

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

DOCTOR.RU NEUROLOGY PSYCHIATRY

Авторы номера

Краснов В.Н.
Шнайдер Н.А.
Макушкина О.А.
Камчатнов П.Р.
Прокопенко С.В.
Садовский М.Г.
Дмитренко Д.В.
Антипенко Е.А.
Бочанова Е.Н.
Насырова Р.Ф.
Бодрова Р.А.
Похабов Д.В.
Абрамов В.Г.
Евзельман М.А.
Крюков В.В.
Абусева Б.А.
Антипова О.С.
Попова Т.Е.
Газенкампф К.А.
Мнацаканян Е.В.
и другие

Юрий Анатольевич Александровский

Интервью с членом-корреспондентом РАН,
профессором, руководителем отдела пограничной
психиатрии Национального медицинского
исследовательского центра психиатрии и наркологии
имени В.П. Сербского Минздрава России
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 6 (161), 2019



При поддержке
Российского
общества
психиатров

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Неврология Психиатрия
№ 6 (161), 2019

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

Индексируется импакт-фактор РИНЦ:
5-летний 2017 — 0,407

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

Научные редакторы
Алифинова В.М., д. м. н., профессор
Богданов Р.Р., д. м. н., доцент
Железнова Е.В., д. м. н.
Ястребцева И.П., д. м. н., доцент

Директор журнала
Антониади Е.Г.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

Шеф-редактор
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

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

Фото
на первой обложке, с. 4, 60 из архива
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции
107078, г. Москва,
ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ — на правах рекламы

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

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

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

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

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

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».
Периодичность: 12 номеров в год.
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 2 000 адр.

На сайте <https://journaldoctor.ru> и в научной
электронной библиотеке eLIBRARY.RU
доступны полные тексты статей.
Каждой статье присваивается DOI

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

№ 6 (161), 2019

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Член-корреспондент РАН Ю.А. Александровский:** «Возникновение психических расстройств тесно связано с социальными проблемами в обществе»

НЕВРОЛОГИЯ

- 6–11 **Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроовой кислоты для терапии эпилепсии**
Бочанова Е.Н., Гусев С.Д., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф.
- 12–17 **Сравнительный анализ обоняния у здоровых людей, лиц с болезнью Паркинсона и с эссенциальным тремором**
Похабов Д.Д., Туник М.Е., Абрамов В.Г., Прокопенко С.В., Похабов Д.В., Садовский М.Г.
- 18–22 **Генетика эссенциального тремора: обзор литературы**
Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Таппахов А.А., Антипина У.Д., Саморцева В.Н., Шнайдер Н.А.
- 23–26 **Течение острого ишемического инсульта у больных, получавших Цитофлавин**
Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А., Осмаева З.Х., Митяева Е.В.
- 27–30 **Локальная хондропротективная терапия в комплексном лечении хронической боли в спине**
Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Седышев Д.В., Козлова Т.Ю., Лапшина О.В.
- 31–35 **Применение биологической обратной связи в реабилитации лиц с травматической болезнью спинного мозга**
Бодрова Р.А., Закамырдина А.Д.

ПСИХИАТРИЯ

- 36–41 **Оценка риска общественно опасного поведения у лиц с психическими расстройствами, не исключающими вменяемость**
Макушкина О.А., Шарабидзе Н.Г., Авдонина С.М., Серебрякова Д.С.
- 42–46 **Проблемы и перспективы изучения вегетативной регуляции при депрессиях**
Антипова О.С.
- 47–52 **Эмоциональная модуляция зрительных ответов мозга при классическом обусловливании у пациентов с рекуррентной и биполярной депрессией**
Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Антипова О.С., Краснов В.Н.
- 53–57 **Корреляция мощности основных ритмов электроэнцефалограммы и коэффициента когерентности с уровнем тревоги и депрессии в юношеском возрасте**
Газенкампф К.А., Дмитренко Д.В., Карнаухов В.Е., Фирсова Д.А.

В спецвыпуске журнала «Доктор.Ру» № 1 (11), 2015 допущена опечатка в фамилии автора статьи

На стр. 6 и стр. 66 вместо «Минимально инвазивные вмешательства в лечении острого холецистита, холедохолитиаза и механической желтухи. Дибиров М.Д., Рыбаков Г.С., Хаконов М.Р., Васильева М.А., Эльдерханов М.М., Магомедалиев А.М.» следует читать: «Минимально инвазивные вмешательства в лечении острого холецистита, холедохолитиаза и механической желтухи. Дибиров М.Д., Рыбаков Г.С., **Хоконов М.Р.**, Васильева М.А., Эльдерханов М.М., Магомедалиев А.М.»

INTERVIEW

- 4–5 **Yu.A. Alexandrovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences:**
"The development of mental disorders is closely linked to problems in society at large"

NEUROLOGY

- 6–11 **A Protocol for Personalized Valproic Acid Therapy for Epilepsy**
E.N. Bochanova, S.D. Gusev, D.V. Dmitrenko, N.A. Schnaider, R.F. Nasyrova
- 12–17 **A Comparative Analysis of Olfactory Function in Healthy People and Patients with Parkinson's Disease or Essential Tremor**
D.D. Pokhabov, M.E. Tunik, V.G. Abramov, S.V. Prokopenko, D.V. Pokhabov, M.G. Sadovsky
- 18–22 **The Genetics of Essential Tremor: Review of the Literature**
T.E. Popova, T.G. Govorova, A.A. Tappakhov, U.D. Antipina, V.N. Samortseva, N.A. Schnaider
- 23–26 **Cytoflavin for Patients with Acute Ischemic Stroke**
P.R. Kamchatnov, B.A. Abusueva, M.A. Evzelman, Z.Kh. Osmaeva, E.V. Mityaeva
- 27–30 **Localized Chondroprotective Therapy as a Part of Comprehensive Treatment for Chronic Back Pain**
E.A. Antipenko, M.N. Erokhina, D.V. Sedyshev, T.Yu. Kozlova, O.V. Lapshina
- 31–35 **Biofeedback in Rehabilitation for People with Traumatic Spinal Cord Injury**
R.A. Bodrova, A.D. Zakamyrdina

PSYCHIATRY

- 36–41 **Assessing the Risk of Socially Dangerous Behavior in People with Mental Disorders, Who May Nonetheless Be Deemed Sane**
O.A. Makushkina, N.G. Sharabidze, S.M. Avdonina, D.S. Serebryakova
- 42–46 **Challenges and Prospects for Research on Autonomic Regulation in Depression**
O.S. Antipova
- 47–52 **Emotional Modulation of Visual Brain Responses during Classical Conditioning in Patients with Recurrent vs. Bipolar Depression**
E.V. Mnatsakanian, V.V. Kryukov, O.S. Antipova, V.N. Krasnov
- 53–57 **Power Correlation of the Main EEG Rhythms and the Coefficient of Coherence with the Level of Adolescent Anxiety and Depression**
K.A. Hassenkamp, D.V. Dmitrenko, V.I. Karnaukhov, D.A. Firsova

Corrigendum:

The text on pages 6 and 66 in Doctor.Ru special issue 1(11), 2015, "Minimally Invasive Interventions for Acute Cholecystitis, Choledocholithiasis and Obstructive Jaundice, M.D. Dibirov, G.S. Rybakov, M.R. Khakonov, M.A. Vasilieva, M.M. Elderkhanov, A.M. Magomedaliev" should read "Minimally Invasive Interventions for Acute Cholecystitis, Choledocholithiasis and Obstructive Jaundice, M.D. Dibirov, G.S. Rybakov, **M.R. Khokonov**, M.A. Vasilieva, M.M. Elderkhanov, A.M. Magomedaliev"

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Neurology Psychiatry
No. 6 (161), 2019

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
5-year impact factor (2017): 0.407

Editor-in-Chief
Doctor.Ru Neurology Psychiatry
V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:
V.M. Alifirova, Professor, Doctor of Medical Sciences
R.R. Bogdanov, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences
E.V. Zheleznova, Doctor of Medical Sciences
I.P. Yastrebtsava, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director
E.G. Antonjadi

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

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

Journal layout and color scheme
E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos
Front cover and page 4, 60: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

Journal Central Office:
23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ This is paid promotional information

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

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

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

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

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

Printed by: Union Print LLC
Frequency: 12 issues a year
Print version circulation: 5,000 copies
Digital distribution: approx. 2,000 addresses

Full texts of our articles are available at <https://journaldoctor.ru> and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Ревакина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Megraud Francis, Prof., France
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Tohru Iton, MD, Prof., Japan

■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Петунина Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва
Вёрткин А.Л., д. м. н., профессор, г. Москва
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва
Илькович М.И., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Фитце И., д. м. н., профессор, Германия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар

■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ ПЕДИАТРИЯ

Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Подчеряева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва
Ревакина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V.N. Krasnov

E.G. Antoniadis, N.A. Gepppe, Yu.A. Karpov, L.V. Luss, A.G. Mal'yavin, I.N. Pasechnik, A.N. Razumov, M.B. Khamoshina, E.I. Shmelev, P.L. Shcherbakov

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Allergology and Dermatology

T.E. Borovik, N.I. Il'ina, N.G. Korotky, R.V. Petrov, V.A. Rev'yakina, L.P. Siz'yakina

Anesthesiology and Critical Care Medicine

V.V. Arkov, R.R. Gubaidullin, A.V. Kochetkov, A.M. Ovechkin, D.N. Protsenko, M.A. Rassulova, E.A. Turova

Gastroenterology

I.G. Bakulin, D.S. Bordin, V.V. Veselov, A.M. Nepochipai, M.F. Osipenko, Yu.G. Starikov,

V.V. Tsukanov, A.A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

Gynecology and Endocrinology

E.N. Andreeva, M.B. Antsiferov, I.I. Dedov, N.A. Petunina, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva, V.N. Serov, L.V. Suturina, I.F. Fatkullin, G.Ye. Chernukha, M.V. Shestakova

Cardiology Internal Medicine

S.N. Avdeev, V.A. Aksyonova, O.I. Boeva, O.L. Bokeria, E.Yu. Vasilieva, A.L. Vyortkin, G.P. Guens, M.M. Il'kovich, A.L. Kalinkin, E.P. Karpova, I.V. Maev, V.I. Mazurov,

A.I. Martynov, I.V. Misnikova, I.E. Stepanyan, I. Fietze, I.E. Chazova, N.E. Tchernehovskaya, M.A. Shkolnikova, L.V. Shulzhenko

Neurology and Psychiatry

E.I. Gusev, M.M. Oдинак, L.G. Turbina, V.K. Shamrey, N.N. Yakhno

Pediatrics

S.V. Belmer, A.V. Gorelov, I.A. Dronov, T.V. Zabolotskiy, L.V. Kozlova, E.G. Kondyurina, I.Ya. Kon', E.F. Lukushkina, A.B. Malakhov, M.R. Ohanian, N.S. Podtchernyaeva, V.A. Rev'yakina, V.M. Studenikin, V.K. Tatochenko, M.Yu. Shcherbakova

«Возникновение психических расстройств тесно связано с социальными проблемами в обществе»

Александровский Юрий Анатольевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела пограничной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России.

Автор более 450 научных публикаций, в том числе трехтомной Истории отечественной психиатрии, 35 монографий и руководств для врачей; под его редакцией изданы Национальное руководство по психиатрии, Энциклопедия психиатрии, первый выпуск «Антологии отечественной медицины».

Награжден орденами Трудового Красного Знамени, Почета и четырьмя медалями. Заслуженный деятель науки Российской Федерации. Лауреат Государственной премии СССР.



— Юрий Анатольевич, Вы известный исследователь в области пограничной психической патологии. Можно Вас попросить очертить круг таких расстройств? И изменяется ли со временем само содержание данного понятия?

— Понятие «пограничные формы психических расстройств», или «пограничные состояния», достаточно часто встречается на страницах научных публикаций. Оно используется для обозначения нерезко выраженных психических непсихотических расстройств. Пограничные состояния — особая группа психопатологических проявлений, имеющих в клиническом выражении характерные начало, динамику и исход, зависящие от формы или вида болезненного процесса. При таких расстройствах отсутствует психотическая симптоматика, характерная для эндогенных психических заболеваний. Их течение может быть разным: ограничиваться кратковременной реакцией, иметь относительно продолжительный или хронический характер.

В клинической практике выделяют различные формы и варианты пограничных психических расстройств, используя нозологическую, синдромальную, симптоматическую оценку, а также проводят анализ течения пограничного состояния, оценку его остроты, динамической взаимосвязи различных клинических проявлений. К погранич-

ным психическим расстройствам относят различные клинические формы и варианты невротических реакций и состояний, неврозы, варианты патологического развития личности, декомпенсации психопатии, а также широкий круг неврозо- и психопатоподобных расстройств при соматических, неврологических и других заболеваниях.

В клинической психиатрии не всегда удается провести четкую границу между нормой и пограничными психическими расстройствами или психозами. При дифференциальной диагностике в этих случаях наиболее верный методический подход — динамическая оценка развития того или иного симптомокомплекса и его связи с личностно-типологическими особенностями больного и другими психическими нарушениями, соматическими и неврологическими расстройствами.

— С чем Вы связываете причины наблюдаемого многими специалистами роста распространенности пограничных состояний?

— Возникновение психических расстройств тесно связано с социальными проблемами в обществе. При этом макросоциальные изменения могут вызывать ряд достаточно специфических нарушений, формирующих пограничные психические расстройства. Например, неврастения как отдельная нозологическая форма была описана

в США в 1929 году во время тяжелого экономического кризиса.

Еще один диагноз, появившийся в 70-х годах прошлого века, — посттравматическое стрессовое расстройство, вызванное прежде всего последствиями участия военнослужащих в боевых действиях. Война часто деформирует психику молодых людей, мешая им приспособиться к мирной жизни.

Среди россиян старшего поколения нередко наблюдаются социальные стрессовые расстройства. Этого диагноза официально не существует, но именно так можно назвать состояние людей, переживших социально-экономические и политические потрясения вследствие распада Советского Союза. Оказавшись в условиях рыночной экономики, они потеряли жизненные ориентиры, перестали понимать, для чего трудились, стали ощущать ненужность обществу и стране. Макросоциальные конфликты на фоне стресса и депрессии послужили причиной возникновения социального стрессового расстройства.

— Расскажите, пожалуйста, подробнее об организации помощи больным с пограничными психическими расстройствами.

— Во многих странах, а в последнее время и у нас значительно сокращается число психиатрических коек в больницах. Немногие психиатрические больницы, например в Москве,

даже не заполнены. Почему? Потому что больные с непсихотическими пограничными психическими расстройствами не нуждаются в большинстве случаев в лечении в психиатрическом стационаре. Нужна амбулаторная дистанционная помощь, и именно ее организация отстает от потребностей и в Москве, и в других городах нашей страны.

Больные с пограничными состояниями адекватны, отдают отчет в своем состоянии. Они ищут медицинской помощи, которая включает психотерапию, применение анксиолитических, успокаивающих препаратов и общесоматическое, в том числе и физиотерапевтическое, лечение. Для того чтобы назначить этим больным дифференцированную терапию, во многих случаях необходимо серьезное обследование, которое невозможно в изолированной психиатрической больнице. Поэтому требуется сближение общепсихиатрической и общей медицинской практики. За рубежом во многих больницах в общемедицинских госпиталях организуют психиатрические отделения — не психосоматические, как у нас, а именно психиатрические, приравненные к другим отделениям в общемедицинском комплексе.

