях вегетативная кардиальная дисрегуляция выражена сильнее. Антипсихотики с М-холинолитической и/или α_1 -адренолитической активностью могут ее усугублять. Указанные нарушения выявляются не только при шизофрении, но и при других психических и соматических расстройствах, в патогенезе которых участвует дистресс.

Заключение. Возможность применения показателей variability сердечного ритма в качестве дополнительных критериев оценки тяжести психоза, прогноза эффективности терапии, а также для ранней стратификации кардиоваскулярных рисков требует дальнейшего изучения в научных исследованиях.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, вегетативная нервная система, шизофрения, шизоаффективное расстройство, антипсихотики, биомаркеры.

Вклад авторов: Антипова О.С. — поиск и обработка литературных источников, их интерпретация, определение цели обзора, разработка его плана, подготовка текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Резников М.К. — поиск литературных источников, участие в подготовке теста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Антипова О.С., Резников М.К. Variability сердечного ритма при шизофрении и шизоаффективном расстройстве. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 72–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-72-78



Heart Rate Variability in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder

O.S. Antipova¹✉, M.K. Reznikov²

¹ 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

² LLC Detskii Doctor Plus; 2/3 Begovaya Str., Voronezh, Russian Federation 394068

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyze and systematize the results of the studies of heart rate variability in schizophrenia and schizoaffective disorder.

Key points. Most studies demonstrate a reduction in total heart rate variability and a decrease in parasympathetic tone and reactivity in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder, including in response to a cognitive or stress load. And also the baroreflex sensitivity decrease was revealed. Autonomic cardiac dysregulation detected in unmedicated patients with schizophrenia, as well as in healthy first-line relatives. The extent of these changes correlates with the severity of productive, negative and affective symptoms, as well as with the presence of metabolic syndrome. Autonomic cardiac dysregulation is much more pronounced in psychotic states. Antipsychotics with anticholinergic and/or α_1 -adrenolytic activity can exacerbate these changes. Reductions in total heart rate variability and vagal activity are detected not only in schizophrenia, but also in other mental and somatic disorders, in the pathogenesis of which distress is involved.

Conclusion. The possibility of using heart rate variability indicators as additional criteria for assessing the severity of psychosis, predicting the effectiveness of therapy, as well as for early stratification of cardiovascular risks requires further study in scientific research.

Keywords: heart rate variability, autonomic nervous system, schizophrenia, schizoaffective disorder, antipsychotics, biomarkers.

Contributions: Antipova, O.S. — search for literary sources, their interpretation, determination of the purpose of the review, development of its plan, preparation of the text of the manuscript, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Reznikov, M.K. — search for literary sources, participation in the preparation of the manuscript test.

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

For citation: Antipova O.S., Reznikov M.K. Heart Rate Variability in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 72–78. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-72-78

✉ Антипова Ольга Сергеевна / Antipova, O.S. — E-mail: olgaant77@gmail.com

Нарушения вегетативной регуляции — это облигатный синдром клинической картины расстройств шизофренического спектра (РШС). Еще в 1899 году Эмиль Крепелин описал вегетативные нарушения при шизофрении: тахикардию, потливость, усиленное слюноотделение и мидриаз [1]. Вегетативные нарушения затрагивают почти все системы органов и могут способствовать манифестации коморбидных кардиоваскулярных и метаболических расстройств, а также увеличению смертности пациентов [2].

Продолжительность жизни больных шизофренией ниже на 15–20 лет, чем у населения в целом. Одной из причин является то, что риск сердечно-сосудистых заболеваний у таких пациентов почти в 3 раза выше, чем в общей популяции [3]. Кардиоваскулярные расстройства становятся одной из основных причин смерти больных шизофренией наравне с суицидами и несчастными случаями [4–6]. РШС рассматриваются как заболевания с повышенной уязвимостью к внезапной сердечной смерти [6, 7].

Наряду с поражением коронарных артерий и миокарда важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств играет вегетативная кардиальная дисрегуляция [8]. Вегетативная дисфункция усугубляет нарушения в деятельности проводящей системы сердца, что повышает риск развития летальных аритмий, острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [2, 8].

Научные работы в этой области в основном сфокусированы на применении анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). В кардиологических исследованиях доказана прогностическая ценность данных показателей в качестве предикторов общей и внезапной сердечной смерти вне зависимости от других факторов риска [8].

Анализ ВСР — неинвазивный метод, позволяющий провести количественную оценку активности сегментарных и надсегментарных отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Метод основан на том, что интервал между последовательными ударами сердца меняется под суммарным воздействием гуморальной, эндокринной и вегетативной регуляции. Изучая изменчивость сердечного ритма, можно составить представление о регуляторных механизмах [9, 10].

Наиболее часто применяются показатели временно-геометрического анализа ВСР, каждый из которых имеет свою физиологическую интерпретацию, подробно представленную в российских и международных стандартах [9, 10]. При исследованиях в условиях стресса используют методы нелинейной динамики [11–13], хотя они пока не включены в стандарты [9, 10]. В отличие от временно-геометрического анализа эти методы применимы для изучения переходных нестационарных процессов, вклад которых в вегетативную регуляцию резко возрастает во время стресса.

Результаты исследований разрозненны, что связано с различиями в контингентах испытуемых, дизайнах исследований и с большим количеством факторов, которые могут оказывать влияние на выраженность и устойчивость изменений ВСР при шизофрении. Однако в ряде метаанализов [14, 15] описаны сходные паттерны отклонений ВСР при шизофрении и других РШС.

Целями данного обзора являются анализ и систематизация результатов научных работ по изучению ВСР при шизофрении и шизоаффективном расстройстве.

ПАЦИЕНТЫ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Исследования такого рода позволяют ответить на вопрос, с чем связана кардиальная вегетативная дисрегуляция: с патогенезом шизофрении или с применением антипсихотиков. Разные авторы продемонстрировали сходные типовые паттерны изменения показателей ВСР у психотических пациентов, ранее не получавших медикаментозное лечение [12–18]. Эти результаты доказывают, что нарушения кардиальной вегетативной регуляции являются частью патогенеза РШС.

Наиболее часто выявляются повышение средней ЧСС и снижение временных (SDNN, CV) и спектральных показателей (TP) общей ВСР [12, 13, 16–18]. Редукция общей ВСР свидетельствует об уменьшении «функциональной гибкости» (autonomic flexibility) вегетативной регуляции, то есть способности ВНС к адаптивной перестройке в ответ на различные требования внешней и внутренней среды [12, 13, 19]. Последствия этой дисрегуляции проявляются в понижении индивидуального барьера толерантности к ординарным нагрузкам с чрезмерной реакцией на них.

Наблюдается также сдвиг симпатико-парасимпатического баланса в сторону превалирования симпатических модуляций сердечного ритма. При этом, как правило, не удается выявить значимые различия в спектральных показателях симпатической активности (LF, LF%) у пациентов и здоровых лиц [17, 20–25]. Доминирование симпатических модуляций сердечного ритма над парасимпатическими при шизофрении является не абсолютным, а относительным и обусловлено уменьшением интенсивности парасимпатических влияний [14–16, 20–26].

Снижение вагусной активности доказано на основе изучения показателей как временного (RMSSD), так и спектрального анализа ВСР (HF, HF%) на 5-минутных и суточных записях [17, 27]. Записи в течение суток фиксируют эти изменения не только в дневное, но и в ночное время [21].

Вместе с тем отдельные авторы не выявляют симпатико-парасимпатический дисбаланс, другие обнаруживают повышение спектральных показателей симпатической активности (LF) или отклонения как в симпатической, так и в парасимпатической системе [27].

Снижение барорефлекторной чувствительности (БРЧ) у психотических пациентов, ранее не получавших лечение, продемонстрировано с помощью неинвазивных методов, основанных на синхронной непрерывной регистрации ВСР и АД [28, 29]. Эффективность барорефлекторной регуляции зависит от БРЧ, которая определяется как отношение изменений ЧСС к сдвигам АД. При шизофрении снижение БРЧ обусловлено дисфункцией центральных регуляторных вегетативных систем, а не уменьшением чувствительности барорецепторов [29].

Все эти паттерны нарушения вегетативной кардиальной регуляции свойственны не только больным РШС. Они выявляются при разных психических и соматических расстройствах, а также у здоровых людей, находящихся в состоянии острого стресса [19, 24, 30–38]. В рамках теоретической модели нейровисцеральной интеграции (neurovisceral integration model)¹ данные отклонения принято рассматривать как универсальные трансдиагностические биомаркеры психопатологии, происхождение которых связано с механизмом дистресса [19].

¹ Предлагая эту модель в 2000 году, J.F. Thayer и R.D. Lane считали ВСР маркером эмоциональной регуляции. Позднее J.F. Thayer выдвинул гипотезу о том, что ВСР-показатели вагусной активности отражают способность организма ко всем видам саморегуляции: эмоциональной, когнитивной и поведенческой [19].

Префронтальная кора модулирует активность нейронных сетей, отвечающих за вегетативную регуляцию, и оказывает тоническое ингибирующее воздействие на структуры лимбической системы (в частности, амигдалу), которые, в свою очередь, влияют на интенсивность парасимпатических модуляций ритма сердца [19, 39].

Отсутствие активации в медиальной префронтальной коре при шизофрении снижает ингибиторный контроль над вегетативными функциями лимбической системы, что приводит к ее перевозбуждению и снижению активности парасимпатических модуляций сердечного ритма, а также нарушению центральных механизмов регуляции барорефлекса [32, 34–36, 39].

Чрезмерная активация надсегментарных эрготропных систем, анатомически локализованных в структурах лимбической системы, отражается в приросте такого показателя ВСП, как мощность спектра в VLF-диапазоне [10]. Кроме того, любое возмущающее воздействие на организм сопровождается перестройкой вегетативной регуляции сердечного ритма. Это проявляется в нарастании удельного веса переходных нестационарных процессов в регуляции ВСП, что также отражается в приросте мощности VLF-спектра [10]. В то же время адекватная интерпретация результатов спектрального анализа ВСП возможна только в условиях квазистационарного процесса, что в случае стрессовой перестройки вегетативной регуляции не выполняется [9].

На практике это приводит к тому, что многие авторы, изучая ВСП при шизофрении, вообще исключают VLF-диапазон из анализа, хотя именно в нем наблюдаются наибольшие изменения. Обычно подобное решение аргументируют отсутствием общепринятой интерпретации VLF и высоким удельным весом нестационарных процессов. Применение методов нелинейной динамики может помочь разрешению таких противоречий [11–13], но пока они не внесены в стандарты анализа и интерпретации ВСП.

ЗДОРОВЫЕ РОДСТВЕННИКИ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ РОДСТВА

Редукцию общей ВСП и парасимпатической активности рассматривают как компонент эндофенотипа, который также включает в себя повышенный риск развития сердечно-сосудистых расстройств и снижение ингибирующего контроля префронтальной коры. Последнее связывают как с нарушением исполнительных функций и эмоциональной саморегуляции, так и с манифестацией и персистенцией психотической симптоматики [14].

Гипотеза эндофенотипа опирается на результаты исследований пациентов с первым психотическим эпизодом, ранее не получавших лечение. Однако главным основанием для этих идей является то, что редукция общей ВСП и вагусной активности выявляется не только у пациентов, но и у их здоровых родственников первой степени родства [14, 28, 40]. Неудивительно, ведь паттерны ВСП-регуляции генетически детерминированы [40]. Таким образом, родственники больных шизофренией имеют повышенную генетическую уязвимость не только к РШС, но и к заболеваниям сердечно-сосудистой системы [14].

По мнению М. Valkonen-Korhonen и соавт., эти ВСП-отклонения — не проявление эндофенотипа, а ранний признак состояний высокого психотического риска у лиц с отягощенной наследственностью [41].

СТРЕССОВАЯ И КОГНИТИВНАЯ НАГРУЗКА

Наиболее ранним признаком вегетативной дисрегуляции становится потеря функциональной гибкости ВНС, что и прояв-

ляется снижением общей ВСП [18, 27]. Выявить симпатико-парасимпатический дисбаланс чаще позволяют исследования, проведенные в условиях нагрузки, особенно когнитивной или стрессовой [20, 42–44].

Результаты этих исследований показывают, что у пациентов, страдающих шизофренией, не только снижен тонус парасимпатического звена ВНС, но и недостаточна его реактивность в ответ на когнитивную нагрузку или слуховое стимулирование [20, 43]. Стрессовая нагрузка приводит к снижению вагусных модуляций сердечного ритма как у пациентов, так и у здоровых испытуемых. При шизофрении восстановление этих показателей после нагрузки происходит значительно медленнее [11, 43].

Применение методов нелинейной динамики также демонстрирует, что у больных более низкая сложность (complexity) колебаний сердечного ритма. При этом, в отличие от здоровых людей, у них отсутствуют значимые различия между восстановительным и стрессовым периодами [11].

ВЫРАЖЕННОСТЬ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И ОБЩАЯ ТЯЖЕСТЬ СОСТОЯНИЯ

Для того чтобы выделить относительный вклад продуктивных, негативных, аффективных или когнитивных расстройств во влияние на вегетативную регуляцию, изучают корреляции между параметрами ВСП и показателями психометрических шкал.

Показана взаимосвязь между выраженностью нарушений ВСП и общей тяжестью состояния [22, 25, 45, 46]. У пациентов с низкими баллами по шкале глобального функционирования (Global Assessment of Functioning Scale), предназначенной для наиболее общей оценки способности к повседневной деятельности, выявлены более низкие значения общей ВСП и вагусной активности по сравнению с таковыми у здоровых лиц [22].

Установлены обратные корреляции между тяжестью психотической и/или негативной симптоматики по шкале Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) и показателями парасимпатической активности (RMSSD, HF, HF%) и общей ВСП (SDNN, TP) [46–49]. Выраженность негативной симптоматики по шкале Scale for the Assessment of Negative Symptoms также коррелировала со снижением общей ВСП (SDNN, TP) [50] и вагусного тонуса (RMSSD, HF, HF%) [17].

Дисфункция ВСП может зависеть от тяжести аффективной симптоматики вне зависимости от нозологии [24, 51, 52]. Так, отрицательные корреляции между общим баллом по шкале мании Янга (Young Mania Rating Scale) и показателем вагусного тонуса (HF_n) установлены как при шизофрении, так и при биполярном расстройстве [51].

Степень снижения общей ВСП (SDNN, TP) и вагусного тонуса (HF, RMSSD) при шизофрении коррелирует с более низкими результатами нейрокогнитивных тестов [31, 53].

Обнаружены отрицательные корреляции между ВСП-показателями вагусной активности (RMSSD, HF, HF%) и баллом по единственному пункту шкалы PANSS — «Подозрительность и чувство преследования» [15]. Степень снижения общей ВСП и парасимпатической активности ассоциирована с наличием в структуре психотического состояния псевдогаллюцинаций [54, 55], а также с общим количеством и остротой бредовых идей [29].

В 2017 году D.C. Kimhy и соавт. выдвинули гипотезу, что именно низкая парасимпатическая активность повышает риск возникновения галлюцинаций и бреда у пациентов с шизофренией, а не наоборот [54]. Эта идея согласуется с предположением о компенсаторной роли холинергических

систем мозга в отношении дофаминергической гиперактивации при шизофрении.

Редукцию общей ВСР и парасимпатической активности рассматривают в качестве потенциального биомаркера тяжести психотического состояния или прогноза эффективности терапии с учетом корреляционных связей с показателями психометрических шкал. Практическую реализацию этой идеи затрудняет отсутствие однозначной и линейной зависимости между тяжестью состояния или отдельных симптомов и показателями ВСР.

ШИЗОАФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Некоторые авторы считают редукцию общей ВСР и вагусного тонуса частью патогенеза аффективной симптоматики вне зависимости от нозологии [24, 51, 52]. Уточнить вклад собственно аффективной составляющей помогло бы изучение ВСР при шизоаффективных расстройствах, но такие работы единичны. Так, проводились исследования ВСР при различных острых психозах (параноидной шизофрении, острых полиморфных психотических расстройствах, шизоаффективном расстройстве) [41, 46, 56]. Основным выводом этих исследований является то, что независимо от конкретного диагноза психотическое состояние характеризуется более выраженными признаками вегетативной кардиальной дисфункции.