Организовать внутри психиатрической больницы специальное отделение для больных с непсихотическими расстройствами совсем не просто. Как правило, такого рода пациенты в психиатрическую больницу не идут.

Лучшее в нашей стране учреждение для пограничных больных находится в Тюмени, оно организовано на базе закрывшегося санатория, располагавшегося недалеко от психиатрической больницы. Больные с подобными расстройствами как раз и нуждаются в особых, «непсихиатрических», условиях санаторного отделения. Там должны быть небольшие палаты, психотерапевтический климат.

В Москве сегодня ряд психиатрических диспансеров объединяются с территориальными поликлиниками, для того чтобы организовать комплексное и при необходимости непрерывное лечение. Психиатрические кабинеты располагаются на территории общесоматических поликлиник, и психиатры вместе с семейными и участковыми врачами проводят амбулаторное и стационарное обследование и лечение.

Особое место занимают так называемые клиники памяти, в которых при мягких когнитивных расстройствах лица пожилого возраста получают комплекс-

ное диспансерное лечение по специально разработанным лечебно-реабилитационным программам.

— Под Вашей редакцией вышло руководство для практикующих врачей по рациональной фармакотерапии в психиатрической практике. Что принципиально нового появилось в методах лечения психических заболеваний?

— Нужно четко представлять, что прорывные успехи последних десятилетий в психиатрии связаны с психофармакологией. Начиная с середины прошлого столетия появились препараты, которые влияют на отдельные проявления психической деятельности. Широко известен хлорпромазин — одно из первых средств, купирующих острые психозы.

Вслед за ним появилось достаточно много психофармакологических препаратов, которые совершили революцию в психиатрии. Купирование психомоторного возбуждения — первый эффект этих препаратов. Однако они не только симптоматически купировали возбуждение, но и оказывали стойкое терапевтическое действие при основных психических расстройствах, различных тревожных и депрессивных состояниях.

Анксиолитические препараты тофизопам, триоксазин, диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин — первые из группы антиэвротических средств, которые с успехом применяются не только в психиатрической, но и в общей медицинской, в том числе амбулаторной, практике.

Психофармакологические препараты способствовали научному пониманию биологической основы психических расстройств и возможностей регулирования психической деятельности с помощью фармакологических средств.

Сейчас в лечебную практику внедряется немного новых препаратов. Активно развивается многообещающая теория клинической психофармакологии. Будущее терапии психических заболеваний связано с появлением новых, целенаправленно создаваемых лекарственных средств.

— Как должна совершенствоваться современная научная и клиническая психиатрия, чтобы решить основные проблемы своего развития?

— Несмотря на достижения научной и практической психиатрии во второй

половине XX века, основные проблемы ее развития пока решить не удалось. Сегодня по-прежнему недостаточны финансирование, материально-техническое и лечебно-диагностическое обеспечение психиатрической службы. По разным данным, в психиатрической помощи нуждаются до 20% населения, страдающих не только большими психозами и слабоумием, но и пограничными психическими расстройствами, а также наркологическими заболеваниями. При этом структура существующей специализированной помощи противоречит тенденции ее организационного сближения с общей медицинской практикой. Да и существующий стационарный фонд оставляет желать лучшего: более половины корпусов в больницах многих регионов не соответствуют современным требованиям.

Стремление к использованию в психиатрии принципов доказательной медицины дисциплинирует мышление врача, но унифицированные оценки и квалификационные схемы, например МКБ и DSM, диагностические карты, исследовательские шкалы не заменяют внимательного клинического обследования больного. Догматизация клинических оценок при необходимости комплексного представления о болезненном состоянии пациента и его личностных особенностях, как показывает практика, легко может привести к научнообразному упрощению оценок болезненного состояния.

Одним из негативных факторов стало появление большого числа практикующих психологов, не имеющих медицинского образования и не понимающих сути общеклинических и психопатологических процессов. Обращение больных к такому психологу нередко приводит к неграмотному и несвоевременному назначению лечения.

К числу основных задач психиатрической практики относится необходимость расширения социальных служб реабилитации и социализации больных и инвалидов с психическими заболеваниями, а также, что особенно важно, детей с психическими расстройствами. Отсутствие социально-реабилитационной помощи часто становится одной из причин обывательского мнения (стигматизации) о лицах с психическими расстройствами и мешает больным адаптироваться к обычным условиям жизни.

Специально для *Доктор.Ру*
Шемчук И.В.



Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты для терапии эпилепсии

Е.Н. Бочанова¹, С.Д. Гусев¹, Д.В. Дмитренко¹, Н.А. Шнайдер², Р.Ф. Насырова²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: разработка графической визуализации алгоритма фармакотерапии эпилепсии на основе персонализированного подхода к оценке риска развития нежелательных реакций (НР) на препараты вальпроевой кислоты (ВК).

Дизайн: сравнительное рандомизированное исследование.

Материалы и методы. Проведено сравнение частоты и характера НР на препараты ВК при лечении эпилепсии у 263 пациентов (детей и взрослых) в зависимости от носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* и результатов терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) ВК. Блок-схемы алгоритмов построены в программе Microsoft Visio 2013.

Результаты. Отношение шансов развития НР у пациентов с токсической концентрацией ВК в крови составило 5,94, у пациентов группы медленных и сверхмедленных метаболизаторов по носительству полиморфизма *CYP2C9**2 или *CYP2C9**3 — 4,27. При персонализированном подходе к обеспечению безопасности применения препаратов ВК на основании учета носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* и результатов ТЛМ частота НР снизилась с 59,28% до 10,78%. Разработана графическая визуализация алгоритма персонализированного назначения препаратов ВК для терапии эпилепсии.

Заключение. Персонализированный подход к назначению антиконвульсантов позволяет снизить риск развития НР. Графическая визуализация алгоритма фармакотерапии эпилепсии дает возможность наглядно демонстрировать последовательность действий при лечении заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, лечение, нежелательные реакции, фармакогенетика, терапевтический лекарственный мониторинг, алгоритм.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Бочанова Е.Н., Гусев С.Д., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты для терапии эпилепсии // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-6-11



A Protocol for Personalized Valproic Acid Therapy for Epilepsy

E.N. Bochanova¹, S.D. Gusev¹, D.V. Dmitrenko¹, N.A. Schneider², R.F. Nasyrova²

¹ Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Russian Ministry of Health; 3 Bekhterev St., St. Petersburg, Russian Federation 192019

Objective of the Study: To develop a visual representation of a pharmacotherapy protocol for epilepsy, based on a personalized approach to assessing the risk of adverse reactions to valproic acid (VA) preparations.

Study Design: This was a comparative, randomized study.

Materials and Methods: The frequency and nature of adverse reactions to VA preparations used in treating epilepsy were compared in a group of 263 patients (children and adults), to observe how they varied depending on the presence of different polymorphisms of the *CYP2C9* gene and the results of therapeutic drug monitoring (TDM) of VA. Block diagrams were designed in Microsoft Visio 2013.

Study Results: The odds ratio for adverse reactions was 5.94 in a group of patients with toxic blood levels of VA and 4.27 in groups of slow and very slow metabolizers with polymorphisms *CYP2C9**2 or *CYP2C9**3. Implementation of a personalized approach to ensuring safety in patients receiving VA preparations, based on an evaluation of their *CYP2C9* gene polymorphisms and the results of TDM, reduced the frequency of adverse reactions from 59.28% to 10.78%. A visual representation of a protocol for personalized treatment of epilepsy with VA preparations was developed.

Conclusion: A personalized approach to administering anticonvulsants reduces the risk of adverse reactions. A visual representation of the treatment protocol clearly shows the sequence of steps required while treating patients with epilepsy.

Keywords: epilepsy, treatment, adverse reactions, pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring, protocol.

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

For reference: Bochanova E.N., Gusev S.D., Dmitrenko D.V., Schneider N.A., Nasyrova R.F. A Protocol for Personalized Valproic Acid Therapy for Epilepsy. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-6-11

Бочанова Елена Николаевна — д. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования 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: 2572-0525. ORCID: 0000-0003-4371-2342. E-mail: bochanova@list.ru (Окончание на с. 7.)

Вальпроевая кислота (ВК) и ее производные являются эффективными лекарственными средствами первого ряда для лечения различных форм эпилепсии [1]. Частота назначения препаратов ВК в Красноярском крае составляет 60,85%, что статистически значимо ($p < 0,05$) выше этого показателя по другим противосудорожным препаратам (ПЭП) [2, 3]. Повышение эффективности и безопасности лечения эпилепсии препаратами ВК представляет актуальную задачу реальной клинической практики.

Нежелательные реакции (НР), индуцированные приемом препаратов ВК, могут развиваться со стороны различных органов и систем [4]. По данным Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (НЦ УК) Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, наиболее часто наблюдаются НР со стороны желудочно-кишечного тракта и ожирение (у 15,25% и 13,49% пациентов соответственно). НР со стороны ЦНС отмечены суммарно у 15,10% пациентов; такие НР представлены энцефалопатией (5,28%), аггравацией приступов (5,13%), когнитивными нарушениями (3,23%), сонливостью (1,47%), тремором кистей рук (7,48%). НР со стороны психоэмоциональной сферы — раздражительность, агрессия (1,76%) и эмоциональные расстройства, депрессия (1,32%).

Повысить безопасность терапии эпилепсии за счет снижения частоты развития НР ПЭП возможно на основании результатов терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) вальпроатов и учета носительства полиморфизмов гена *CYP2C9*, ассоциированных с изменением скорости метаболизма ВК в печени. Такой подход лежит в основе персонализированного применения препаратов ВК в реальной клинической практике [5, 6].

Достижение запланированного положительного результата лечения требует выполнения определенной хронологической последовательности действий, но словесное описание такой последовательности часто бывает нечетким, имеет смысловую перегруженность и приводит к дефектам оказания специализированной неврологической помощи рассматриваемой категории пациентов. Избежать этого позволяет использование алгоритмов в виде наглядных блок-схем на основе общепризнанных визуальных алгоритмических языков [7, 8].

Цель исследования: разработать алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты пациентам, страдающим эпилепсией, и его графическую визуализацию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ безопасности лечения в случайной выборке из 263 пациентов, страдающих эпилепсией и получающих

ВК в виде монотерапии или в составе комбинированного медикаментозного лечения в дозе не более 1250 мг/сут.

Пациенты составили две группы без статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$). В контрольную группу были включены 96 больных, которым препараты ВК назначались по стандартной схеме без проведения ТЛМ и фармакогенетического тестирования. Все они имели ВК-индуцированные НР, доза ВК корректировалась эмпирически. В основную группу вошли 167 пациентов. Всем участникам этой группы были проведены обследование на носительство однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, ассоциированных с замедлением метаболизма ВК в печени, а также ТЛМ ВК и оценка НР. Основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия НР: в первой подгруппе ($n = 99$; 59,28%) были выявлены НР на фоне приема ВК; во второй ($n = 68$; 40,72%) НР не регистрировались. В обеих подгруппах дозу ВК снижали при развитии НР либо обнаружении токсических концентраций ВК в крови; скорость титрования дозы ВК зависела от носительства ОНП *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9*, результатов ТЛМ ВК.

Блок-схемы алгоритмов построены в программе Microsoft Visio 2013 по ГОСТ 19.701-90 [7].

ТЛМ ВК в крови проводили на базе центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, в лаборатории НИИ медицинских проблем Севера (г. Красноярск). Концентрацию ВК в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Референсные значения этого показателя составляли 50–100 мкг/мл.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования и ЦНИЛ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени исследовали следующие ОНП гена *CYP2C9* на хромосоме 10q24.1–24.3: распространенный полиморфизм (дикий тип) *CYP2C9*1*; минорные ОНП (мутантного типа) *CYP2C9*2* (R144C, с.430 C>T), *CYP2C9*3* (I359L, с.1075 A>C). После этого в зависимости от генотипа уточняли тип метаболизма ВК: *CYP2C9*1/*1* — экстенсивный метаболизатор; *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3* — медленный метаболизатор; *CYP2C9*2/*2*, *CYP2C9*3/*3* и *CYP2C9*2/*3* — сверхмедленный метаболизатор. Тип метаболизма определяет скорость биотрансформации ВК в печени: у экстенсивных метаболизаторов этот показатель находится в пределах нормы, у медленных метаболизаторов он снижен на 25–30%, а у сверхмедленных — на 50% и более.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica v. 6.1 (StatSoft, США). Для сравнения

Гусев Сергей Дмитриевич — к. м. н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4161-6965. E-mail: sgd53@yandex.ru

Дмитренко Диана Викторовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. ORCID: 0000-0003-4639-6365. E-mail: mart2802@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна — д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3799-0099. ORCID: 0000-0003-1874-9434. E-mail: nreginaf77@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279. ORCID: 0000-0002-2840-837X. E-mail: nataliashnyder@gmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 6.)

и оценки выявленных различий использовали непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) с процедурой попарного сравнения (Мараскуило). Различия расценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОШ} = (a/c)/(b/d) = a \times d/b \times c,$$

где:

а — число лиц, находившихся под воздействием изучаемого фактора, у которых развились НР;

б — число лиц, находившихся под воздействием изучаемого фактора, у которых не развились НР;

с — число лиц, не находившихся под воздействием изучаемого фактора, у которых развились НР;

д — число лиц, не находившихся под воздействием изучаемого фактора, у которых не развились НР.

ОШ > 1 свидетельствовало о прямой связи фактора с вероятностью наступления исхода; ОШ < 1 — об обратной связи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что среди 99 пациентов основной группы с ВК-индуцированными НР (подгруппа 1) медленные и сверхмедленные метаболизаторы встречаются статистически значимо чаще, чем экстенсивные (62,63% и 37,37% соответственно; $p < 0,05$), так же как и количество пациентов, имеющих токсические концентрации ВК в крови, больше количества пациентов с концентрациями ВК в рамках терапевтического коридора (64,65% и 35,35%; $p < 0,05$). У больных без НР (подгруппа 2) токсические концентрации ВК в крови регистрировались статистически значимо реже, чем у пациентов с НР (23,53% и 64,65% соответственно; $p < 0,05$). Частота встречаемости медленных и сверхмедленных метаболизаторов во второй подгруппе составила 32,35% против 62,63% в первой подгруппе ($p < 0,05$). Расчет ОШ продемонстрировал, что как наличие токсической концентрации ВК в крови пациента, так и отнесение пациента к группе медленных и сверхмедленных метаболизаторов по носительству *CYP2C9*2* и/или *CYP2C9*3* имеет прямую ассоциативную связь с вероятностью развития НР: ОШ = 5,94 и 4,27 соответственно.

Частота проведения ТЛМ зависела от типа метаболизма: у экстенсивных метаболизаторов (*CYP2C9*1/*1*) ТЛМ ВК проводился 2 раза в год; у медленных метаболизаторов (*CYP2C9*1/*2* или *CYP2C9*1/*3*) — 4 раза в год; у сверхмедленных метаболизаторов (*CYP2C9*2/*2*, *CYP2C9*3/*3*, *CYP2C9*2/*3*) — 6 раз в год. На основании полученных результатов корректировали применение ВК: уменьшали суточную дозу при развитии токсических концентраций, снижали темп ее наращивания у медленных и сверхмедленных метаболизаторов. Подбор доз ВК на основании данных ТЛМ привел к тому, что у экстенсивных метаболизаторов средняя доза ВК составила 1250 ± 105 мг/сут, у медленных метаболизаторов — 900 ± 84 мг/сут, у сверхмедленных — 600 ± 55 мг/сут. В контрольной группе все пациенты получали ВК в среднем в дозе 1250 ± 124 мг/сут.