АНТИПСИХОТИКИ

Антипсихотики с М-холинолитическими и α_1 -адренолитическими свойствами могут еще больше усугублять вегетативную кардиальную дизрегуляцию, свойственную большим шизофренией [18, 25, 57]. Наиболее хорошо изученным препаратом в этом отношении является клозапин [48, 53, 55, 57–60].

Монотерапия клозапином приводит к вегетативной нейротипии, которая проявляется в виде тахикардии, редукции общей ВСР, снижения парасимпатических и повышения симпатических модуляций сердечного ритма [57]. Эти эффекты дозозависимы [25, 57].

Другие антипсихотики с М-холинолитическими свойствами оказывают сходное влияние на показатели ВСР, но оно выражено значительно слабее. На фоне монотерапии клозапином пациенты получают более низкие баллы при выполнении Висконсинского теста сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test), чем при лечении другими антипсихотиками с М-холинолитическими свойствами, и у них сильнее выражена редукция парасимпатических модуляций сердечного ритма [53]. Это объясняется более сильным аффинитетом клозапина как к центральным, так и к периферическим холинорецепторам.

При назначении галоперидола и оланзапина значимо реже отмечаются снижение общей ВСР, повышение средней ЧСС и уменьшение индекса LF/HF [59]. Монотерапия зуклопентиксомом в меньшей степени усугубляет редукцию общей ВСР, нежели назначение галоперидола и, в особенности, комбинации галоперидола с клозапином [55]. Эти различия связывают не только с более высоким аффинитетом клозапина к холинорецепторам, но и с его выраженным α_1 -адренолитическим действием [57].

Интересны попытки изучения воздействия многолетних курсов антихолинергических антипсихотиков на вегетативную кардиальную регуляцию. Н. Cohen и соавт. [60] показали, что спустя 2 года терапии клозапином его замена на оланзапин привела к улучшению параметров ЭКГ и ВСР. Y.C. Wang и соавт. проанализировали динамику ВСР у больных параноидной шизофренией, которые были переведены с антипсихотиков

первого поколения на амисульприд или оланзапин [61]. Улучшение парасимпатической активности отмечалось в обеих группах, в особенности при переводе на амисульприд.

Антипсихотики без выраженных холинолитических свойств могут вообще не оказывать значительного влияния на ВСР. Так, на фоне терапии сертиндолем [58] и рисперидоном [42, 51, 58] не наблюдалась выраженная редукция вагусных влияний на ритм сердца. Более того, в работе J.S. Chang и соавт. [12] на примере рисперидона доказано, что эффективная терапия антипсихотиками, не имеющими холинолитического действия, приводит к улучшению ВСР за счет редукции тяжести психотической симптоматики.

Антипсихотики с α_1 -адренолитическими свойствами также влияют на вегетативную кардиальную регуляцию. На фоне монотерапии кветиапином отмечалось значимое снижение показателей симпатoadренальных барорефлекторных влияний (LF) и общей ВСР (TP) [62] по сравнению с таковыми при лечении арипипразолом или рисперидоном. Этот эффект можно связать с выраженным антагонизмом кветиапина к α_1 -адренорецепторам, находящимся в основном в стенках сосудов, и компенсаторным влиянием на сердечный ритм.

Изучение воздействия антипсихотиков на показатели ВСР требует накопления и систематизации научных данных. Сложности интерпретации результатов таких работ обусловлены разнообразным и многокомпонентным профилем рецепторной активности разных антипсихотиков, а также опосредованным воздействием антипсихотиков на ВСР через прибавку массы, удлинение интервала QT.

При лечении психотических форм РШС монотерапия антипсихотиком используется редко, на показатели ВСР влияют и другие препараты, входящие в состав терапевтических схем (бензодиазепины, корректоры, β -блокаторы). Имеют значение трудности регистрации ВСР у психотических больных. Мешает сильная некомплайентность, а также частая смена терапевтических схем. Фармакогенная динамика ВСР у респондеров и нонреспондеров практически не изучена.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ/ОЖИРЕНИЕ

Взаимосвязь между ВСР и метаболическим синдромом в общей популяции показана во многих исследованиях [63]. Параметры временного (SDNN) и частотного (TP) анализа общей ВСР снижаются при СД [30] и ожирении [64]. Среди пациентов, страдающих РШС, распространенность метаболического синдрома очень высока [65]. Особое внимание исследователей привлекают метаболические эффекты атипичных антипсихотиков [66].

Работ по изучению связи ВСР с метаболическим синдромом при шизофрении не так много [63, 67, 68]. В крупномасштабном исследовании К. Lee и соавт. обнаружено, что показатель общей ВСР SDNN был выше в группе пациентов без метаболического синдрома [63]. Вместе с тем не удалось выявить закономерные взаимосвязи между метаболическим синдромом и изменениями ВСР-показателей симпатической (LF) и парасимпатической активности (HF). Пациенты принимали разные антипсихотики, что мешало оценить вклад собственно метаболического синдрома в вегетативную кардиальную дизрегуляцию [63].

Регулярные физические аэробные нагрузки могут положительно влиять на ВСР пациентов, страдающих шизофренией и имеющих лишний вес [68]. Однако после прекращения тренировок позитивные изменения ВСР у пациентов нивелируются значительно быстрее, чем у здоровых людей (через 1 и 6 месяцев соответственно).

Все больные проходили лечение (антипсихотиками, бензодиазепинами, антихолинергическими средствами, вальпроатами, литием, β -блокаторами), что могло повлиять на устойчивость изменений ВСП. После окончания тренинга здоровые испытуемые продолжали выполнение упражнений самостоятельно, а у пациентов не хватало на это самомотивации в связи с негативной симптоматикой.

СТРАТИФИКАЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКОВ

Согласно исследованиям, проведенным в области кардиологии, чем ниже показатели общей ВСП, БРЧ и вагусного тонуса, тем выше риск развития острого инфаркта миокарда и фатальных аритмий [8]. Указанные нарушения выявляются при РШС даже у пациентов с первым психотическим эпизодом, ранее не получавших медикаментозное лечение [26, 47], а также у здоровых родственников первой степени родства [14, 40]. Они могут возникать или усиливаться под влиянием терапии антипсихотиками [57–60].

Применение ВСП для стратификации кардиоваскулярных рисков при шизофрении пока находится в стадии разработки. Требуется проведение лонгитудинальных многолетних исследований с привлечением кардиологов и психиатров, что затруднительно с данным контингентом больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kraepelin E. *Psychiatry: a textbook for students and physicians*. Canton, MA: Watson Publishing International; 1899/1990.
- Hattori S., Suda A., Kishida I., Miyauchi M. et al. Association between dysfunction of autonomic nervous system activity and mortality in schizophrenia. *Compr. Psychiatry*. 2018; 86: 119–22. DOI: 10.1016/j.comppsy.2018.08.002
- Hennekens C.H., Hennekens A.R., Hollar D., Casey D.E. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 2005; 150(6): 1115–21. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.007
- Loas G., Azi A., Noisette C., Yon V. Mortality among chronic schizophrenic patients: a prospective 14-year follow-up study of 150 schizophrenic patients. *Encephale*. 2008; 34(1): 54–60. DOI: 10.1016/j.encep.2007.07.005
- Ringel P.A., Engh J.A., Birkenaes A.B., Dieset I. et al. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease — non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front. Psychiatry*. 2014; 5: 137. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00137
- Manu P., Kane J.M., Correll C.U. Sudden deaths in psychiatric patients. *J. Clin. Psychiatry*. 2011; 72(7): 936–41. DOI: 10.4088/JCP.10m06244gry
- Beary M., Hodgson R., Wildgust H.J. A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications. *J. Psychopharmacol.* 2012; 26(5 suppl.): 52–61. DOI: 10.1177/0269881112440512
- Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии*. 2009; 6(4): 21–32. [Bokeria L.A., Bokeria O.L., Volkovskaya I.V. Heart rate variability: measurement methods, interpretation, clinical use. *Annals of Arrhythmology*. 2009; 6(4): 21–32. (in Russian)]
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043–65.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации. *Ижевск: изд-во Удмуртского ун-та*; 2003: 201–55. [Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V., Gavrilushkin A.P. et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems: guidelines. *Izhevsk: Publishing House of Udmurt University*; 2003: 201–55. (in Russian)]


ВСП-показатели вагусной активности предлагают использовать в качестве потенциальных биомаркеров для раннего (до появления клинических симптомов) выявления кардиоваскулярных побочных эффектов антихолинергических антипсихотиков [59]. Однако на ВСП воздействует множество различных факторов, и определить степень влияния конкретного препарата не всегда возможно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патогенеза вегетативной дисрегуляции сердечного ритма при расстройствах шизофренического спектра является актуальным направлением научных исследований. Редукция общей вариабельности сердечного ритма (ВСП), барорефлекторной чувствительности и вагусной активности выявляется даже у тех пациентов, которые не получали лечение, а также у здоровых родственников больных первой степени родства. Антипсихотики с М-холинолитическими и/или α_1 -адреноблокирующими свойствами могут усугублять эти отклонения. Доказана роль нарушений ВСП в повышении риска развития кардиоваскулярных расстройств и летального исхода при шизофрении. В то же время остается целый ряд неизученных вопросов, решение которых позволило бы оптимизировать диагностические и терапевтические стратегии помощи пациентам.

- Liu Y., Huang Y., Zhou J., Li G. et al. Altered heart rate variability in patients with schizophrenia during an autonomic nervous test. *Front. Psychiatry*. 2021; 30(12): 626991. DOI: 10.3389/fpsy.2021.626991
- Chang J.S., Yoo C.S., Yi S.H., Hong K.H. et al. Differential pattern of heart rate variability in patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2009; 33(6): 991–5. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.05.004
- Mujica-Parodi L.R., Yeragani V., Malaspina D. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2005; 51(1): 10–15. DOI: 10.1159/000082850
- Clamor A., Lincoln T.M., Thayer J.F., Koenig J. Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. *Br. J. Psychiatry*. 2016; 208(1): 9–16. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.160762
- Montaquila J.M., Trachik B.J., Bedwell J.S. Heart rate variability and vagal tone in schizophrenia: a review. *J. Psychiatr. Res.* 2015; 69: 57–66. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.07.025
- Bär K.-J., Wermich K., Boettger S., Cordes J. et al. Relationship between cardiovagal modulation and psychotic state in patients with paranoid schizophrenia. *Psych. Res.* 2008; 157(1–3): 255–7. DOI: 10.1016/j.psychres.2007.04.021
- Boettger S., Hoyer D., Falkenhahn K., Kaatz M. et al. Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117(12): 2715–22. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.08.009
- Birkhofer A., Geissendoerfer J., Alger P., Mueller A. et al. The deceleration capacity — a new measure of heart rate variability evaluated in patients with schizophrenia and antipsychotic treatment. *Eur. J. Psychiatry*. 2013; 28(2): 81–6. DOI: 10.1159/000452770
- Thayer J.F., Lane R.D. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J. Affect. Disord.* 2000; 61(3): 201–16. DOI: 10.1016/S0165-0327(00)00338-4
- Akar S.A., Kara S., Latifoğlu F., Bilgiç V. Analysis of heart rate variability during auditory stimulation periods in patients with schizophrenia. *J. Clin. Monit. Comput.* 2015; 29(1): 153–62. DOI: 10.1007/s10877-014-9580-8
- Bär K.-J., Letzsch A., Jochum T., Wagner G. et al. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2005; 39(5): 519–27. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2004.12.007
- Fujibayashi M., Matsumoto T., Kishida I., Kimura T. et al. Autonomic nervous system activity and psychiatric severity in

- schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 63(4): 538–45. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2009.01983.x
23. Ieda M., Miyaoka T., Wake R., Liaury K. et al. Evaluation of autonomic nervous system by salivary alpha-amylase level and heart rate variability in patients with schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014; 264(1): 83–7. DOI: 10.1007/s00406-013-0411-6
 24. Moon E., Lee S.H., Kim D.H., Hwang B. Comparative study of heart rate variability in patients with schizophrenia, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder, or major depressive disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2013; 11(3): 137–43. DOI: 10.9758/cpn.2013.11.3.137
 25. Iwamoto Y., Kawanishi C., Kishida I., Furuno T. et al. Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2012; 12: 199. DOI: 10.1186/1471-244X-12-199
 26. Schulz S., Bolz M., Bär K.-J., Voss A. Central and autonomic nervous system coupling in schizophrenia. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2016; 374(2067): 20150178. DOI: 10.1098/rsta.2015.0178
 27. Guccione C., Di Scalea G.L., Ambrosecchia M., Terrone G. et al. Early signs of schizophrenia and autonomic nervous system dysregulation: a literature review. *Clin. Neuropsychiatry.* 2019; 16(2): 86–97.
 28. Bär K.-J. Cardiac autonomic dysfunction in patients with schizophrenia and their healthy relatives — a small review. *Front. Neurol.* 2015; 6: 139. DOI: 10.3389/fneur.2015.00139
 29. Bär K.-J., Boettger M.K., Berger S., Baier V. et al. Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102(3): 1051–6. DOI: 10.1152/jappphysiol.00811.2006
 30. Kudat H., Akkaya V., Sozen A.B., Salman S. et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J. Int. Med. Res.* 2006; 34(3): 291–6. DOI: 10.1177/147323000603400308
 31. Haigh S.M., Walford T.P., Brosseau P. Heart rate variability in schizophrenia and autism. *Front. Psychiatry.* 2021; 12: 760396. DOI: 10.3389/fpsy.2021.760396
 32. Bengtsson J., Olsson E., Igelström H., Persson J. et al. Ambulatory heart rate variability in schizophrenia or depression: impact of anticholinergic burden and other factors. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2021; 41(2): 121–8. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001356
 33. Антипова О.С. Проблемы и перспективы изучения вегетативной регуляции при депрессиях. *Доктор.Ру.* 2019; 6(161): 42–6. [Antipova O.S. Challenges and prospects for research on autonomic regulation in depression. *Doctor.Ru* 2019; 6(161): 42–6. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-42-46
 34. Beauchaine T.P., Thayer J.F. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *Int. J. Psychophysiol.* 2015; 98(2 Pt 2): 338–50. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2015.08.004
 35. Davydov D.M., Shapiro D., Cook I.A., Goldstein I. Baroreflex mechanisms in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007; 31(1): 164–77. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.08.015
 36. Holzman J.B., Bridgett D.J. Heart rate variability indices as biomarkers of top-down self-regulatory mechanisms: a meta-analytic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74 (PtA): 233–55. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.032
 37. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., Mortara A. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998; 351(9101): 478–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)11144-8
 38. La Rovere M.T., Pinna G.D., Hohnloser S.H., Marcus F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation.* 2001; 103(16): 2072–7. DOI: 10.1161/01.cir.103.16.2072
 39. Thayer J.F., Ahs F., Fredrikson M., Sollers J.J. 3rd et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36(2): 747–56. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009
 40. Bär K.-J., Berger S., Metzner M., Boettger M.K. et al. Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2009; 36(5): 1050–8. DOI: 10.1093/schbul/sbp024
 41. Valkonen-Korhonen M., Tarvainen M.P., Ranta-Aho P., Karjalainen P.A. et al. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology.* 2003; 40(5): 716–26. DOI: 10.1111/1469-8986.00072
 42. Hempel R.J., Tulen J.H., van Beveren N.J., van Steenis H.G. et al. Physiological responsivity to emotional pictures in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2005; 39(5): 509–18. DOI: 10.1016/j.jpsycho.2004.11.004
 43. Castro M.N., Vigo D.E., Weidema H., Fahrer R.D. et al. Heart rate variability response to mental arithmetic stress in patients with schizophrenia. Autonomic response to stress in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2008; 99(1–3): 294–303. DOI: 10.1016/j.schres.2007.08.025
 44. Reed A.C., Lee J., Green M.F., Hamilton H.K. et al. Associations between physiological responses to social-evaluative stress and daily functioning in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2020; 218: 233–9. DOI: 10.1016/j.schres.2019.12.040
 45. Khandoker A.H., Fujibayashi M., Moritani T., Palaniswami M. Assessing sympatho-vagal balance in schizophrenia through tone-entropy analysis. *Comp. Cardiol.* 2010; 37: 69–72.
 46. Benjamin B.R., Valstad M., Elvsåshagen T., Jönsson E.G. et al. Heart rate variability is associated with disease severity in psychosis spectrum disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2021; 111: 110108. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110108
 47. Chang H.A., Chang C.C., Tzeng N.S., Kuo T.B. et al. Cardiac autonomic dysregulation in acute schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.* 2013; 25(3): 155–64. DOI: 10.1111/acn.12014
 48. Kim J.-H., Ann J.-H., Lee J. Relationship between heart rate variability and the severity of psychotic symptoms in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.* 2011; 23(4): 161–6. DOI: 10.1111/j.1601-5215.2011.00549.x
 49. Huang W.C., Liu W.S., Chen T.T., Chen W.H. et al. Parasympathetic activity as a potential biomarker of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Asia Pac. Psychiatry.* 2020; 12(3): e12392. DOI: 10.1111/appy.12392
 50. Peupelmann J., Boettger M.K., Ruhland C., Berger S. et al. Cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in acute schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2009; 112(1–3): 153–7. DOI: 10.1016/j.schres.2009.03.042
 51. Henry B.L., Minassian A., Paulus M.P., Geyer M.A. et al. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2010; 44(3): 168–76. DOI: 10.1016/j.jpsycho.2009.07.011
 52. Quintana D., Westlye L., Kaufmann T., Rustan O. et al. Reduced heart rate variability in schizophrenia and bipolar disorder compared to healthy controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 2015; 133(1): 44–52. DOI: 10.1111/acps.12498
 53. Mathewson K.J., Jetha M.K., Goldberg J.O., Schmidt L.A. Autonomic regulation predicts performance on Wisconsin Card Sorting Test (WCST) in adults with schizophrenia. *Biol. Psychol.* 2012; 91(3): 389–99. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2012.09.002
 54. Kimhy D., Wall M.M., Hansen M.C., Vakhruшева J. et al. Autonomic regulation and auditory hallucinations in individuals with schizophrenia: an experience sampling study. *Schizophr. Bull.* 2017; 43(4): 754–63. DOI: 10.1093/schbul/sbw219
 55. Резников М.К., Ширяев О.Ю., Житкова С.Н. Взаимосвязь психофармакотерапии и variability сердечного ритма больных шизофренией. *Журнал научных статей. Здоровье и образование в XXI веке. Материалы VIII Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации».* 2007; 9(2): 165. [Reznikov M.K., Shiryayev O.Yu., Zhitkova S.N. The relationship of psychopharmacotherapy and heart rate variability in patients with schizophrenia. *Journal of Scientific Articles. Health and Education in the XXI Century. Materials of the VIII International Congress “Health and Education in the 21st Century; Concept of Diseases of Civilization”.* 2007; 9(2): 165. (in Russian)]
 56. Zhang T.H., Tang X.C., Xu L.H., Wei Y.Y. et al. Imbalance model of heart rate variability and pulse wave velocity in psychotic and nonpsychotic disorders. *Schizophr. Bull.* 2022. 48(1): 154–65. DOI: 10.1093/schbul/sbab080
 57. Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M., White R.F. et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: a systematic review. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 203. DOI: 10.3389/fnins.2018.00203