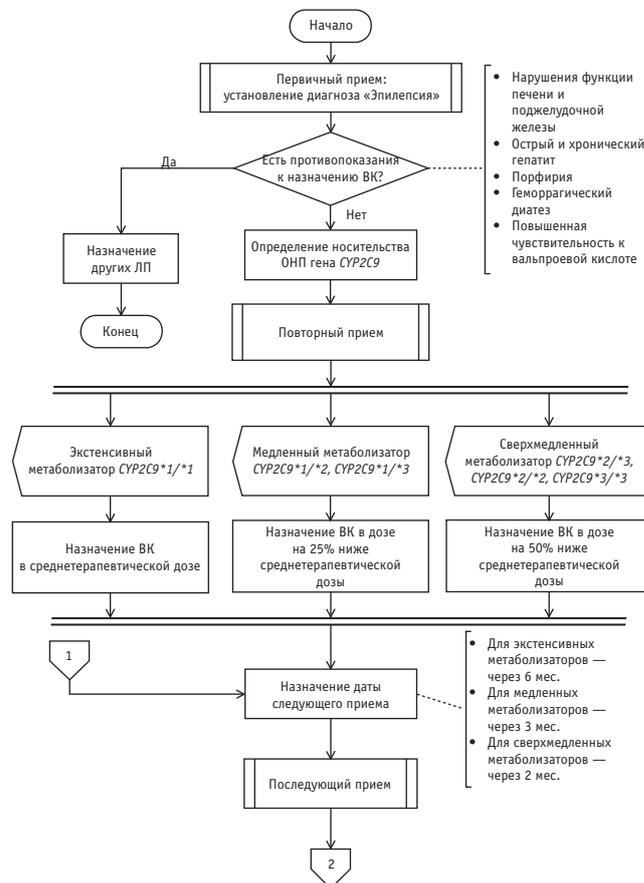
Оценка частоты регистрации НР через 12 месяцев от начала исследования в основной группе (персонализированный подбор дозы) показала, что доля пациентов с НР сократилась с 59,28% (99/167) до 10,78% (18/167). Это статистически значимо ниже ($\chi^2 = 16,78$; $p < 0,05$), чем в контрольной группе, где при эмпирической тактике дозирования ВК доля пациентов с НР снизилась со 100% (96/96) до 37,50% (36/96).

Полученные данные о более высокой безопасности тактики ведения пациентов с эпилепсией с использованием нового подхода, основанного на результатах фармакогенетического тестирования и ТЛМ, явились основанием для разработки в НЦ УК КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого алгоритма персонализированного назначения препаратов ВК. Графическая визуализация этого алгоритма представлена на рисунках 1–4.

Началом работы по алгоритму (см. рис. 1) являются установление диагноза эпилепсии на первичном приеме врача-невролога и исключение противопоказаний для назначения препаратов ВК. К числу противопоказаний относятся, в частности: повышенная чувствительность к вальпроату, дивальпроату, вальпромиду или какому-либо из компонентов вальпроатов; острый и хронический гепатит; тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы; печеночная порфирия; митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена *POLG*, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу; нарушения цикла мочевины; прием мефлохина или препаратов зверобоя продырявленного [9]; применение лекарственных препаратов (ЛП), повышающих ферментативную активность печени или нарушающих всасывание ПЭП в кишечнике.

Рис. 1. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (начало).

Примечание. На рис. 1–4: ВК — вальпроевая кислота; ЛП — лекарственный препарат; НР — нежелательная реакция; ОНП — однонуклеотидный полиморфизм; ПЭП — противозипелитический препарат; УДХК — урсодезоксихолевая кислота



После установления диагноза эпилепсии и принятия решения о назначении ВК всех пациентов обследуют на носительство ОНП *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*.

На повторном приеме проводится интерпретация полученного результата и назначаются препараты ВК, стартовая доза которых зависит от гомо- или гетерозиготного носительства выявленных ОНП гена *CYP2C9*: экстенсивным метаболитозам (генотип *CYP2C9*1/*1*) назначается среднетерапевтическая доза ВК; медленным метаболитозам (гетерозиготные генотипы *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3*) — ВК в дозе на 25% ниже среднетерапевтической; у сверхмедленных метаболитозам (гомозиготные генотипы *CYP2C9*2/*2*, *CYP2C9*3/*3* или компаунд-гетерозиготный генотип *CYP2C9*2/*3*) доза ВК должна быть снижена на 50%. Темп титрования суточной дозы ВК также зависит от выявленных ОНП гена *CYP2C9*: у экстенсивных метаболитозам — 1 раз в 3 дня, у медленных — 1 раз в неделю, у сверхмедленных метаболитозам — 1 раз в 2 недели. Пациентам устанавливается дата следующего (повторного) приема: экстенсивным метаболитозам — через 6 месяцев, медленным — через 3 месяца, а сверхмедленным метаболитозам — через 2 месяца. Все пациенты перед визитом к врачу должны пройти ТЛМ ВК.

Дальнейшая тактика ведения больного зависит от результатов ТЛМ, клинической эффективности и ситуации с НР на фоне лечения препаратами ВК за прошедший период.

Выбор ЛП для коррекции НР ВК основан на том, что одним из патогенетических механизмов их развития

является вальпроат-индуцированное снижение синтеза L-карнитина в митохондриях гепатоцитов. Данное снижение происходит за счет соединения ВК с L-карнитином с образованием вальпроилкарнитина, который свободно выделяется с мочой, и снижением почечной реабсорбции свободного карнитина и ацилкарнитина, что приводит

Рис. 2. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (продолжение)

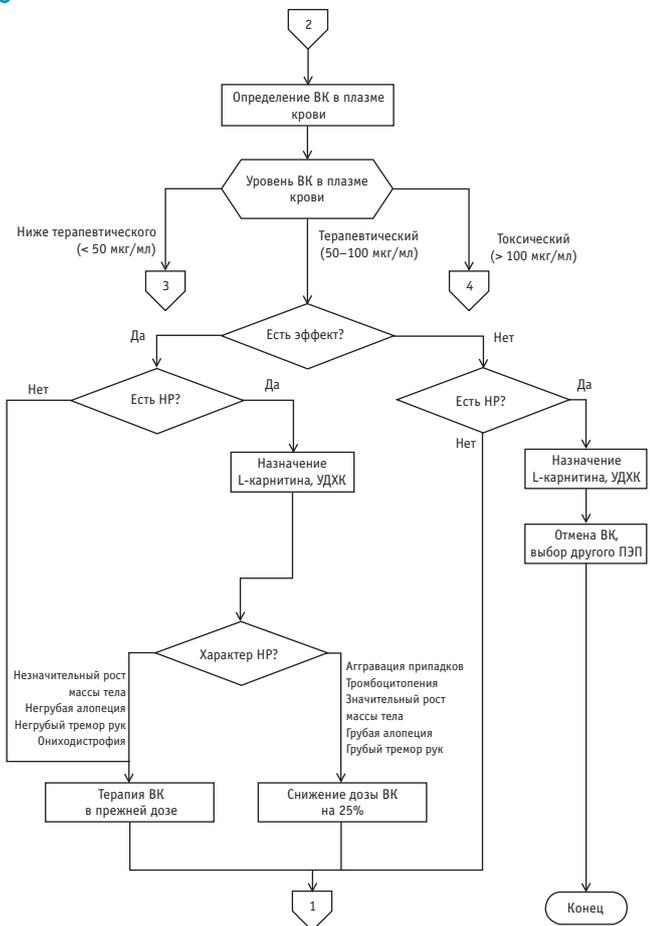
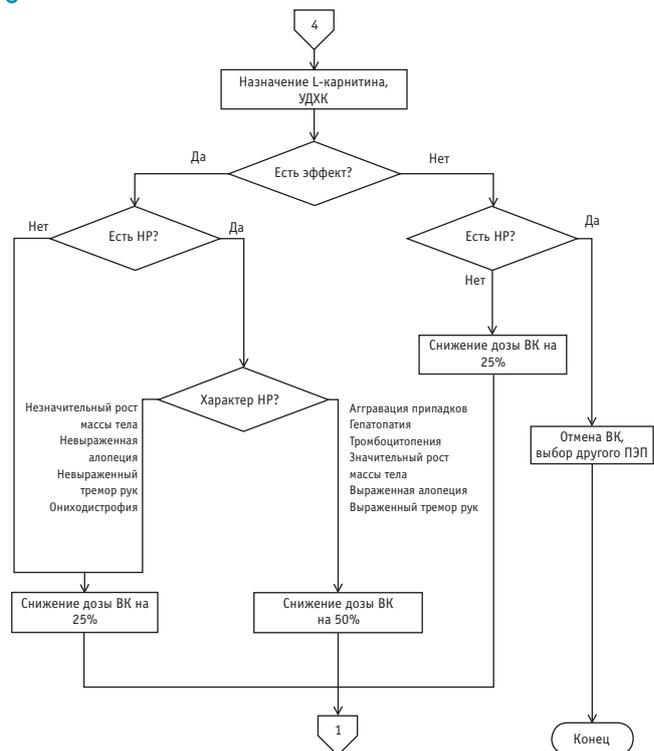


Рис. 3. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (при уровне вальпроевой кислоты в плазме крови < 50 мкг/мл)



Рис. 4. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (при уровне вальпроевой кислоты в плазме крови > 100 мкг/мл)



к дефициту L-карнитина и, как следствие, к развитию гипераммониемии [10]. С другой стороны, известно, что прием препаратов ВК часто приводит к развитию холестаза. При этом проведение курса гепатопротекторной терапии возможно без отмены препаратов ВК [4]. Назначение препаратов L-карнитина и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) позволяет устранить дефицит L-карнитина и обеспечить гепатопротективный эффект.

У пациентов с результатом ТЛМ ВК в пределах терапевтического коридора (50–100 мкг/мл) (см. рис. 2):

- при развитии положительной клинико-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и отсутствии НР применение ВК продолжается в прежней дозе;
- при развитии положительной клинико-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и формировании НР назначаются препараты L-карнитина и УДХК на 1 месяц. У пациентов с такими НР, как аггравация припадков, тромбоцитопения, гепатопатия, выраженные алопеция и тремор рук, значительный рост массы тела, доза ВК снижается на 25%; при таких НР, как ониходистрофия, негрубый тремор рук и негрубая алопеция, незначительный рост массы тела, терапия ВК продолжается в прежней дозе по согласованию с пациентами;
- при отсутствии клинико-электроэнцефалографического эффекта лечения вальпроатами и развитии НР производятся отмена ВК и выбор другого ПЭП. Всем пациентам этой группы назначаются препараты L-карнитина и УДХК на 1 месяц;
- в случае неэффективности лечения ВК и при отсутствии НР по согласованию с пациентами терапия может быть продолжена с повышением дозы ВК на 25% и сохранением темпа титрования дозы в зависимости от индивидуального фармакогенетического профиля пациента.

Пациентам с уровнем ВК ниже терапевтического (< 50 мкг/мл) по результатам ТЛМ проводится оценка комплаентности в части соблюдения режима дозирования и схемы приема ПЭП (см. рис. 3).

В случае отсутствия комплаентности проводится повышение мотивации к приему ПЭП, прием ВК продолжается в прежней дозе.

В случае соблюдения рекомендаций по приему ВК исключается прием ЛП, повышающих ферментативную активность печени или нарушающих всасывание ВК в кишечнике, решается вопрос о дополнительном фармакогенетическом обследовании для исключения профиля «быстрый метаболитор», доза ВК увеличивается на 25% с сохранением

темпа титрования дозы в зависимости от индивидуального фармакогенетического профиля пациента.

Пациентам с токсическим уровнем ВК (> 100 мкг/мл) по результатам ТЛМ назначаются препараты L-карнитина и УДХК на 1 месяц (см. рис. 4).

В случае положительной клинико-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и при отсутствии НР доза ВК снижается на 25%.

В случае положительной клинико-электроэнцефалографической динамики на фоне лечения и при развитии НР терапия ВК корректируется в зависимости от НР: у пациентов с такими НР, как аггравация эпилептических припадков, тромбоцитопения, гепатопатия, выраженные алопеция и тремор рук, значительный рост массы тела, доза ВК снижается на 50%; у пациентов с НР в виде ониходистрофии, негрубого тремора рук и негрубой алопеции, незначительного роста массы тела терапия ВК продолжается в дозе на 25% ниже, чем первоначальная.

При отсутствии клинико-электроэнцефалографического эффекта лечения ВК и развитии НР производятся отмена ВК и выбор другого ПЭП.

Если отсутствует клинико-электроэнцефалографический эффект лечения ВК и не развиваются НР, по согласованию с пациентами терапия ВК может быть продолжена в дозе на 25% ниже, чем первоначальная.

Пациентам назначается дата следующего (повторного) приема: экстенсивным метаболитаторам — через 6 месяцев, медленным — через 3 месяца, а сверхмедленным метаболитаторам — через 2 месяца. Всем пациентам перед визитом к врачу должен быть выполнен ТЛМ ВК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение предложенного алгоритма персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты (ВК) позволит врачам-неврологам, психиатрам, врачам общей практики при подборе стартовой и поддерживающей дозы препаратов ВК учитывать индивидуальный фармакогенетический профиль пациента и тем самым существенно повысить безопасность фармакотерапии эпилепсии. Графическая визуализация алгоритма делает процесс наглядным и удобным в применении.

Утверждение Министерством здравоохранения Российской Федерации в апреле 2018 г. Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, направленной на развитие индивидуальных подходов к пациенту, в том числе до развития у него заболеваний [11], подтверждает необходимость трансляции достижений фармакогенетических исследований в реальную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Meditsina; 2010. 720 s. (in Russian)]
2. Бочанова Е.Н., Журавлев Д.А., Ноздрачев К.Г., Богданов В.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. и др. Организация льготного лекарственного обеспечения больных эпилепсией в Красноярском крае. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 3: 24–31. [Bochanova E.N., Zhuravlev D.A., Nozdrachev K.G., Bogdanov V.V., Shneider N.A., Dmitrenko D.V. i dr. Organizatsiya l'gotnogo lekarstvennogo obespecheniya bol'nykh epilepsiei v Krasnoyarskom krae. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2015; 3: 24–31. (in Russian)]
3. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дмитренко Д.В., Журавлев Д.А., Ноздрачев К.Г. и др. Оценка потребления про-

тивозепилептических препаратов в амбулаторной практике Красноярского края. Фарматека. 2016; 7: 92–5. [Bochanova E.N., Shneider N.A., Zyryanov S.K., Dmitrenko D.V., Zhuravlev D.A., Nozdrachev K.G. i dr. Otsenka potrebleniya protivoepilepticheskikh preparatov v ambulatornoi praktike Krasnoyarskogo kraya. Farmateka. 2016; 7: 92–5. (in Russian)]

4. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат; 2016. 232 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Pobochnye efekty antiepilepticheskoi terapii. M.: Granat; 2016. 232 s. (in Russian)]

5. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Гусев С.Д., Насырова Р.Ф. Персонализированный подход к повышению безопасности фармакотерапии эпилепсии. Доктор.Ру. 2018; 9(153): 13–8. [Bochanova E.N., Shneider N.A., Zyryanov S.K., Gusev S.D., Nasyrova R.F. Personalizirovannyi podkhod k povysheniyu bezopasnosti farmakoterapii epilepsii. Doktor.Ru.