58. Agelink M.W., Majewski T., Wurthmann C., Lukas K. et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21(1): 8–13. DOI: 10.1097/00004714-200102000-00003
59. Penttilä J., Kuusela T., Scheinin H. Analysis of rapid heart rate variability in the assessment of anticholinergic drug effects in humans. *Eur. J. Clin. Pharm.* 2005; 61(8): 559–65. DOI: 10.1007/s00228-005-0953-2
60. Cohen H., Loewenthal U., Matar M., Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine: heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br. J. Psychiatry.* 2001; 179: 167–71. DOI: 10.1192/bjp.179.2.167
61. Wang Y.C., Yang C.C., Bai Y.M., Kuo T.B. Heart rate variability in schizophrenic patients switched from typical antipsychotic agents to amisulpride and olanzapine. 3-month follow-up. *Neuropsychobiology.* 2008; 57(4): 200–5. DOI: 10.1159/000149818
62. Hattori S., Kishida I., Suda A., Miyauchi M. et al. Effects of four atypical antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2018; 193: 134–8. DOI: 10.1016/j.schres.2017.07.004
63. Lee K., Park J., Choi J., Park C.G. Heart rate variability and metabolic syndrome in hospitalized patients with schizophrenia. *J. Korean Acad. Nurs.* 2011; 41(6): 788–94. DOI: 10.4040/jkan.2011.41.6.788
64. Kim J.A., Park Y.G., Cho K.H., Hong M.H. et al. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. *J. Am. Board Fam. Med.* 2005; 18(2): 97–103. DOI: 10.3122/jobfm.18.2.97
65. McEvoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C., Nasrallah H.A. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.* 2005; 80(1): 19–32. DOI: 10.1016/j.schres.2005.07.014
66. Meyer J.M., Nasrallah H.A., McEvoy J.P., Goff D.C. et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr. Res.* 2005; 80(1): 9–18. DOI: 10.1016/j.schres.2005.07.015
67. Stogios N., Gdanski A., Gerretsen P., Chintoh A.F. et al. Autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia: impact on cognitive and metabolic health. *NPJ Schizophr.* 2021; 7(1): 22. DOI: 10.1038/s41537-021-00151-6
68. Hsu C.C., Liang C.S., Tai Y.M., Cheng S.L. Incongruent changes in heart rate variability and body weight after discontinuing aerobic exercise in patients with schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol.* 2016; 109: 132–7. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2016.08.011 

Поступила / Received: 29.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 24.05.2022

Об авторах / About the authors

Антипова Ольга Сергеевна / Antipova, O.S. — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 6133-1330. E-mail: olgaant77@gmail.com

Резников Максим Константинович / Reznikov, M.K. — к. м. н., врач-психиатр ООО «Детский Доктор Плюс». 394068, Россия, г. Воронеж, ул. Беговая, д. 2/3. eLIBRARY.RU SPIN: 6747-4655. <https://orcid.org/0000-0002-2419-2401>. E-mail: maxim@reznikov.pro

Эффективность программы дестигматизации при соматизированных расстройствах

Ю.В. Богушевская, **А.В. Погосов**

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение роли психообразовательной программы в преодолении самостигматизации у больных соматизированными расстройствами.

Дизайн: обсервационное эмпирическое сравнительное клиническое исследование при использовании плана для двух рандомизированных групп с предварительным и итоговым обследованием.

Материалы и методы. В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 20 до 45 лет, впервые госпитализированные с диагнозом «соматизированное расстройство». В основную группу вошли 60 больных, которым наряду с психофармакологическим лечением проводили психообразовательную программу. Контрольную группу составили 60 больных, получавших только медикаментозную терапию. Состояние пациентов оценивали с применением клинико-психологических и психодиагностических методов.

Результаты. По окончании лечения выраженность самостигматизации и уровень знаний о психической болезни в группах исследования различались на высоком уровне статистической значимости ($p < 0,001$), а показатели шкалы соматизации — на достоверном уровне ($p < 0,05$).

Заключение. Психообразовательная программа способствует преодолению «избегающего врача-психиатра поведения» и тем самым снижает риск хронизации заболевания, содействует предотвращению необратимых изменений личности.

Ключевые слова: психообразование, программа дестигматизации, соматизированные расстройства, выраженность самостигматизации, уровень знаний о психической болезни.

Вклад авторов: Богушевская Ю.В. — выбор направления работы, составление плана, проведение исследования, оценка и обобщение полученных результатов, написание текста, утверждение рукописи для публикации; **Погосов А.В.** — научное руководство исследованием.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Богушевская Ю.В., **Погосов А.В.** Эффективность программы дестигматизации при соматизированных расстройствах. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 79–84. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-79-84

Efficiency of the De-stigmatization Program in Somatoform Disorders

Yu.V. Bogushevskaya, **A.V. Pogosov**

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 K. Marx Str., Kursk, Russian Federation 305004

ABSTRACT

Study Objective: To study the role of the psychoeducational program in coping with self-stigmatization in patients with somatoform disorders.

Study Design: Observational empirical comparative clinical trial with two randomized groups with provisional and final examination.

Materials and Methods. The study enrolled patients aged 20 to 45 years old who were hospitalised for a somatoform disorder for the first time. The study group comprised 60 patients, who attended a psychoeducational program in addition to psychopharmacological treatment. Controls were 60 patients treated only with medications.

Patients' status was evaluated using clinical, psychological and psychognostic methods.

Study Results. After completion of the therapy, the difference in the degree of self-stigmatization and the level of knowledge about the mental disorder in the groups was statistically significant ($p < 0.001$). When groups were compared on a somatization scale, a statistically significant trend towards differences was noticed ($0.05 \leq p < 0.1$).

Conclusion. The psychoeducational program facilitates coping with 'avoiding the psychiatrist' behaviour, thus reducing the risk of disease chronization and helping prevent irreversible personality changes.

Keywords: psychoeducation, de-stigmatization program, somatoform disorders, degree of self-stigmatization, level of knowledge about the mental disorder.

Contributions: Bogushevskaya, Yu.V. — selection of the topic of the paper, development of a plan, study, results evaluation and generalization, text of the article, approval of the manuscript for publication; **Pogosov, A.V.** — academic advising of the study.

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

For citation: Bogushevskaya Yu.V., **Pogosov A.V.** Efficiency of the De-stigmatization Program in Somatoform Disorders. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 79–84. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-79-84

ВВЕДЕНИЕ

Изучение процесса самостигматизации у больных психическими расстройствами в последние годы приобретает все

большую актуальность. Из всех страдающих психическими заболеваниями самостигматизации наиболее подвержены лица с пограничными психическими расстройствами. Стигма

✉ Богушевская Юлия Владимировна / Bogushevskaya, Yu.V. — E-mail: yuliyabogushevskaya@yandex.ru



является сложным и многогранным феноменом, который определяется отношением общества к психическим заболеваниям. Имеющиеся стереотипы приводят к навешиванию ярлыков на пациентов, при этом в качестве ответной реакции у последних происходит внутренняя стигматизация как процесс переживания новой для себя роли психически больного. Эта роль заставляет испытывать ограничения в сферах психологического и социального функционирования [1, 2].

Самостигматизации в особенности подвержены больные расстройствами невротического спектра, которые, в отличие от лиц, страдающих расстройствами психотического уровня, сохраняют критическое отношение к своему состоянию [3]. Опасаясь потери социального статуса, такие больные зачастую скрывают факт обращения к психиатру или же избегают визита к нему на протяжении длительного времени [4]. Таким образом, самостигматизация начинает ассоциироваться с дискриминацией, которая ведет к нарушению адаптации больных в социальной среде, препятствуя взаимодействию с врачом. «Избегающее врача-психиатра поведение» повышает риск хронизации заболевания и развития необратимых изменений личности.

Ранее проведенные исследования показали, что своевременному обращению больных соматизированными расстройствами за специализированной помощью препятствуют социально-демографические, информационные, клинические, организационные факторы [3, 5]. Следовательно, целесообразен акцент на низком образовательном уровне, использовании недостоверных источников информации и высокой внушаемости, требующих восполнения знаний о болезни, избирательного преподнесения необходимых больному сведений. Преодолению «избегающего врача-психиатра поведения» и формированию у пациента грамотных представлений о его заболевании может способствовать психообразовательная программа, являющаяся новым видом лечебно-реабилитационного вмешательства.

В рамках описанного представляет интерес изучение эффективности применения у больных соматизированными расстройствами программы дестигматизации, направленной на признание больными наличия у себя психического заболевания и осознание необходимости в специализированной психиатрической помощи.

Недостаточная изученность эффективности дестигматизационных программ, ориентированных на изменение негативного образа психически больного в общественном сознании, обусловила необходимость дальнейших исследований в этой области [6–12].

Цель настоящего исследования: изучение роли психообразовательной программы в преодолении самостигматизации у больных соматизированными расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представленное обсервационное эмпирическое сравнительное рандомизированное клиническое исследование выполнено в 2015–2019 гг. на базе психосоматического отделения областной клинической наркологической больницы г. Курска.

Работа проводилась в соответствии с этическим стандартом Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (протокол заседания комитета по этике Курского государственного медицинского университета № 5 от 14.05.2015). Все пациенты получили исчерпывающее разъяснение потенциальных выгод и рисков и подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерием включения было наличие диагноза соматизированного расстройства в соответствии с МКБ-10 (F45.0). Критериями исключения являлись соматические заболевания в стадии обострения, органические заболевания головного мозга, наличие черепно-мозговых травм в анамнезе.

В выборку вошли 120 респондентов — впервые госпитализированных больных соматизированными расстройствами (F45.0) с длительностью заболевания от двух до трех лет. Возраст пациентов составлял от 20 до 45 лет. Больных рандомизировали в две группы: 60 пациентов *основной (экспериментальной) группы* наряду с традиционным психофармакологическим лечением участвовали в психообразовательной программе; 60 больных *контрольной группы* получали только медикаментозную терапию.

Психообразовательная программа для пациентов изучаемой выборки была разработана исходя из их психологических особенностей, выявленных в ходе предварительного тестирования. Программа несла образовательную миссию и была направлена на формирование у больных грамотных представлений о соматизированных расстройствах, обеспечение психосоциальной поддержки в терапевтической среде, преодоление пациентами самостигматизации, повышение их социальной адаптации.

Работа по программе начиналась с формирования групп и знакомства их участников друг с другом. Далее в ходе групповых занятий обсуждались темы, наиболее актуальные для больных соматизированными расстройствами, в целях формирования грамотных представлений об особенностях заболевания и преодоления «избегающего врача-психиатра поведения». На заключительном этапе больным предоставляли информацию о современном состоянии психиатрической помощи.

Состояние пациентов оценивали с помощью клинко-психологических и психодиагностических методов. В числе клинко-психологических методов применяли беседу и сбор психологического анамнеза. Психодиагностическая методика включала в себя опросник по самостигматизации, разработанный сотрудниками отдела организации психиатрической помощи Научного центра психического здоровья (Ястребов В.С., Ениколопов С.Н., Михайлова И.И., 2005) [8], «Карту оценки уровня знаний о психической болезни и эффективности психообразовательной программы» (Сальникова Л.И., Мовина Л.Г., 2002) [9], четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС) при вегетативных психосоматических расстройствах пограничного уровня (исследование показателей по шкале соматизации) [10].

При статистической обработке данных использовали непараметрические статистические критерии, предназначенные для оценки достоверности сдвига в значениях исследуемого признака (Т-критерий Уилкоксона) и выявления межгрупповых различий в уровне исследуемого признака (U-критерий Манна — Уитни). Все расчеты проводили с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия в выраженности самостигматизации до и после лечения с применением психообразовательной программы в экспериментальной группе находились на достоверном уровне статистической значимости ($p < 0,05$) (табл. 1).

Опираясь на полученные данные, можно сделать вывод о том, что в большинстве случаев у больных соматизированными расстройствами с длительностью заболевания от двух

Таблица 1 / Table 1

Различия в выраженности самостигматизации до и после лечения в экспериментальной группе (n = 60)
Differences in the degree of self-stigmatization before and after therapy in the treatment group (n = 60)

Степень выраженности самостигматизации	До лечения		После лечения		P*
	абс.	%	абс.	%	
Низкая	6	10,0	51	85,0	0,0152
Средняя	18	30,0	9	15,0	
Высокая	36	60,0	0	0,0	

* Критерий Уилкоксона.
 * Wilcoxon test.

до трех лет при первичном обследовании наблюдается самостигматизация высокой и средней степени выраженности. Они переживают новую для себя роль психически больного и испытывают ограничения в различных сферах психологического и социального функционирования. Проведенная психообразовательная программа способствовала улучшению результатов (см. табл. 1).