- 2018; 9(153): 13–8. (in Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-13-18
6. Daly A.K., Rettie A.E., Fowler D.M., Miners J.O. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J. Pers. Med.* 2018; 8(1): 1–31. DOI: 10.3390/jpm8010001
 7. ГОСТ 19.701-90 (ИСО 5807-85). Межгосударственный стандарт. Единая система программной документации. Схемы алгоритмов, программ данных и систем. Обозначения условные и правила выполнения. Единая система программной документации. Сб. ГОСТов. М.: Стандартинформ; 2010. 116 с. [GOST 19.701-90 (ISO 5807-85). Mezhhgosudarstvennyi standart. Edinaya sistema programnoi dokumentatsii. Skhemy algoritmov, programm dannykh i sistem. Oboznacheniya uslovnyye i pravila vypolneniya. Edinaya sistema programnoi dokumentatsii. Sb. GOSTov. M.: Standartinform; 2010. 116 s. (in Russian)]
 8. Паронджанов В.Д. Почему врачи убивают и калечат пациентов, или Зачем врачу блок-схемы алгоритмов? М.: ДМК-Пресс; 2017. 340 с. [Parondzhanov V.D. Pochemu vrachi ubivayut i kalechat patsientov, ili Zachem vrachu blok-skhemy algoritmov? M.: DMK-Press; 2017. 340 s. (in Russian)]
 9. Деракин хроно: инструкция по применению, противопоказания. [Derakin khrono: instruktsiya po primeneniyu, protivopokazaniya. (in Russian)] https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1187.htm#protivopokazaniya (дата обращения — 16.01.2019).
 10. Felker D., Lynn A., Wang S., Johnson D.E. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2014; 7(2): 211–8. DOI: 10.1586/17512433.2014.871202
 11. Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины: Приказ Минздрава России от 24.04.2018 № 186. [Ob utverzhdenii Kontseptsii prediktivnoi, preventivnoi i personalizirovannoi meditsiny: Prikaz Minzdrava Rossii ot 24.04.2018 № 186. (in Russian)] <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/> (дата обращения — 17.01.2019). 



Сравнительный анализ обоняния у здоровых людей, лиц с болезнью Паркинсона и с эссенциальным тремором

Д.Д. Похабов^{1,2}, М.Е. Туник¹, В.Г. Абрамов², С.В. Прокопенко^{1,2}, Д.В. Похабов^{1,2}, М.Г. Садовский^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

² ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России», г. Красноярск

³ Институт вычислительного моделирования СО РАН — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН»

Цель исследования: сравнительный анализ результатов тестирования обоняния у здоровых людей, пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и с эссенциальным тремором (ЭТ).

Дизайн: сравнительное когортное исследование.

Материалы и методы. С использованием обонятельного Sniffin' Sticks test протестированы больные БП (n = 45), пациенты с ЭТ (n = 40) и условно здоровые лица (n = 64).

Данные обработаны с помощью t-теста Стьюдента, критериев Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса, а также нелинейным методом упругих карт.

Результаты. Выявлены статистически значимые (p < 0,05) отличия группы БП от групп ЭТ и контроля. В частности, количество испытуемых с anosmией и сохраненным обонянием в группе БП составило 31,1% и 2,2%, ЭТ — 5,0% и 17,5%, в группе контроля — 4,7% и 45,3% соответственно. Во всех группах обнаружен существенный процент лиц с гипосмией, что можно связать с известным фактом возрастного снижения обоняния.

Заключение. Результаты, полученные у пациентов с БП, статистически значимо хуже, чем у пациентов с ЭТ и здоровых лиц. Первый субтест Sniffin' Sticks test оказался малоэффективным, второй и третий субтесты показали высокую диагностическую ценность и могут быть использованы в клинической практике. Важно внедрить Sniffin' Sticks test в качестве метода ранней диагностики БП, а также способа дифференциальной диагностики БП и ЭТ.

Ключевые слова: заболевания экстрапирамидной системы, эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона, ольфакторная дисфункция.

Авторы благодарны студенткам ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России К.О. Туценко и А.А. Хорошавиной за помощь в проведении расчетов при обработке данных.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Похабов Д.Д., Туник М.Е., Абрамов В.Г., Прокопенко С.В., Похабов Д.В., Садовский М.Г. Сравнительный анализ обоняния у здоровых людей, лиц с болезнью Паркинсона и с эссенциальным тремором // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 12–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-12-17



A Comparative Analysis of Olfactory Function in Healthy People and Patients with Parkinson's Disease or Essential Tremor

D.D. Pokhabov^{1,2}, M.E. Tunik¹, V.G. Abramov², S.V. Prokopenko^{1,2}, D.V. Pokhabov^{1,2}, M.G. Sadovsky^{1,3}

¹ Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Federal Siberian Clinical Research Center, Russian Federal Medical and Biological Agency; 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660037

³ Institute of Computational Modeling, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 50 Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036

Objective of the Study: To compare and analyze the results of an evaluation of olfactory function in healthy people and patients with Parkinson's disease (PD) or essential tremor (ET).

Study Design: This was a comparative, cohort study.

Materials and Methods: The Sniffin' Sticks olfactory test was used to evaluate patients with PD (n = 45), patients with ET (n = 40), and apparently healthy people (n = 64).

The data collected were processed using Student's t-test, the Mann-Whitney test, the Kruskal-Wallis test, and a nonlinear method of elastic maps.

Абрамов Владислав Геннадьевич — заведующий отделом организации клинических исследований, разработки и внедрения инновационных неврологических технологий Центра инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. 660037, Россия, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26. E-mail: excalibr@mail.ru

Похабов Денис Дмитриевич — ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-невролог Центра инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. 660037, Россия, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26. E-mail: mr.lynych@mail.ru

(Окончание на с. 13.)

Study Results: The study found statistically significant ($p < 0.05$) differences between 1) the PD group and 2) the ET and control groups. In particular, the proportions of subjects with anosmia and normal olfactory function were 31.1% and 2.2%, respectively, in the PD group, 5.0% and 17.5% in the ET group, and 4.7% and 45.3% in the control group. The proportion of people with hyposmia was substantial in all the groups, which may be associated with well-known age-related deficits in olfactory function.

Conclusion: The data obtained from the patients with PD were worse to a statistically significant degree than those obtained from the patients with ET and the healthy people. The first subtest of the Sniffin' Sticks test was of minimal benefit, while the second and third subtests were of high diagnostic value and may be used in clinical practice. It is important to introduce the Sniffin' Sticks test as a tool for early diagnosis of PD and differential diagnosis between PD and ET.

Keywords: extrapyramidal system disorders, essential tremor, Parkinson's disease, olfactory dysfunction.

The authors thank K.O. Tutsenko and A.A. Khoroshavina, students at the Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Ministry of Health, for their assistance in calculations during the data processing.

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

For reference: Pokhobov D.D., Tunik M.E., Abramov V.G., Prokopenko S.V., Pokhobov D.V., Sadovsky M.G. A Comparative Analysis of Olfactory Function in Healthy People and Patients with Parkinson's Disease or Essential Tremor. *Doctor.Ru.* 2019; 6(161): 12–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-12-17

Болезни экстрапирамидной системы, в частности болезнь Паркинсона (БП) и эссенциальный тремор (ЭТ), являются одними из самых распространенных нозологий в неврологии. Уже на ранних стадиях развития указанных заболеваний заметно страдает качество жизни и снижается адаптация пациентов. Успех лечения зависит прежде всего от верной диагностики; кроме того, многие родственники пациентов нуждаются в ранней адекватной диагностике с возможным последующим лечением. Между тем во многих клинических случаях установление правильного диагноза представляет трудноразрешимую проблему для врача.

К настоящему времени четкие дифференциально-диагностические критерии на ранней стадии БП и ЭТ отсутствуют, что порождает высокую потребность в выработке новых методов ранней диагностики этих заболеваний и обуславливает актуальность данной работы [1].

Одним из ранних немоторных симптомов БП, проявляющимся за несколько лет до развития двигательных расстройств, считается нарушение обоняния, патогенетически связанное с дегенерацией обонятельных луковиц [2]. Для ЭТ характерен другой механизм развития болезни и, соответственно, данного симптома у больных ЭТ нет [3, 4]. Такое различие позволяет надеяться на то, что использование методов обследования, в основе которых лежит определение характеристик восприятия запахов, станет эффективным для ранней дифференциальной диагностики БП и ЭТ [5].

Проведение исследований тех или иных патологических состояний, а тем более построение надежной диагностической системы, на основе изучения восприятия запахов пациентами существенно осложняется отсутствием лексических средств выражения для обонятельной сферы чувств человека: ни в одном языке мира, включая русский, не су-

ществует собственной лексики для обозначения запахов — в лучшем случае используется заимствованная лексика, выступающая в роли атрибутива (пахнет как предмет) [6–9]. Это обстоятельство делает неосознаваемыми все воздействия, осуществляемые на человека через сферу обоняния. Как следствие, использование запахов и особенностей их восприятия человеком в качестве диагностического инструмента ставит перед исследователями ряд специфических задач, находящихся на стыке медицины, биологии, психологии и лингвистики.

Целью настоящего исследования было проведение сравнительного анализа результатов тестирования обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором для решения следующих вопросов:

- 1) отвечает ли используемый тест заявленным требованиям?
- 2) нужна ли адаптация теста к особенностям восприятия запахов населением Красноярского края — так называемая локализация теста (ранее подобные исследования не проводились)?
- 3) влияют ли на конечный результат различные факторы риска и гендерные особенности пациентов?
- 4) как использовать полученные результаты в практической деятельности?

Одна из важных задач работы — уточнение протокола проведения обследования, с тем чтобы исключить источники ошибок и искажений в измеряемых показателях, которые могут возникнуть из-за особенностей самого протокола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России и Красноярского

Похобов Дмитрий Владимирович — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; директор Центра инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. 660037, Россия, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 3984-8157. E-mail: neurodmit@mail.ru

Прокопенко Семен Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; научный руководитель службы неврологии и нейрореабилитации, врач-невролог ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. 660037, Россия, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 1279-7072. E-mail: s.v.proc.58@mail.ru

Садовский Михаил Георгиевич — д. ф.-м. н., старший научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ИВМ СО РАН — обособленного подразделения ФГБНУ «ФИЦ КНЦ СО РАН». 660036, Россия, г. Красноярск, Академгородок, д. 50. eLIBRARY.RU SPIN: 5862-9142. E-mail: msad@icm.krasn.ru

Туник Мария Евгеньевна — субординатор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: tsuprikova.mary.maria@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 12.)

государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Все участники подписывали информированное согласие.

Протестировано 45 больных БП в возрасте от 35 до 78 лет, из них 15 мужчин и 30 женщин. Из этой группы только 23 человека назвали свое обоняние сниженным, остальные 22 пациента сочли его нормальным. Семь человек из 45 (двое мужчин и 5 женщин) были курящими, 33 человека (12 мужчин и 21 женщина) не работали.

Протестировано также 40 человек с диагнозом ЭТ в возрасте от 22 до 82 лет, из них 12 мужчин и 28 женщин. Из данной группы всего лишь 7 человек назвали свое обоняние сниженным, 30 пациентов посчитали его нормальным, а трое указали на усиленное обоняние. Семь человек из 40 (двое мужчин и 5 женщин) были курящими, больше половины (29 человек, из них 8 мужчин и 21 женщина) не работали.

В качестве контроля были протестированы 64 условно здоровых человека: 33 мужчины и 31 женщина в возрасте от 20 до 79 лет. Из контрольной группы исключались пациенты, в анамнезе у которых были воспалительные заболевания слизистой оболочки носа и придаточных пазух, а также некоторые неврологическими заболеваниями помимо БП и ЭТ. Среди участников этой группы всего 10 человек назвали свое обоняние сниженным, 5 человек охарактеризовали обоняние как усиленное, остальные сочли его нормальным. Курящими являлись 17 человек из 64 (13 мужчин и 4 женщины), только 13 участников группы (6 мужчин и 7 женщин) не работали.

Существует несколько наиболее известных тестов для диагностики состояния ольфакторной функции: субъективный качественный метод Бернштейна, основной минус которого заключается в том, что невозможно провести количественную оценку и выявить особенности обонятельных нарушений; тест Пенсильванского университета, содержащий 40 образцов различных запахов с четырьмя вариантами наименований для каждого (образцы запахов представляют собой пластинки микрогранул, нанесенные на плотную бумагу), который является тестом одноразового использования, а также Sniffin' Sticks test [2, 10].

В нашем исследовании был применен обонятельный Sniffin' Sticks test (Burghart Messtechnik, Германия), заявленный авторами как инструмент определения трех показателей обонятельного восприятия: пороговой чувствительности, дифференциальной чувствительности и идентификации конкретного запаха [11–13]. Sniffin' Sticks test — это набор обонятельных палочек-фломастеров, которые разделены на три субтеста, хранящиеся в специальных штативах с определенным сроком годности.

Тестирование проводилось по предложенному авторами теста протоколу [14] при соблюдении следующих условий:

- хорошо проветренное помещение, спокойная обстановка;
- пациент сидит с закрытыми глазами напротив исследуемого;
- исследуемый не принимал пищу и не курил как минимум в течение 45 минут до исследования;
- никто из участников не пользовался парфюмерией к моменту проведения теста.

Проводивший исследование всегда четко произносил номера фломастеров, поднося их на расстояние 1,5–2 см от носа пациента, к каждой ноздре на 2 секунды. Пациенты были проинструктированы, что они должны активнее (по сравнению с обычным дыханием) втягивать воздух ноздрями. Кроме того, соблюдались перерывы: между фло-

мастерами одного триплета (уровня) до 20 секунд, между триплетами до 30 секунд, между субтестами до 10 минут.

Испытание включало в себя три субтеста. *Первый субтест (определение порога обоняния)* состоял из 16 триплетов, в каждом из которых находилось по три фломастера, в том числе по одному фломастеру с н-бутанолом. С повышением уровня концентрация запаха снижалась. Основная задача пациента состояла в том, чтобы из каждых трех фломастеров выбрать фломастер с самым сильным, по его мнению, запахом. Сначала пациенту предлагался первый триплет с наибольшей концентрацией (чтобы выяснить, ощущает ли он запахи вообще). Если пациент чувствовал запах, то переходили к 16-му триплету (самый слабый запах) и далее снижали уровень, пока испытуемый не ощутит запах, затем осуществляли контроль. Фломастеры в каждом триплете перемешивались.

Второй субтест (дискриминация) включал 16 триплетов. В каждом триплете у двух фломастеров был одинаковый запах, а у одного фломастера запах отличался, необходимо было выбрать фломастер с отличившимся запахом.

Третий субтест (идентификация) состоял из 16 фломастеров с известными запахами. Испытуемому предлагались четыре варианта наименования и один запах на каждый уровень, необходимо было выбрать правильный вариант.

Из суммы верных ответов складывался окончательный результат. В каждом субтесте можно было набрать до 16 баллов, максимальная общая сумма — 48 баллов. Оценка выше 30 баллов указывала на норму, 17–29 баллов — на гипосмию, а ниже 16 баллов — на anosмию. На проведение всего теста требовалось около 45 минут.

Все полученные данные были занесены в общую базу в программе Excel и обработаны при помощи IBM SPSS Statistics v. 23 классическими статистическими методами (t-тест Стьюдента, критерии Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса, $\alpha = 0,05$), а также нелинейным методом упругих карт.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первом субтесте был определен порог обоняния. В группе больных БП средний показатель составил 2,44 балла; минимальное количество баллов, полученных испытуемым, — 0, максимальное — 7. Среднее значение баллов, набранных пациентами с диагнозом ЭТ в данном тесте, — 3,85, минимальное — 0, максимальное — 9. В контрольной группе минимальное количество баллов в контрольной группе — 0, максимальное — 11, среднее значение по первому тесту — 5,11 балла.

Во втором субтесте определялась дискриминация — способность выбрать один запах из трех предлагаемых вариантов. Средний балл в группе больных БП составил 8,76; минимально был набран 1 балл, максимальное — 13. Пациенты с ЭТ набрали в среднем 10,00 балла; минимальное значение второго теста — 4 балла, максимальное — 15. Средний балл, набранный испытуемыми контрольной группы в данном тесте, — 11,53; минимальный и максимальный баллы составили 4 и 15 соответственно.

Третий субтест служил для определения идентификации — способности определять запах по предложенным четырем наименованиям. В ходе эксперимента больные БП лучше всего узнавали запах рыбы, хуже всего — запахи лимона и яблока; минимальное значение суммы баллов в этой группе — 0, максимальное — 13, среднее значение — 6,87. Пациенты с ЭТ лучше всего узнавали запах чеснока, хуже всего — запах лимона; минимальное значение суммы

баллов у этих больных — 5, максимальное — 14, среднее значение — 10,08. Здоровые люди лучше всего узнавали запах чеснока, хуже всего — запахи лимона и лакрицы (что объясняется этническими и культурными особенностями населения Красноярского края); минимальное значение суммы баллов в данной группе — 6, максимальное — 16, среднее значение — 11,28.

В группе больных БП anosmia наблюдалась у 14 испытуемых (31,1%), гипосмия — у 30 (66,7%), лишь один человек набрал 30 баллов, что является минимальным порогом нормы (2,2%). Из пациентов с ЭТ только у 2 участников (5,0%) выявлена anosmia, у 31 человека (77,5%) — гипосмия, нормальное обоняние отмечено у 7 исследуемых (17,5%). У 3 представителей контрольной группы (4,7%) определена anosmia, у 32 (50,0%) — гипосмия, и у 29 здоровых испытуемых (45,3%) баллы соответствовали норме.

В результате анализа, проведенного при помощи t-теста Стьюдента, критериев Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса, во всех трех субтестах были найдены статистически значимые различия между всеми группами исследуемых ($\alpha = 0,05$). Полученные данные обобщены в *таблице 1*.

Помимо классических способов обработки данных, был использован нелинейный метод упругих карт для выделения кластеров обследуемых вследствие сложностей объективной оценки обонятельного анализатора. Эти технологии существенно различаются.

Классические методы проверки различимости (статистической значимости различий) групп больных (и/или здоровых), использующие, например, t-тест, требуют предъявления этих групп: исследователь формирует группы по признаку заболевания, проводит замеры тех или иных показателей, а затем задается вопросом о том, насколько значимы различия между группами.

Во втором случае осуществляется кластеризация без учителя: на первом шаге игнорируется информация о том, кто является больным, а кто — представителем контрольной группы, и формируется общая база, а затем общая база подвергается анализу на предмет наличия в ней неоднородностей и кластеров. Уже после выявления кластеров исследуют их состав и определяют, верно ли, что в один кластер попадают преимущественно представители одной группы (например, больные). Проверка различимости кла-

стеров может проводиться различными методами, в том числе методами классической статистики (что и было сделано в описываемом исследовании). Однако сами по себе кластеры выявляются не на основании априорного знания о наличии заболевания, но исключительно на основе результатов измерения (в данном случае — характеристик ольфакторной функции).

На *рисунке 1* изображена упругая карта для контрольной группы, протестированной с применением второго и третьего субтестов (черный квадрат и розовый треугольник соответственно). На *рисунке 2* построена упругая карта для пациентов с ЭТ (субтесты 2 и 3), на *рисунке 3* — упругая карта для пациентов с БП (субтесты 2 и 3). На всех трех картах выделены кластеры второго и третьего субтестов, что подтверждает их эффективность и значимость. При добавлении результатов первого субтеста в упругие карты кластеры не выделялись, так как все испытуемые плохо справлялись

Рис. 1. Упругая карта распределения здоровых лиц, протестированных с применением второго и третьего субтестов.

Примечание. На рисунках 1–3 черный квадрат и розовый треугольник — второй и третий субтесты соответственно

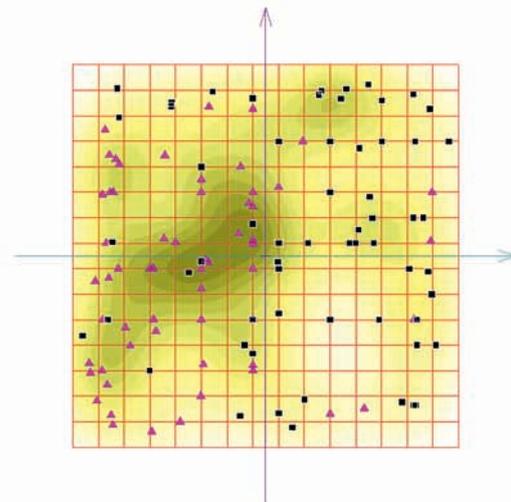


Таблица 1

Результаты исследования обонятельной функции с применением Sniffin' Sticks test

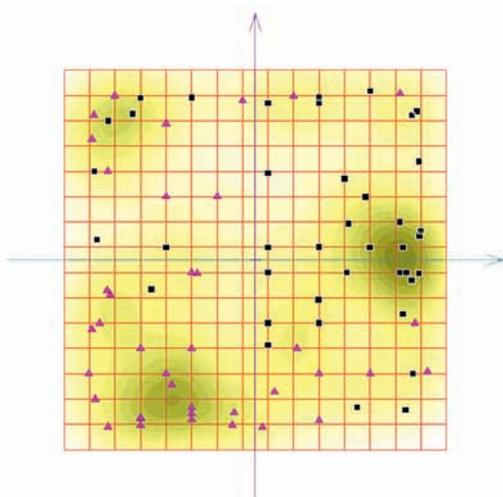
Группы	Субтест 1	Субтест 2	Субтест 3		Состояние обонятельной функции (по сумме баллов трех субтестов), абс.
	М ± α, баллы	М ± α, баллы	М ± α, баллы	знание запахов	
Здоровые	5,11 ± 2,32	11,53 ± 2,28	11,28 ± 2,18	лучше: чеснок; хуже: лимон и лакрица	аносмия — 3; гипосмия — 32; нормосмия — 29
Эссенциальный тремор	3,85 ± 2,34	10,00 ± 2,65	10,08 ± 2,47	лучше: чеснок; хуже: лимон	аносмия — 2; гипосмия — 31; нормосмия — 7
Болезнь Паркинсона	2,44 ± 1,91	8,76 ± 2,47	6,87 ± 2,69	лучше: рыба; хуже: лимон и яблоко	аносмия — 14; гипосмия — 30; нормосмия — 1

Примечания.

1. В таблицах 1, 2: М — среднее значение, α — стандартное отклонение.

2. При сравнении трех групп протестированных (здоровых лиц, пациентов с эссенциальным тремором, больных болезнью Паркинсона) в каждом из 3 субтестов были найдены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Рис. 2. Упругая карта распределения пациентов с эссенциальным тремором, протестированных с применением второго и третьего субтестов



с субтестом 1. Поэтому результаты первого субтеста не включены в представленные упругие карты.

Результаты, полученные в ходе первого субтеста, заставили нас усомниться в их достоверности. В соответствии с ними доля больных с anosmией и/или гипосмией была слишком велика, что частично можно объяснить психологическими особенностями восприятия запахов (см. далее), частично — неудачно организованным протоколом обследования. При вычислении коэффициентов корреляции для серии последовательных проб первого субтеста обнаружены также аномально высокие корреляции в любой паре соседних испытаний, доказывающие факт индукции в ответах, на который указано далее.

Оригинальная технология тестирования не учитывает двух важных обстоятельств:

- адаптации обонятельного анализатора. Адаптация происходит всего за 10 секунд и приводит к тому, что даже при увеличении концентрации запаха в испытании обследуемый не ощущает пороговое значение (говоря бытовым языком, «принюхивается») [15];
- индукции ожидаемого ответа. При этом, отвечая, испытуемый ориентируется не только на собственное восприятие, но и на свои представления о правильном ответе, которого от него ожидает испытатель. Данное свойство человеческой психики порождено рефлексией, подавить рефлексию либо исключить ее влияние усилием воли человек не в состоянии.

Мы модифицировали протокол субтеста и при повторном обследовании участников контрольной группы (n = 12) предъявляли триплеты запахов разных концентраций в случайном порядке. Благодаря этому у здоровых испытуемых, у которых нет никаких оснований подозревать сильные различия в обонятельной функции, были получены радикально отличающиеся результаты. Подчеркнем, что в настоящее время методика отрабатывается только среди здоровых людей. В ходе анализа при использовании модифицированной методики проведения субтеста выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,05$) (табл. 2).

Результаты, полученные у пациентов с БП, были статистически значимо хуже, чем у пациентов с ЭТ (в силу разного

Рис. 3. Упругая карта распределения больных болезнью Паркинсона, протестированных с применением второго и третьего субтестов

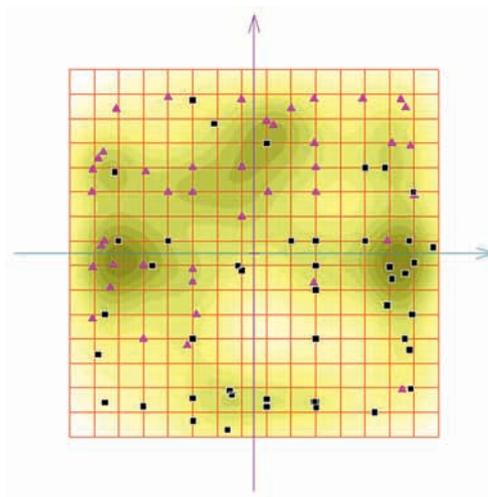


Таблица 2

Результаты первого субтеста Sniffin' Sticks test, проведенного в группе контроля различными способами ($M \pm \alpha$), баллы

Показатель	Первичное обследование по оригинальному протоколу (n = 12)	Повторное обследование по модифицированному протоколу (n = 12)
Порог обоняния	4,67 ± 1,92	8,75 ± 2,22*

* $P < 0,05$.

патогенеза этих заболеваний) и у здоровых участников группы контроля. Это особенно наглядно подтверждается при сравнении групп по количеству испытуемых с anosmией и сохраненным обонянием: у больных БП — 31,1% и 2,2% (только один пациент набрал минимальное количество баллов, соответствовавшее нормальным показателям); у пациентов с ЭТ — 5,0% и 17,5%; в группе контроля — 4,7% и 45,3% соответственно. Наличие существенного процента гипосмии во всех группах можно связать с известным фактом возрастного снижения обоняния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В числе наиболее важных результатов и посылов настоящей работы надо отметить, что стандартная методика проведения замеров в первом субтесте Sniffin' Sticks test является ошибочной. Она может быть модифицирована разными путями, надеемся, что модификация, предложенная в данной работе, поможет в дальнейшем тестировать пациентов более объективно. Второй и третий субтесты показали высокую диагностическую ценность и могут быть использованы в клинической практике.

Анализ данных измерения состояния обонятельной системы пациента на основе упругих карт также представляет диагностическую ценность. Однако данный метод диагностики можно назвать популяционным: он требует сравнения каждого нового пациента с референтной базой

уже обследованных, что на данном этапе делает затруднительным его внедрение в широкую практику здравоохранения.

Несмотря на ошибочность результатов первого субтеста, Sniffin' Sticks test представляется крайне важным для внедрения в практику в качестве метода ранней диагностики болезни Паркинсона (в составе комплексного обследо-

вания), а также способа дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора. Врачам разных специальностей необходимо сознавать важность такого симптома, как снижение обоняния, и при его выявлении своевременно направлять пациентов к компетентному специалисту.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю.А. Болезнь Паркинсона. Справочник практикующего специалиста. М.: 2017. 36 с. [Illarioshkin S.N., Seliverstov Yu.A. Bolezn' Parkinsona. Spravochnik praktikuuyushchego spetsialista. M.: 2017. 36 s. (in Russian)]
2. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2012; 1: 10–4. [Alekseeva N.S., Illarioshkin S.N., Ponomareva T.A., Fedotova E.Yu., Ivanova-Smolenskaya I.A. Narusheniya obonyaniya pri bolezni Parkinsona. Nevrol. zhurn. 2012; 1: 10–4. (in Russian)]
3. Васечкин С.В., Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциального тремора. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018; 118(6): 64–72. [Vasechkin S.V., Levin O.S. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu essentsial'nogo tremora. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski. 2018; 118(6): 64–72. (in Russian)]
4. Louis E.D. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. Lancet Neurol. 2010; 9(6): 613–22. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70090-9
5. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2013; 2: 39–50. [Illarioshkin S.N., Vlasenko A.G., Fedotova E.Yu. Sovremennyye vozmozhnosti identifikatsii latentnoi stadii neurodegenerativnogo protsesssa. Annaly klin. i eksperim. neurologii. 2013; 2: 39–50. (in Russian)]
6. Huart C., Rombaux P., Gérard T., Hanseeuw B., Lhommel R., Quenon L. et al. Unirhinal olfactory testing for the diagnostic workup of mild cognitive impairment. J. Alzheimers Dis. 2015; 47(1): 253–70. DOI: 10.3233/JAD-141494
7. Шилина А.В. Лингвокультурологический аспект изучения лексики ольфакторного восприятия. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2013; 6: 255–8. [Shilina A.V. Lingvokul'turologicheskii aspekt izucheniya leksiki ol'faktornogo vospriyatiya. Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk. 2013; 6: 255–8. (in Russian)]
8. Басалаева Е.Г. Национально-культурная специфика лексики обонятельного восприятия. Вестн. Новосибирского гос. педагогич. ун-та. 2016; 6(2): 49–60. [Basalaeva E.G. Natsional'no-kul'turnaya spetsifika leksiki obonyatel'nogo vospriyatiya. Vestn. Novosibirskogo gos. pedagogich. un-ta. 2016; 6(2): 49–60. (in Russian)]
9. Kövecses Z. Perception and metaphor: the case of smell. Budapest: Eötvös Loránd University. 2018.
10. Вознесенская В.В., Вознесенская А.Е., Ключникова М.А., Вознесенский Н.А., Родионова Е.И. Обонятельный экспресс-тест для ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний. Успехи современ. естествознания. 2011; 12: 58–9. [Voznesenskaya V.V., Voznesenskaya A.E., Klyuchnikova M.A., Voznesenskii N.A., Rodionova E.I. Obonyatel'nyi ekspress-test dlya rannei diagnostiki neurodegenerativnykh zabolevanii. Uspekhi sovremen. estestvoznaniya. 2011; 12: 58–9. (in Russian)]
11. Кострюкова Е.С., Алифинова В.М., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Ижболдина О.П., Петров В.А. и др. Обонятельная дисфункция и изменение микробиоты как ранние немоторные проявления болезни Паркинсона. Бюл. сиб. медицины. 2016; 5: 66–74. [Kostryukova E.S., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Izhboldina O.P., Petrov V.A. i dr. Obonyatel'naya disfunktsiya i izmenenie mikrobioty kak rannye nemotornyye proyavleniya bolezni Parkinsona. Byul. sib. meditsiny. 2016; 5: 66–74. (in Russian)]
12. Черникова И.В., Гончарова З.А., Хаджиева Х.И., Рабаданова Е.А. Клинические предикторы болезни Паркинсона. Кубанский науч. мед. вестн. 2015; 3: 134–9. [Chernikova I.V., Goncharova Z.A., Khadzieva Kh.I., Rabadanova E.A. Klinicheskie prediktory bolezni Parkinsona. Kubanskii nauch. med. vestn. 2015; 3: 134–9. (in Russian)]
13. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Ижболдина О.П., Никитина М.А., Алифинова В.М. Анализ методов оценки обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015; 6: 44–9. [Zhukova I.A., Zhukova N.G., Izhboldina O.P., Nikitina M.A., Alifirova V.M. Analiz metodov otsenki obonyaniya u patsientov s boleznyu Parkinsona. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski. 2015; 6: 44–9. (in Russian)]
14. Rumeau C., Nguyen D.T., Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test (®). Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. 2016; 133(3): 203–6. DOI: 10.1016/j.anorl.2015.08.004
15. Торшин В.И., Власова В.М., Агаджанян Н.А. Основы физиологии человека: Учебник для студентов вузов, обучающихся по медицинским и биологическим специальностям. 2-е изд., испр. М.: изд-во РУДН; 2001. 360 с. [Torshin V.I., Vlasova V.M., Agadzhanyan N.A. Osnovy fiziologii cheloveka: Uchebnik dlya studentov vuzov, obuchayushchikhsya po meditsinskim i biologicheskim spetsial'nostyam. 2-e izd., ispr. M.: izd-vo RUDN; 2001. 360 s. (in Russian)]



Генетика эссенциального тремора: обзор литературы

Т.Е. Попова¹, Т.Г. Говорова¹, А.А. Таппахов¹, У.Д. Антипина¹, В.Н. Саморцева¹, Н.А. Шнайдер²

¹ ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель обзора: обобщение научных данных о вкладе генетических факторов в развитие эссенциального тремора (ЭТ).

Основные положения. ЭТ — одно из наиболее распространенных прогрессирующих неврологических заболеваний. Считается, что генетические факторы вносят значительный вклад в его развитие, и их активное изучение продолжается. На сегодняшний день локусы *ETM1*, *ETM2*, *ETM3* не подтвердили своего значения в развитии моногенного ЭТ. Новая мутация в гене *FUS* может рассматриваться как редкий вариант семейных форм заболевания. Перспективны исследования полиморфных вариантов генов *LINGO1* и *SLC1A2*.

Заключение. Сложности в идентификации генов-кандидатов ЭТ могут быть связаны с генетической гетерогенностью заболевания, малыми объемами выборок, множеством фенокопий и трудностями проведения дифференциальной диагностики с другими видами треморов. Рассматривается возможность менделевских типов наследования и негенетических причин развития ЭТ, связанных с воздействием токсинов.

Ключевые слова: эссенциальный тремор, генетика, полиморфизм, мутация, наследственность.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 19-315-90007.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Таппахов А.А., Антипина У.Д., Саморцева В.Н., Шнайдер Н.А. Генетика эссенциального тремора: обзор литературы // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 18–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-18-22



The Genetics of Essential Tremor: Review of the Literature

T.E. Popova¹, T.G. Govorova¹, A.A. Tappakhov¹, U.D. Antipina¹, V.N. Samortseva¹, N.A. Schnaider²

¹ M.K. Ammosov Northeastern Federal University; 58 Belinsky St., Yakutsk, Russian Federation 677000

² V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Russian Ministry of Health; 3 Bekhterev St., St. Petersburg, Russian Federation 192019

Objective of the Review: To summarize research evidence on the role of genetic factors in the development of essential tremor (ET).

Key Points: Essential tremor is one of the most common progressive neurological disorders. Genetic factors are thought to contribute substantially to its development and are the subject of ongoing, intense research. So far, no role of the *ETM1*, *ETM2*, and *ETM3* loci in the development of monogenic ET has been confirmed. A new mutation in the *FUS* gene may be viewed as the causal factor of a rare familial type of this disease. Investigation of polymorphism in the *LINGO1* and *SLC1A2* genes is another promising area.

Conclusion: Difficulties in identifying candidate genes for association with ET may be explained by the genetic heterogeneity of this disease, small study sizes, the great number of phenocopies, and challenges related to differential diagnosis from other types of tremor. The possibilities of non-Mendelian genetic inheritance patterns and non-genetic ET causes, related to the effects of toxins are also discussed.

Keywords: essential tremor, genetics, polymorphism, mutation, heredity.

The reported study was funded by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR), research project No.19-315-90007.

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

For reference: Popova T.E., Govorova T.G., Tappakhov A.A., Antipina U.D., Samortseva V.N., Schnaider N.A. The Genetics of Essential Tremor: Review of the Literature. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 18–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-18-22

Антипина Ульяна Дмитриевна — к. м. н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. E-mail: ud.antipina@s-vfu.ru

Говорова Татьяна Гаврильевна — аспирант, врач-невролог учебно-научной лаборатории нейropsychofизиологических исследований Клиники Медицинского института ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. ORCID: 0000-0003-0610-3660. E-mail: govorovatatyana@mail.ru

Попова Татьяна Егоровна — д. м. н., доцент, профессор кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. eLIBRARY.RU SPIN: 8755-9035. ORCID: 0000-0003-1062-1540. E-mail: tata2504@yandex.ru

Саморцева Вера Николаевна — магистрант 2-го года обучения кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение, общая гигиена и биоэтика» Медицинского института ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. E-mail: Vera-kolay@mail.ru

Таппахов Алексей Алексеевич — врач-невролог учебно-научной лаборатории нейropsychofизиологических исследований Клиники Медицинского института ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. eLIBRARY.RU SPIN: 2062-1540. ORCID: 0000-0002-4159-500X. E-mail: dralex89@mail.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279. ORCID: 0000-0002-2840-837X. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Настоящий обзор имеет своей целью обобщение научных данных о вкладе генетических факторов в развитие эссенциального тремора (ЭТ). Проанализирована доступная медицинская литература по изучению генетики ЭТ с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY.RU. В обзор преимущественно включены работы, изданные за последние 10 лет, с учетом их высокой информативности.

ЭТ (или болезнь Минора) — хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, классическая «модель» дрожательного гиперкинеза и один из центральных объектов любых исследований в области двигательных расстройств [1]. Отличительной особенностью ЭТ является кинетический тремор (тремор, возникающий во время произвольных движений, таких как письмо, прием пищи и др.) частотой 4–12 Гц, который захватывает верхние конечности и может распространяться на голову, челюсть и другие части тела [2].

Распространенность ЭТ в разных странах и популяциях колеблется в широких пределах. Средняя распространенность заболевания во всех возрастных группах составляет 0,9%, достигая 4,6% у лиц старше 64 лет и превышая 20% среди лиц в возрасте 95 лет и старше [3].

Семейный характер значительной части случаев ЭТ неоднократно демонстрировался при проведении генеалогических, близнецовых и сегрегационных исследований [1]. Показано, что для 50–70% больных ЭТ характерен аутосомно-доминантный тип наследования с неполной возрастзависимой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью мутантного гена [1].

Частота выявления положительного семейного анамнеза обратно пропорциональна возрасту начала болезни, семейные формы заболевания характеризуются более ранним началом по сравнению со спорадическими формами [4]. Роль наследственности подтверждена в исследованиях близнецовых пар с ЭТ, высокая конкордантность для монозиготных и дизиготных близнецов обнаружена в датско-германском исследовании (0,93 и 0,29 соответственно), а также в исследовании, проведенном в США [5, 6].

В ряде семей отмечен феномен антиципации, т. е. заболевание в последующих поколениях дебютировало в более молодом возрасте и имело более выраженную форму [7].

Доля спорадических форм ЭТ варьирует от 17% до 70%. Существование спорадических случаев, изменение возраста манифестации ЭТ в семейных наблюдениях и отсутствие полной идентичности клинической картины заболевания у монозиготных близнецов свидетельствуют о влиянии экзогенных факторов, включая воздействие свинца и алкалоидов β-карболина [8].

Предполагается, что спорадические и семейные формы ЭТ могут иметь общую генетическую структуру и не всегда являются взаимоисключающими. Генетическая структура спорадических и семейных форм ЭТ может объясняться несколькими способами наследования, в том числе как менделевскими, так и сложными формами передачи [9].

Наличие клинической и генетической гетерогенности ЭТ затрудняет идентификацию генов. Несмотря на проведение исследований в области генетики ЭТ, высокую распространенность и наследственный характер заболевания, отмечается медленный прогресс в идентификации генов, ответственных за его развитие [2]. Известные гены и гены-кандидаты, связанные с ЭТ, представлены в *таблицах 1, 2* [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА МЕНДЕЛИРУЮЩИХ ГЕНОВ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

На сегодняшний день опубликованы результаты исследований, в которых идентифицированы локусы *ETM1* (англ. Essential Tremor Mutated) на хромосоме 3q13, *ETM2* на хромосоме 2p22-p25, *ETM3* на хромосоме 6p23 [10–12].

Локус *ETM1* (OMIM 190300) был картирован на хромосоме 3q13 в 16 небольших исландских семьях (LOD 3,71) [10].

При исследовании 23 французских семей с ЭТ продемонстрирована ассоциация болезни с полиморфным аллельным вариантом *312 G>A Ser9Gly (rs6280)* в гене *DRD3* [13], выявленная также у испанских и американских пациентов с ЭТ [14, 15]. Наряду с этим в испанских семьях

Таблица 1

Гены, связанные с развитием эссенциального тремора: моногенное наследование (анализ сцепления) [1]

Генетический вариант	Тип наследования	Хромосома	Ген	Клинические проявления
<i>ETM1</i>	аутосомно-доминантный	3q13	<i>DRD3</i>	классический ЭТ
<i>ETM2</i>	аутосомно-доминантный	2p22-p25	<i>HS1-BP3</i>	классический ЭТ + феномен антиципации
<i>ETM3</i>	аутосомно-доминантный	6p23	?	ЭТ-плюс*
<i>FUS</i>	аутосомно-доминантный	16p11.2	<i>FUS/TLS</i>	позднее начало
<i>HTRA2</i>	аутосомно-доминантный	2p13.1	<i>HTRA2</i>	сочетание ЭТ и болезни Паркинсона; раннее начало, тяжелый кинетико-постуральный тремор (гомозиготный вариант)

* Согласно клиническим рекомендациям Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств (англ. International Parkinson and Movement Disorder Society), 2017.

Примечание. В таблицах 1, 2 ЭТ — эссенциальный тремор.

Таблица 2

Гены, связанные с развитием эссенциального тремора: полногеномный поиск ассоциаций [1]

Генетический вариант	Хромосома	Ген	Особенности
–	15q24.3	<i>LINGO1</i>	фактор риска развития ЭТ и болезни Паркинсона
–	11p13-p12	<i>SLC1A2</i> (?)	фактор риска развития ЭТ

была обнаружена ассоциация генотипов *DRD3 Ser/Gly* и *DRD3 Gly/Gly*, а также патологической аллели *DRD3 Gly* с ранним началом болезни и наличием тремора голоса в клинической картине ЭТ [14].

Локус *ETM2*. В американской семье чешского происхождения определен второй локус, связанный с ЭТ, — *ETM2* (OMIM 602134) на хромосоме 2p22-p25, ген *HS1-BP3* (OMIM 609359), LOD 5,92 [11, 16]. В локусе *ETM2* у 16,4% обследованных больных ЭТ и у 3% пациентов с болезнью Паркинсона обнаружена гетерозиготная мутация — замена 828 C>G (*Ala265Gly*) в 7-м экзоне гена *HS1-BP3* [17]. Описанная J.J. Higgins и соавт. (2006) замена в гене *HS1-BP3* может иметь функциональное значение для патогенеза не только ЭТ, но и других заболеваний с дрожательным фенотипом. Продукт гена *HS1-BP3* связан с белками, имеющими высокий уровень экспрессии в клетках Пуркиньи и двигательных нейронах и регулирующими активность ключевых ферментов метаболизма тирозина и триптофана — предшественников ряда двигательных нейротрансмиттеров (катехоламинов и серотонина) [17].

Российскими учеными были опубликованы результаты оценки встречаемости мутации *Ala265Gly* в гене *HS1-BP3* и полиморфизма *Ser9Gly* в гене *DRD3* [18]. Исследованием были охвачены 92 пациента, соответствовавшие критериям достоверного ЭТ, и 96 волонтеров без ЭТ, сопоставимых по возрасту и этническому происхождению. В результате мутантная аллель *HS1-BP3* была обнаружена у 7 пациентов, а предрасполагающая к заболеванию аллель *DRD3* — у 48. Частота носительства мутантных аллелей *HS1-BP3* и *DRD3* среди больных составила 4,9% (9 хромосом из 184) и 28,3% (52 хромосомы из 184) соответственно. Четыре пациента оказались носителями как мутации *Ala265/Gly265*, так и преморбидного полиморфизма *Ser9/Gly9*, при этом каких-либо клинических особенностей течения заболевания, кроме депрессии у двух пациентов с гетерозиготностью по обоим вариантам, установить не удалось. Авторы продемонстрировали гомозиготное носительство мутации *Ala265Gly* в гене *HS1-BP3*, ассоциированное с ЭТ в изучаемой когорте, а также отсутствие влияния полиморфизма *Ser9Gly* на развитие ЭТ [18].

Локус *ETM3* был идентифицирован на хромосоме 6p23 в одной большой американской семье [12]. Четыре последующих независимых исследования, где была изучена 21 семья с ЭТ, связи болезни с данным локусом не выявили [19].

В нескольких работах были предприняты безуспешные попытки реплицировать связи с *ETM1* [13, 20, 21], *ETM2* [17, 20] и *ETM3* (LOD > 2,0) [12]; но гены и причинные мутации в этих локусах еще не определены, несмотря на то что исследования проводились много лет назад [9].

Ген *FUS*. С помощью секвенирования экзона в одной франко-американской семье обнаружена мутация с.868 C>T (*p.Q290X*) в 9-м экзоне гена *FUS* (ген «слияния в саркоме», англ. Fusion in Sarcoma), которая отсутствовала среди лиц контрольной группы [22]. Ген *FUS* принимает участие в развитии бокового амиотрофического склероза и лобно-височной деменции, представляет собой ДНК/РНК-связывающий нуклеопротеин и участвует в репарации ДНК, регулировании транскрипции, сплайсинга и транспорта мРНК от ядра к цитоплазме. При дальнейшем скрининге случаев ЭТ были идентифицированы два дополнительных полиморфных аллельных варианта в 6-м (с.646 C>T; *p.R216C*) и 12-м (с.1292 C>T; *p.P431L*) экзонах. Вариант с.1292 C>T (*p.Pro431Leu*) был выявлен среди семейных форм ЭТ и отсутствовал в кон-

трольной группе. Вариант с.646 C>T (*p.Arg216Cys*) был идентифицирован в 2 случаях ЭТ (в спорадическом и семейном вариантах), а также в контрольной группе [22].

Позднее в гене *FUS* идентифицировали новую гетерозиготную мутацию с.1129 C>T (*p.R377W*) у пациента с семейной формой болезни [23]. Показано, что мутации в гене *FUS* являются чрезвычайно редкими и отвечают за развитие семейных форм ЭТ, патогенность мутаций *p.Q290X* и *p.R377W*, обнаруженных у одного пациента с семейной формой ЭТ, без функциональных исследований остается невыясненной [24, 25].

Ген *HTRA2*. В исследовании H. Unal Gulsuner и соавт., проведенном среди турецких семей с ЭТ и болезнью Паркинсона, выделен полиморфный аллельный вариант *p.G399S* гена *HTRA2*, кодирующего сериновую протеазу, и показана ассоциация гетерозиготного носительства этого полиморфизма с обоими фенотипами (ЭТ и болезнь Паркинсона). Гомозиготное носительство минорной аллели оказалось ассоциировано с более ранним возрастом манифестации ЭТ, тяжелым постуральным и кинетическим тремором [26].

ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ АССОЦИИАЦИИ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ

Ген *TREM2*. В результате многоцентрового международного исследования, включавшего разные популяции (Италия, Германия, Северная Америка, Тайвань), был идентифицирован полиморфный аллельный вариант *p.R47H* (*rs75932628*) гена *TREM2* как фактор риска развития ЭТ у испанской популяции (ОШ = 5,97; 95%-й ДИ [1,203–29,626]; *p* = 0,042) [27]. Показано, что полиморфизм *p.R47H* также играет роль в развитии болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции и бокового амиотрофического склероза [28–30]. Однако ассоциация полиморфизма *p.R47H* с ЭТ не была воспроизведена в других популяциях, что может указывать на специфические популяционные различия и аллельную гетерогенность гена *TREM2* [27].

В качестве генов-кандидатов ЭТ исследовались гены *SNCA* [31], *LRKK2* [32], *GBA* [32], *MAPT* [33], а также были предприняты попытки идентифицировать патогенные повторные экспансии в локусах *SCA-1* (*ATXN1*), *SCA-2* (*ATXN2*), *SCA-3* (*ATXN3*), *SCA-6* (*CACNA1A*), *SCA-7* (*ATXN7*), *SCA-8* (*ATXN8OS*), *SCA-10* (*ATXN10*), *SCA-12* (*PPP2R2B*), *SCA-17* (*TBP*), *DRPLA* (*ATN1*) и *FRAXA* [2], но ни в одном из этих исследований не было получено убедительного результата.

На сегодняшний день опубликованы результаты полногеномного поиска ассоциаций, которые выявили в том числе однонуклеотидный полиморфизм в гене *LINGO1* и интронный вариант в гене *SLC1A2*, связанные с повышенным риском развития ЭТ [9].

Ген *LINGO1*, расположенный в 3-м интроне хромосомы 15q24.3, кодирует трансмембранный гликопротеин ЦНС, который играет роль в поддержании оптимального уровня нейропластичности. Установлены повышение экспрессии гена *LINGO1* при повреждении нейронов, негативное влияние данного гена на их выживаемость, дифференциацию олигодендроцитов и регенерацию аксонов [34]. В 2009 г. была обнаружена взаимосвязь гена *LINGO1* с риском развития ЭТ у исландской группы пациентов. В результате полногеномного скрининга удалось идентифицировать два однонуклеотидных полиморфизма (*rs9652490* и *rs11856808*), ассоциированных с риском развития заболевания [34]. Позднее данная ассоциация была подтверждена в исследованиях, проведенных в США, Германии, Франции и странах Азии [35–38]. Противоречивые

данные получены среди пациентов Австрии, Польши и Германии [39–42]. В ходе проведенных исследований было обнаружено, что полиморфизм *rs9652490* гена *LINGO1* ассоциирован с семейными формами и ранним началом ЭТ [43, 44]. Позже при расширенном многоцентровом исследовании были идентифицированы дополнительные полиморфизмы в гене *LINGO1* (*rs4886887*, *rs3144* и *rs12905478*) и один полиморфизм в гене *LINGO2* (*rs1412229*), достоверно связанные с риском развития ЭТ [45]. Кроме того, была показана взаимосвязь данных полиморфных аллельных вариантов с риском развития болезни Паркинсона [45]. Однако некоторые исследователи не смогли идентифицировать связь между вариантами *LINGO1* и ЭТ в других популяциях [37, 46], что подтверждает гипотезу о существовании популяционно-специфичных различий и повышает значимость расширенных популяционных исследований.

Ген *SLC1A2*. В результате полногеномного скрининга, проведенного в европейской и немецкой популяциях, был установлен новый вариант однонуклеотидного полиморфизма *rs3794087* в гене *SLC1A2*, который участвует в обратном захвате глутамата в головном мозге, увеличивая риск ЭТ в 1,4 раза по сравнению со среднепопуляционным [47]. Ассоциация полиморфизма *rs3794087* с ЭТ подтвердилась в двух азиатских когортах [48, 49], но статистическая значимость выявленной ассоциации не была обнаружена в ходе метаанализа [19].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей. Сер. руководство «Двигательные расстройства». М.: Атмосфера; 2011. 360 с. [Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Drozhatel'nye giperkinezy: Rukovodstvo dlya vrachei. Ser. rukovodstv "Dvigatel'nye rasstroistva". M.: Atmosfera; 2011. 360 s. (in Russian)]
- Clark L.N., Louis E.D. Challenges in essential tremor genetics. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2015; 171(6–7): 466–74. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.02.015
- Louis E.D., Ferreira J.J. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov. Disord.* 2010; 25(5): 534–41. DOI: 10.1002/mds.22838
- Louis E.D., Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov. Disord.* 2006; 21(11): 1980–6. DOI: 10.1002/mds.21102
- Simson P.C., Booth D.A. Subcutaneous release of amino acid loads on food and water intakes in the rat. *Physiol. Behav.* 1973; 11(3): 329–36.
- Tanner C.M., Goldman S.M., Lyons K.E., Aston D.A., Tetrud J.W., Welsh M.D. et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology*. 2001; 57(8): 1389–91. DOI: 10.1212/wnl.57.8.1389
- Wider C., Ross O.A., Wszolek Z.K. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23(4): 388–93. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833b1f4c
- Louis E.D. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*. 2008; 31(3): 139–49. DOI: 10.1159/000151523
- Clark L.N., Louis E.D. Essential tremor. *Handb. Clin. Neurol.* 2018; 147: 229–39. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4
- Gulcher J.R., Jónsson P., Kong A., Kristjánsson K., Frigge M.L., Kárason A. et al. Mapping of a familial essential tremor gene, *FET1*, to chromosome 3q13. *Nat. Genet.* 1997; 17(1): 84–7. DOI: 10.1038/ng0997-84
- Higgins J.J., Pho L.T., Nee L.E. A gene (*ETM*) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov. Disord.* 1997; 12(6): 859–64. DOI: 10.1002/mds.870120605
- Shatunov A., Sambuughin N., Jankovic J., Elble R., Lee H.S., Singleton A.B. et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain*. 2006; 129(9): 2318–31. DOI: 10.1093/brain/awl120

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на проведение генетических исследований в разных странах и популяциях, ген, ответственный за развитие эссенциального тремора (ЭТ), до настоящего времени не идентифицирован. Выявленные ранее локусы (*ETM1*, *ETM2*, *ETM3*) не подтвердили своего значения в развитии моногенного ЭТ. Новая мутация в гене *FUS* может рассматриваться как редкий вариант семейных форм заболевания. На сегодняшний день определены два генетических фактора риска развития ЭТ (полиморфные варианты генов *LINGO1* и *SLC1A2*), которые могут оказаться важными в будущих исследованиях.

Предпринятые ранее неудачные попытки идентификации генов-кандидатов ЭТ можно связать с отсутствием стратифицированных биомаркеров ЭТ, характерных нейровизуализационных признаков рассматриваемого заболевания, а также единого подхода к фенотипированию и имеющимся сложностями дифференциальной диагностики с другими неврологическими заболеваниями, сопровождающимися тремором (например, с болезнью Паркинсона, дистонией, тремором при эндокринопатиях и др.).

Возможно, применение новых подходов в исследовании генетики ЭТ, таких как полногеномное секвенирование, изучение вариаций числа копий и эпигенетических изменений, приведет к идентификации новых генов [2].

- Lucotte G., Lagarde J.P., Funalot B., Sokoloff P. Linkage with the *Ser9Gly DRD3* polymorphism in essential tremor families. *Clin. Genet.* 2006; 69(5):437–40. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00600.x
- Jeanneteau F., Funalot B., Jankovic J., Deng H., Lagarde J.P., Lucotte G. et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103(28): 10753–8. DOI: 10.1073/pnas.0508189103
- García-Martín E., Martínez C., Alonso-Navarro H., Benito-León J., Puertas I., Rubio L. et al. Dopamine receptor D3 (*DRD3*) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Mov. Disord.* 2009; 24(13): 1910–5. DOI: 10.1002/mds.22518
- Shatunov A., Jankovic J., Elble R., Sambuughin N., Singleton A., Hallett M. et al. A variant in the *HS1-BP3* gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*. 2005; 65(12): 1995–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200984.10076.e5
- Higgins J.J., Lombardi R.Q., Pucilowska J., Jankovic J., Golbe L.I., Hershagen L. *HS1-BP3* gene variant is common in familial essential tremor. *Mov. Disord.* 2006; 21(3): 306–9. DOI: 10.1002/mds.20692
- Тарасова Е.Н., Иванова-Смоленская И.А., Карабанов А.В., Ключников С.А., Багыева Г.Х., Иллариошкин С.Н. Молекулярная генетика эссенциального тремора. Материалы I Нац. конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». Москва, 22–23 сентября 2008 г. М.; 2008: 80–3. [Tarasova E.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Karabanov A.V., Klyushnikov S.A., Bagyeva G.Kh., Illarioshkin S.N. Molekulyarnaya genetika essentsial'nogo tremora. Materialy I Nats. kongressa "Bolezni' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii". Moskva, 22–23 sentyabrya 2008 g. M.; 2008: 80–3. (in Russian)]
- Kuhlenbäumer G., Hopfner F., Deuschl G. Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology*. 2014; 82(11): 1000–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000211
- Kovach M.J., Ruiz J., Kimonis K., Mued S., Sinha S., Higgins C. et al. Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. *Genet. Med.* 2001; 3(3): 197–9. DOI: 10.1097/00125817-200105000-00009
- Illarioshkin S.N., Rakhmonov R.A., Ivanova-Smolenskaia I.A., Brice A., Markova E.D., Miklina N.I. et al. Molecular genetic analysis of essential tremor. *Genetika*. 2002; 38(12): 1704–9.
- Merner N.D., Girard S.L., Catoire H., Bourassa C.V., Belzil V.V., Rivière J.B. et al. Exome sequencing identifies *FUS* mutations as a cause of essential tremor. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91(2): 313–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.07.002

23. Rajput A., Rajput A.H., Rajput M.L., Encarnacion M., Bernales C.Q., Ross J.P. et al. Identification of FUS p.R377W in essential tremor. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21(2): 361–3. DOI: 10.1111/ene.12231
24. Labbé C., Soto-Ortolaza A.I., Rayaprolu S., Harriott A.M., Strongosky A.J., Uitti R.J. et al. Investigating the role of FUS exonic variants in essential tremor. *Park. Relat. Disord.* 2013; 19(8): 755–7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.03.005
25. Parmalee N., Mirzozoda K., Kisselev S., Merner N., Dion P., Rouleau G. et al. Genetic analysis of the FUS/TLS gene in essential tremor. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20(3): 534–9. DOI: 10.1111/ene.12023
26. Unal Gulsuner H., Gulsuner S., Mercan F.N., Onat O.E., Walsh T., Shahin H. et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(51): 18285–90. DOI: 10.1073/pnas.1419581111
27. Ortega-Cubero S., Lorenzo-Betancor O., Lorenzo E., Agúndez J.A., Jiménez-Jiménez F.J., Ross O.A. et al. TREM2 R47H variant and risk of essential tremor: a cross-sectional international multicenter study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21(3): 306–9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.010
28. Ruiz A., Dols-Icardo O., Bullido M.J., Pastor P., Rodríguez-Rodríguez E., López de Munain A. et al. Assessing the role of the TREM2 p.R47H variant as a risk factor for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35(2): 444.e1–4. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.011
29. Reitz C., Mayeux R.; Alzheimer's Disease Genetics Consortium. TREM2 and neurodegenerative disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(16): 1564–5. DOI: 10.1056/NEJMc1306509
30. Cady J., Koval E.D., Benitez B.A., Zaidman C., Jockel-Balsarotti J., Allred P. et al. TREM2 variant p.R47H as a risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014; 71(4): 449–53. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.6237
31. Ross O.A., Conneely K.N., Wang T., Vilarino-Guell C., Soto-Ortolaza A.I., Rajput A. et al. Genetic variants of α -synuclein are not associated with essential tremor. *Mov. Disord.* 2011; 26(14): 2552–6. DOI: 10.1002/mds.23909
32. Clark L.N., Kisselev S., Park N., Ross B., Verbitsky M., Rios E. et al. Mutations in the Parkinson's disease genes, Leucine Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) and Glucocerebrosidase (GBA), are not associated with essential tremor. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16(2): 132–5. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.05.008
33. Clark L.N., Liu X., Parmalee N.L., Hernandez N., Louis E.D. The microtubule associated protein tau H1 haplotype and risk of essential tremor. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21(7): 1044–8. DOI: 10.1111/ene.12335
34. Stefansson H., Steinberg S., Petursson H., Gustafsson O., Gudjonsdottir I.H., Jonsdottir G.A. et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat. Genet.* 2009; 41(3): 277–9. DOI: 10.1038/ng.299
35. Wu Y.W., Rong T.Y., Li H.H., Xiao Q., Fei Q.Z., Tan E.K. et al. Analysis of Lingo1 variant in sporadic and familial essential tremor among Asians. *Acta Neurol. Scand.* 2011; 124(4): 264–8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01466.x
36. Bourassa C.V., Rivière J.B., Dion P.A., Bernard G., Diab S., Panisset M. et al. LINGO1 variants in the French-Canadian population. *PLoS One.* 2011; 6(1): e16254. DOI: 10.1371/journal.pone.0016254
37. Radovica I., Inashkina I., Smeltere L., Vitols E., Jankevics E. Screening of 10 SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor in the Latvian population. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18(1): 93–5. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.06.006
38. Jiménez-Jiménez F.J., García-Martin E., Lorenzo-Betancor O., Pastor P., Alonso-Navarro H., Agúndez J.A. LINGO1 and risk for essential tremor: results of a meta-analysis of rs9652490 and rs11856808. *J. Neurol. Sci.* 2012; 317(1–2): 52–7. DOI: 10.1016/j.jns.2012.02.030
39. Haubenberger D., Hotzy C., Pirker W., Katzenschlager R., Brücke T., Zimprich F. et al. Role of LINGO1 polymorphisms in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24(16): 2404–7. DOI: 10.1002/mds.22768
40. Białecka M., Kurzawski M., Tan E.K., Drozdziak M. Analysis of LINGO1 (rs9652490) polymorphism in sporadic Parkinson's disease in a Polish population, and a meta-analysis. *Neurosci. Lett.* 2010; 472(1): 53–5. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.01.055
41. Klebe S., Thier S., Lorenz D., Nothnagel M., Schreiber S., Klein C. et al. LINGO1 is not associated with Parkinson's disease in German patients. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153B(6): 1173–8. DOI: 10.1002/ajmg.b.31085
42. Guo Y., Jankovic J., Song Z., Yang H., Zheng W., Le W. et al. LINGO1 rs9652490 variant in Parkinson disease patients. *Neurosci. Lett.* 2011; 487(2): 174–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.10.016
43. Tan E.K., Teo Y.Y., Prakash K.M., Li R., Lim H.Q., Angeles D. et al. LINGO1 variant increases risk of familial essential tremor. *Neurology.* 2009; 73(14): 1161–2. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bacfc9
44. Clark L.N., Park N., Kisselev S., Rios E., Lee J.H., Louis E.D. Replication of the LINGO1 gene association with essential tremor in a North American population. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010; 18(7): 838–43. DOI: 10.1038/ejhg.2010.27
45. Vilariño-Güell C., Wider C., Ross O.A., Jasinska-Myga B., Kachergus J., Cobb S.A. et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics.* 2010; 11(4): 401–8. DOI: 10.1007/s10048-010-0241-x
46. Lorenzo-Betancor O., García-Martin E., Cervantes S., Agúndez J.A., Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H. et al. Lack of association of LINGO1 rs9652490 and rs11856808 SNPs with familial essential tremor. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18(8): 1085–9. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03251.x
47. Thier S., Lorenz D., Nothnagel M., Poremba C., Papengut F., Appenzeller S. et al. Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology.* 2012; 79(3): 243–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825fdeed
48. Yu S.W., Chen C.M., Chen Y.C., Chang C.W., Chang H.S., Lyu R.K. et al. SLC1A2 variant is associated with essential tremor in Taiwanese population. *PLoS One.* 2013; 8(8): e71919. DOI: 10.1371/journal.pone.0071919
49. Tan E.K., Foo J.N., Tan L., Au W.L., Prakash K.M., Ng E. et al. SLC1A2 variant associated with essential tremor but not Parkinson disease in Chinese subjects. *Neurology.* 2013; 80(17): 1618–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828f1903 

Течение острого ишемического инсульта у больных, получавших Цитофлавин

П.Р. Камчатнов¹, Б.А. Абусуева², М.А. Евзельман³, З.Х. Осмаева⁴, Е.В. Митяева³

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России,

г. Москва

² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

³ Медицинский институт ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

⁴ Медицинский институт ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», г. Грозный



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: изучение влияния препарата Цитофлавин на частоту развития пневмонии в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Дизайн: мультицентровое проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. Наблюдали 101 больного с ИИ: 48 человек, помимо унифицированной терапии, получали Цитофлавин по 20 мл внутривенно (первая группа), у 53 человек применяли только унифицированную терапию (вторая группа). Оценивали частоту случаев развития пневмонии, функциональный исход ИИ, изменения лейкоцитарной формулы крови исходно, на 5-е и 9-е сутки наблюдения.

Результаты. Клинико-лабораторные показатели обеих групп на момент госпитализации не различались. На 9-е сутки у пациентов первой группы в сравнении со второй группой отмечены менее выраженный очаговый неврологический дефицит ($9,4 \pm 1,9$ против $12,8 \pm 2,0$ балла по Шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США, NIHSS) и большая способность к самообслуживанию ($78,3 \pm 9,2$ против $65,3 \pm 5,3$ по индексу Бартел), различия статистически значимы: $p < 0,05$. Впервые установлено, что у больных с ИИ, получающих Цитофлавин, реже развивается инсультоассоциированная пневмония.

Заключение. Полученные данные дают основания предполагать, что у Цитофлавина имеются свойства, позволяющие снизить риск развития пневмонии. Конкретные механизмы такого действия препарата требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, атеротромботический инсульт, кардиоэмболический инсульт, пневмония, инсультоассоциированная пневмония, Цитофлавин, лечение.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А., Осмаева З.Х., Митяева Е.В. Течение острого ишемического инсульта у больных, получавших Цитофлавин // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 23–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-23-26

Cytoflavin for Patients with Acute Ischemic Stroke

P.R. Kamchatnov¹, B.A. Abusueva², M.A. Evzelman³, Z.Kh. Osmaeva⁴, E.V. Mityaeva³

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

² Dagestan State Medical University, Russian Ministry of Health; 1 Lenin Square, Makhachkala, Russian Federation 367000

³ Medical Institute, I.S. Turgenev Oryol State University; 95 Komsomolskaya St., Oryol, Russian Federation 302026

⁴ Medical Institute, Chechen State University; 32 A. Sheripov St., Grozny, Russian Federation 364024

Study Objective: To evaluate the effect of Cytoflavin on the frequency of pneumonia in patients with acute ischemic stroke (IS).

Study Design: This was a multi-center, prospective, comparative, randomized clinical study.

Materials and Methods: One hundred and one patients with IS were observed in this study, of whom 48 received intravenous Cytoflavin 20 mL in addition to standardized therapy (Group 1), and 53 patients received standardized therapy alone (Group 2). The study assessments included the number of cases of pneumonia, functional outcomes of IS, and changes in white blood cell differential at baseline and on days 5 and 9.

Study Results: Clinical and laboratory parameters at admission did not differ between the study groups. On day 9, patients in Group 1 had a less significant focal neurological deficit (9.4 ± 1.9 vs. 12.8 ± 2.0 as assessed by the National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS]) and performed better self-care (78.3 ± 9.2 vs. 65.3 ± 5.3 as assessed by the Barthel Index) than patients in Group 2; these differences were

Абусуева Бурлият Абусуевна — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3776-7278. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6039-6025>. E-mail: burliyatabusueva@mail.ru

Евзельман Михаил Адольфович — д. м. н., профессор кафедры психиатрии и неврологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева». 302026, Россия, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95. eLIBRARY.RU SPIN: 1423-9058. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-030X>. E-mail: psychonevr@yandex.ru

Камчатнов Павел Рудольфович — д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9240-6754. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>. E-mail: pavkam7@gmail.com

Митяева Елена Васильевна — аспирант кафедры психиатрии и неврологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева». 302026, Россия, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95. eLIBRARY.RU SPIN: 8155-6387. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9964-7549>. E-mail: orel_rel@mail.ru

Осмаева Зарета Хамзатовна — ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ЧГУ. 364024, Россия, г. Грозный, ул. А. Шерипова, д. 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-4227>. E-mail: kaf_psychiatry@mail.ru

statistically significant ($p < 0.05$). This study was the first to show fewer ischemic stroke patients receiving Cytoflavin develop stroke-associated pneumonia.

Conclusion: The results suggest that Cytoflavin exhibits certain effects that reduce the risk of pneumonia. The mechanisms underlying these effects need further study.

Keywords: ischemic stroke, atherothrombotic stroke, cardioembolic stroke, pneumonia, stroke-associated pneumonia, Cytoflavin, treatment.

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

For reference: Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Evzelman M.A., Osmaeva Z.Kh., Mityaeva E.V. Cytoflavin for Patients with Acute Ischemic Stroke. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 23–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-23-26

Ишемический инсульт (ИИ) представляет исключительно серьезную медико-социальную проблему вследствие широкой распространенности, высокой летальности и значительной частотой стойкой инвалидизации [1, 2]. Наиболее частыми причинами летального исхода при ИИ являются нарастающий отек головного мозга и его дислокация, приводящие к вклинению в большое затылочное отверстие или вырезку намета мозжечка, а также соматические осложнения, в первую очередь воспалительные заболевания и тромбозы легочной артерии.

Среди воспалительных заболеваний, осложняющих течение острого периода ИИ, чаще всего отмечаются инфекции нижних дыхательных путей, которые ассоциированы с более высокой летальностью, формированием стойкого неврологического дефицита, увеличением сроков пребывания на больничной койке, в частности в условиях отделения интенсивной терапии, повышением риска развития повторного ИИ [3]. Развитие пневмонии у больного с ИИ, кроме того, сопряжено со значительными материальными затратами, которые складываются из стоимости лекарственных препаратов (прежде всего противомикробных), необходимости более длительного пребывания в условиях стационара, большей степени инвалидизации [4].

В зависимости от ряда факторов, в частности от ведущего механизма развития, пневмония у пациента с инсультом может рассматриваться как внутрибольничная, вентилятор-ассоциированная, аспирационная и пр. Для описания пневмонии, развивающейся на протяжении первых 7 суток от момента развития инсульта, в настоящее время предложен термин «инсультассоциированная пневмония» (ИАП) [5]. К ключевым механизмам развития бронхолегочных воспалительных осложнений при инсульте относятся аспирация материала из ротовой полости, расстройств глотания (дисфагия), нарушения иммунитета, обусловленные непосредственно поражением мозгового вещества, а также системной реакцией организма на возникновение очага некроза ткани [6].

Основными направлениями предупреждения воспалительных бронхолегочных осложнений острого инсульта являются немедикаментозные мероприятия, включающие туалет ротовой полости, правильный режим питания, в том числе установку назогастрального зонда, дыхательную гимнастику и раннюю активизацию больного. Сохраняет свою актуальность вопрос о целесообразности превентивного назначения антибиотиков у пациентов с острым инсультом. В частности, результаты исследования PASS (англ. Preventive Antibiotics in Stroke Study) показали, что раннее назначение антибиотиков снижает частоту развития различных инфекционных осложнений инсульта, однако не оказывает существенного влияния на функциональный исход заболевания [3]. Вместе с тем указанные направления терапии не в состоянии обеспечить коррекцию иммунного статуса, нарушенного вследствие острого нарушения мозгового кровообращения [7].

Для лечения больных с острым ИИ в ряде стран, в том числе в Российской Федерации, применяются препараты, оказывающие разнообразные воздействия на обмен веществ в головном мозге, повышающие его устойчивость к гипоксии и ишемии, активизирующие репаративно-восстановительные процессы, которые развиваются в нем после повреждения.

Одним из таких препаратов является Цитофлавин, эффективность которого достаточно подробно изучена у больных с острым инсультом. Так, имеются данные о том, что применение препарата способствует нормализации энергетического метаболизма головного мозга в условиях ишемии, устраняет избыточное образование свободных радикалов, препятствуя развитию оксидантного стресса [8, 9]. Результаты серии клинических исследований показали, что применение Цитофлавина у больных с острым ИИ обеспечивает уменьшение зоны инфаркта, сопровождается более полным восстановлением двигательных и когнитивных функций, нормализацией эмоционального состояния пациентов [10, 11]. Работ по изучению влияния препарата на частоту развития воспалительных осложнений ранее не проводилось.

Цель исследования: изучение влияния препарата Цитофлавин на частоту развития пневмонии в остром периоде ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдался 101 пациент, госпитализированный в нейрореанимационные отделения и отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ ГКБ им. Н.И. Пирогова ДЗ Москвы, ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗ Москвы, ГБУЗ БСМП им. Н.А. Семашко (г. Орел), ГБУЗ КБ (г. Махачкала) по поводу острого ИИ.

Критерии включения: острый нелакунарный ИИ; госпитализация в первые 24 часа от момента развития заболевания; первичный или повторный ИИ; диагноз ИИ, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга).

Критерии не включения: геморрагический или смешанный инсульт; ИИ в вертебрально-базилярной системе; лакунарный инфаркт головного мозга; острое воспалительное или инфекционное заболевание, предшествовавшее развитию настоящего инсульта; системные заболевания, сопровождающиеся воспалительной реакцией организма; органические заболевания ЦНС (травматические, воспалительные, опухолевые), предшествовавшие настоящему ИИ.

Из числа обследованных 48 больных получали препарат Цитофлавин в соответствии с инструкцией по медицинскому применению — по 20 мл на 200 мл изотонического раствора внутривенно (*первая группа*), у 53 больных с острым ИИ Цитофлавин не применяли (*вторая группа*). Всем пациентам проводили унифицированную терапию по поводу ИИ в соответствии с клиническими рекомендациями.

Основные клинико-демографические характеристики участников исследования приведены в *таблице 1*.

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики больных

Показатели	1-я группа (n = 48)	2-я группа (n = 53)	P
Возраст, годы, M ± m	62,7 ± 9,3	68,4 ± 10,2	> 0,05
Количество мужчин, n (%)	26 (54,2)	25 (47,2)	> 0,05
Летальность, n (%)	4 (8,3)	8 (15,1)	< 0,05
Шкала комы Глазго, баллы, M ± m	13,5 ± 2,1	14,7 ± 1,1	> 0,05
Пневмония, n (%)	1 (2,1)	4 (7,5)	< 0,05
Тромболитическая терапия, n (%)	3 (6,3)	4 (7,5)	> 0,05
Длительность госпитализации, сутки, M ± m	9,3 ± 1,2	14,5 ± 2,1	< 0,05

Обследование проводилось на 1-е, 5-е и 9-е сутки заболвания. У всех пациентов оценивали выраженность неврологического дефицита: уровень бодрствования на момент госпитализации по Шкале комы Глазго, состояние по Шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США (англ. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), степень независимости на момент выписки из стационара по индексу Бартел. Диагноз ИАП устанавливали на основании клинико-лабораторных критериев: по формуле крови, уровню С-реактивного белка (СРБ), рентгенограмме/КТ легких [12].

Исследовали лейкоцитарную формулу периферической крови, концентрации фибриногена и СРБ. Рассчитывали индекс сдвигов лейкоцитов крови (ИСЛК) по формуле:

$$\frac{\text{(эозинофилы + базофилы + нейтрофилы)}}{\text{(моноциты + лимфоциты)}}$$

Увеличение ИСЛК является маркером воспаления и прогностическим критерием неблагоприятного исхода ИИ, нормальные значения показателя составляют 1,96 ± 0,56 [13].

Данные статистически обработаны с использованием параметрических критериев при помощи программы SPSS 17.0. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По основным клинико-демографическим показателям группы больных были сопоставимы (см. табл. 1). За период наблюдения в первой группе умерли 4 пациента (8,3%), во второй — 8 (15,1%) (p < 0,05). Причинами летальных исходов в обеих группах оказались нарастающий отек головного мозга, тромбоз глубоких вен голени с последовавшей тромбоземболией легочной артерии (различия между группами выявлены не были). Пневмония развилась у одного больного в первой группе и у четверых — во второй (p < 0,05). Тромболитическую терапию прошли по 2 пациента каждой группы.

На фоне лечения в обеих группах имела место положительная динамика в виде уменьшения выраженности неврологического дефицита (шкала NIHSS), при этом на 9-е сутки различия между группами приобретали статистически значимый характер (p < 0,05). На 9-е сутки наблюдения у больных первой группы были констатированы также статистически значимо более высокие значения индекса Бартел

(p < 0,05), что свидетельствовало о более полном восстановлении нарушенных неврологических функций и о более высоком уровне адаптации к повседневной жизни (табл. 2).

У больных обеих групп диагноз пневмонии был подтвержден результатами рентгенологического обследования. Данные исследования клеточного состава периферической крови, а также СРБ (работа проведена у части больных) свидетельствуют о том, что исходные значения в группах не различались. К 5-м суткам наблюдения имело место нарастание показателей, более выраженное у больных второй группы (различия между группами на этот момент носили статистически значимый характер: p < 0,05). К 9-м суткам показатели лейкоцитоза, количества нейтрофилов, ИСЛК, СОЭ и СРБ у больных первой группы возвращались к исходным уровням. У больных второй группы имела место тенденция к уменьшению значений рассматриваемых показателей, однако они превышали исходные уровни и статистически значимо отличались от соответствующих показателей в первой группе.

Таблица 2

Результаты наблюдения больных, M ± m

Показатели		1-е сутки	5-е сутки	9-е сутки
NIHSS, баллы	1-я группа	15,2 ± 2,4 (n = 48)	13,5 ± 2,1 (n = 46)	9,4 ± 1,9* (n = 44)
	2-я группа	14,6 ± 1,8 (n = 53)	14,1 ± 2,0 (n = 48)	12,8 ± 2,0 (n = 45)
Индекс Бартел, баллы	1-я группа	–	–	78,3 ± 9,2* (n = 44)
	2-я группа	–	–	65,3 ± 5,3 (n = 45)
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	1-я группа	7,59 ± 1,43 (n = 48)	9,88 ± 0,86* (n = 46)	6,23 ± 0,78* (n = 44)
	2-я группа	8,11 ± 1,