Уровень знаний о психической болезни до и после лечения с применением психообразовательной программы в экспериментальной группе различался на почти абсолютном уровне статистической значимости ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Различия в оценке уровня знаний о психической болезни до и после лечения в экспериментальной группе (n = 60)
Differences in the assessment of the level of knowledge about the mental disorder before and after therapy in the treatment group (n = 60)

Уровень знаний о психической болезни	До лечения		После лечения		P*
	абс.	%	абс.	%	
Низкий	57	95,0	6	10,0	0,0001
Средний	3	5,0	12	20,0	
Высокий	0	0,0	42	70,0	

* Критерий Уилкоксона.
 * Wilcoxon test.

При первичном обследовании практически по всем вопросам анкеты пациенты оценивали свои знания как неудовлетворительные (средняя оценка — от 2,2 до 2,9). Знания о причине заболевания оценены в среднем на 1,2 балла; о проявлениях/симптомах заболевания — на 2,1; о том, как вести себя при обострении болезни, — на 2,4 балла. Низкая информированность больных выявлена в области знаний о методах лечения психического расстройства (средняя оценка — 1,7) и прогнозе заболевания (средняя оценка — 1,9). Аналогичная информированность обнаружена в отношении знаний респондентов о своем текущем психическом состоянии (средняя оценка — 2,1); особенностях динамики заболевания (средняя оценка — 2,2); методах/способах предупреждения или смягчения симптомов обострения (средняя оценка — 1,9); возможном побочном действии лекарственных препаратов (средняя оценка — 1,6); собственной роли в процессе лечения (средняя оценка — 2,1); службах и формах помощи при психических заболеваниях (средняя оценка — 2,8), а также знаний, которые требуются для преодоления трудностей, связанных с социальными аспектами заболевания (средняя оценка — 2,1).

Данные анкетирования позволяют говорить о необходимости разработки психообразовательных программ для пациентов с соматизированными расстройствами. Больные должны располагать знаниями о том, как проявляется психическая болезнь, какие методы ее лечения существуют и где можно своевременно получить специализированную помощь.

Результаты первичной и итоговой оценки состояния пациентов экспериментальной группы по шкале соматизации опросника 4ДДТС, представленные в таблице 3, свидетельствуют о сдвиге в значениях исследуемого признака на достоверном уровне статистической значимости ($p < 0,05$).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что у большинства впервые госпитализированных больных соматизированными расстройствами при первичном обследовании наблюдается выраженное повышение показателей шкалы соматизации. Из ассоциированных с соматизацией жалоб преобладающее значение имели боли в шее, спине, потливость, учащенное сердцебиение и головная боль. Лечение у врача-психиатра и участие в психообразовательной программе способствовали улучшению общего состояния и значительному снижению клинических проявлений соматизации (см. табл. 3).

Как показано в таблице 4, в отличие от экспериментальной группы, выраженность самостигматизации при лечении без применения психообразовательной программы в контрольной группе не изменилась ($p > 0,1$). Полученные данные свидетельствуют об эффективности внедрения в практику программы дестигматизации.

Таблица 3 / Table 3

Различия в показателях шкалы соматизации до и после лечения в экспериментальной группе (n = 60)
Differences in the somatization scale values before and after therapy in the treatment group (n = 60)

Показатели шкалы соматизации	До лечения		После лечения		P*
	абс.	%	абс.	%	
Слабовыраженные клинические проявления	0	0,0	33	55,0	0,0268
Умеренное повышение	21	35,0	27	45,0	
Выраженное повышение	39	65,0	0	0,0	

* Критерий Уилкоксона.
 * Wilcoxon test.

Таблица 4 / Table 4

Различия в выраженности самостигматизации до и после лечения в контрольной группе (n = 60)

Differences in the degree of self-stigmatization before and after therapy in controls (n = 60)

Степень выраженности самостигматизации	До лечения		После лечения		P*
	абс.	%	абс.	%	
Низкая	12	20,0	9	15,0	0,2718
Средняя	15	25,0	24	40,0	
Высокая	33	55,0	27	45,0	

* Критерий Уилкоксона.

* Wilcoxon test.

Уровень знаний о психической болезни после лечения в контрольной группе также не изменился ($p > 0,1$) (табл. 5). Сравнение этих данных со статистически значимыми результатами в экспериментальной группе позволяет сделать вывод об эффективности программы дестигматизации. Участие в программе помогает больным сформировать грамотные представления о своем заболевании и осознать необходимость обращения за специализированной психиатрической помощью.

При сравнении показателей шкалы соматизации опросника 4ДДТС в контрольной группе до и после лечения выяв-

лен сдвиг в значениях исследуемого признака на достоверном уровне статистической значимости ($p < 0,05$) (табл. 6). Значимые результаты опроса по шкале соматизации респондентов контрольной и экспериментальной групп свидетельствуют об улучшении общего состояния пациентов в обеих группах и указывают на важность лечения у врача-психиатра больных соматизированными расстройствами.

Необходимо отметить, что использование опросника 4ДДТС способствует объективизации психических нарушений и привлечению внимания пациента к своему психическому состоянию. Это повышает вероятность того, что в необходимых случаях больной обратится за специализированной помощью к врачу-психиатру или психотерапевту и получит адекватное лечение.

Результаты изучения выраженности самостигматизации, уровня знаний о психической болезни и показателей шкалы соматизации опросника 4ДДТС после лечения в экспериментальной и контрольной группах свидетельствуют о статистически значимых различиях (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен теоретико-методологический анализ процесса самостигматизации и его особенностей у лиц с соматизированными расстройствами. В ходе предварительного тестирования у впервые госпитализированных больных соматизированными расстройствами с длительностью заболевания от двух до трех лет выявлены психологические особенности, на основе которых была разработана программа дестигматизации для данных пациентов с целью снижения выраженности самостигматизации, повышения уровня знаний о психической болезни и улучшения общего состояния респондентов.

В результате исследования получены значимые результаты по всем линиям анализа.

1. Эмпирически подтверждено, что у впервые госпитализированных больных соматизированными расстройствами с длительностью заболевания от двух до трех лет наблюдается высокая выраженность самостигматизации. Работа с пациентами в рамках программы дестигматизации, помимо основного лечения у врача-психиатра, помогла значительно снизить этот показатель.

2. У впервые госпитализированных больных с длительностью заболевания от двух до трех лет выявлен крайне низкий уровень знаний о психических заболеваниях, методах лечения и их собственной роли в лечебно-реабилитационном процессе, а также установлена выраженная потребность в получении дополнительной информации по этим вопросам.

Таблица 5 / Table 5

Различия в оценке уровня знаний о психической болезни до и после лечения в контрольной группе (n = 60)

Differences in the assessment of the level of knowledge about the mental disorder before and after therapy in controls (n = 60)

Уровень знаний о психической болезни	До лечения		После лечения		P*
	абс.	%	абс.	%	
Низкий	51	85,0	42	70,0	0,2862
Средний	9	15,0	18	30,0	
Высокий	0	0,0	0	0,0	

* Критерий Уилкоксона.

* Wilcoxon test.

Таблица 6 / Table 6

Различия в показателях шкалы соматизации до и после лечения в контрольной группе (n = 60)

Differences in the somatization scale values before and after therapy in controls (n = 60)

Показатели шкалы соматизации	До лечения		После лечения		P*
	абс.	%	абс.	%	
Слабовыраженные клинические проявления	0	0,0	27	45,0	0,0268
Умеренное повышение	15	25,0	21	35,0	
Выраженное повышение	45	75,0	12	20,0	

* Критерий Уилкоксона.

* Wilcoxon test.

Различия в выраженности самостигматизации, оценке уровня знаний о психической болезни и показателях шкалы соматизации после лечения в экспериментальной и контрольной группах
Differences in the degree of self-stigmatization, assessment of the level of knowledge about the mental disorder, and somatization scale values after therapy in the treatment group and controls

Исследуемый признак	Градации признака	Основная группа (n = 60)		Группа контроля (n = 60)		P*
		абс.	%	абс.	%	
Выраженность самостигматизации	низкая	51	85,0	9	15,0	0,0008
	средняя	9	15,0	24	40,0	
	высокая	0	0,0	27	45,0	
Уровень знаний о психической болезни	низкий	6	10,0	42	70,0	0,0006
	средний	12	20,0	18	30,0	
	высокий	42	70,0	0	0,0	
Клинические проявления соматизации	слабовыраженные проявления	33	55,0	27	45,0	0,0351
	умеренное повышение	27	45,0	21	35,0	
	выраженное повышение	0	0,0	12	20,0	

* Критерий Манна — Уитни.

* Mann-Whitney test.

После прохождения программы дестигматизации у пациентов превалировал высокий уровень знаний о психической болезни. Полученные данные указывают на необходимость разработки подобного рода программ. Больные должны располагать знаниями о том, как проявляются психические болезни, какие методы их лечения существуют и где можно своевременно получить специализированную помощь.

3. При первичном обследовании у впервые госпитализированных пациентов с длительностью заболевания от двух до трех лет наблюдалось выраженное повышение показателей шкалы соматизации опросника 4ДДТС. Отмечено, что из ассоциированных с соматизацией жалоб преобладающее значение имеют жалобы на боли в шее, спине, потливость, учащенное сердцебиение и головную боль. Лечение у врача-психиатра способствовало улучшению общего состояния и значительному снижению клинических проявлений соматизации у больных обеих групп, притом что программа дестигматизации проводилась в одной из них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Все включенные в исследование пациенты проходили лечение у врача-психиатра, но лишь в экспериментальной группе была применена психообразовательная программа.

Программа привела к снижению выраженности самостигматизации, повышению уровня знаний о психической болезни и снижению клинических проявлений соматизации. Тем самым она обеспечила сформированность грамотных представлений о заболевании, преодоление «избегающего врача-психиатра поведения», а также психическую и социальную адаптацию больных соматизированными расстройствами, что, в свою очередь, повысило мотивацию к лечению, снизило риск хронизации заболевания и способствовало предотвращению необратимых изменений личности.

Делая акцент на полученных данных, следует отметить важность и эффективность проведения программы дестигматизации у впервые госпитализированных больных соматизированными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Бачило Е.В., Исмаилова А.С. Медико-социальные аспекты психического здоровья. Психическое здоровье. 2018; 1: 45–55. [Filippova N.V., Baryl'nik YU.B., Bachilo E.V., Ismailova A.S. Medical and social aspects of mental health. *Mental Health*. 2018; 1: 45–55. (in Russian)].
2. Бозушевская Ю.В., Бакина Ю.А. Особенности типов отношения к болезни у женщин с разной продолжительностью течения соматизированных расстройств. Российский психологический журнал. 2019; 4(16): 22–3. [Bogushevskaya Yu.V., Bakina Yu.A. Features of the types of attitude to the disease in women with different duration of the course of somatized disorders. *Russian Psychological Journal*. 2019; 4(16): 22–3. (in Russian)]. DOI: 10.21702/rpj.2019.4.2
3. Погосов А.В., Бозушевская Ю.В. Клинические, личностно-психологические и социально-демографические факторы, препятствующие обращению больных соматизированными расстройствами за специализированной помощью. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017; 4(97): 22–30. [Pogosov A.V., Bogushevskaya YU.V. Clinical, personality-psychological and socio-demographic factors that prevent patients with somatized disorders from seeking specialized help. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2017; 4(97): 22–30. (in Russian)]. DOI: 10.26617/1810-3111-2017-4(97)-22-30
4. Лутова Н.Б., Сорокин М.Ю., Вид В.Д. Психиатрическая стигма — ее проявления и последствия. Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017; 3: 41–5. [Lutova N.B., Sorokin M.YU., Vid V.D. Psychiatric stigma — its manifestations and consequences. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2017; 3: 41–5. (in Russian)].
5. Погосов А.В., Бозушевская Ю.В. Феномен самостигматизации у больных соматизированными расстройствами (клинические и психологические аспекты). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019; 3(104): 66–79. [Pogosov A.V., Bogushevskaya Yu.V. The phenomenon of self-stigmatization in patients with somatized disorders (clinical and psychological aspects). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019; 3(104): 66–79. (in Russian)]. DOI: 10.26617/1810-3111-2019-3(104)-66-79
6. Ключева Н.В., Никишина В.Б., Недуруева Т.В. Интегративная модель психотерапии посттравматического стрессового расстройства у полицейских. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016; 1: 124–32. [Klyueva N.V., Nikishina V.B., Neduruyeva T.V. Integrative model of psychotherapy for post-traumatic stress disorder in policemen. *Kursk Scientific*

- and Practical Bulletin "Man and His Health". 2016; 1: 124–32. (in Russian)].
7. Максименко С.Д., Максименко К.С., Никишина В.Б., Петраш Е.А. и др. Ассоциативно-диссоциативные механизмы временной перспективы личности при алкогольной зависимости. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2014; 1: 85–91. [Maksimenko S.D., Maksimenko K.S., Nikishina V.B., Petrash E.A. et al. Associative-dissociative mechanisms of personality time perspective in alcohol dependence. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2014; 1: 85–91. (in Russian)].
 8. Ястребов В.С., Ениколопов С.Н., Михайлова И.И. Самостигматизация больных при основных психических заболеваниях. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005; 105(11): 50–4. [Yastrebov V.S., Enikolopov S.N., Mikhailova I.I. Self-stigmatization of patients in main mental disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2005; 105(11): 50–4. (in Russian)].
 9. Сальникова Л.И., Мовина Л.Г. Карта оценки уровня знаний о психической болезни и эффективности психообразовательной программы. В кн.: Гурович И.Я, Шмуклер А.Б., ред. Практикум по психосоциальному лечению и психосоциальной реабилитации психически больных. М.; 2002: 109–11. [Salnikova L.I., Movina L.G. Assessment map of the level of knowledge about mental illness and the effectiveness of the psychoeducational program. In the book: Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., eds. Practicum on psychosocial treatment and psychosocial rehabilitation of mentally ill. М.; 2002: 109–11. (in Russian)].
 10. Смулевич А.Б., Яхно Н.Н., Терлуин Б., Захарова Е.К. и др. Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС) при вегетативных психосоматических расстройствах пограничного уровня. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(11): 67–7. [Smulevich A.B., Yakhno N.N., Terluin B., Zakharova E.K. et al. Four-dimensional questionnaire for assessing distress, depression, anxiety and somatization (4DDTS) in vegetative psychosomatic disorders borderline level. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2014; 114(11): 67–7. (in Russian)].
 11. Васильева А.В., Караваева Т.А., Полторац С.В. Соотношение психотерапии и фармакотерапии. В кн.: Васильева А.В., Караваева Т.А., Незнанов Н.Г., ред. Психотерапия. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 223–34. [Vasilyeva A.V., Karavaeva T.A., Poltorak S.V. Correlation of psychotherapy and pharmacotherapy. In the book: Vasilyeva A.V., Karavaeva T.A., Neznanov N.G. eds. Psychotherapy. Textbook. М.: GEOTAR-Media; 2022: 223–34. (in Russian)].
 12. Dijkstra-Kersten S.M.A., Sitnikova K., van Marwijk H.W.J., Gerrits M.J.G. et al. Somatisation as a risk factor for incident depression and anxiety. J. Psychosom. Res. 2015; 79(6): 614–9. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.07.007 

Поступила / Received: 15.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 09.03.2022

Об авторах / About the authors

Богушевская Юлия Владимировна / Bogushevskaya, Yu.V. — доцент кафедры психиатрии и психосоматики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, к. м. н., доцент. 305004, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2841-4138. <https://orcid.org/0000-0003-4912-4285>. E-mail: yuilyabogushevskaya@yandex.ru

Погосов Альберт Вазгенович / Pogosov, A.V. — д. м. н., профессор. eLIBRARY.RU SPIN: 1084-7988.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	MPT	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АД	— артериальное давление	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОР	— относительный риск
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
в/в	— внутривенно	ОШ	— отношение шансов
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	ПАВ	— психоактивные вещества
ДИ	— доверительный интервал	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	СД	— сахарный диабет
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	ЦНС	— центральная нервная система
ИМТ	— индекс массы тела	ЧМТ	— черепно-мозговая травма
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЧСС	— частота сердечных сокращений
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛЖ	— левый желудочек	ЭЭГ	— электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности		
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра		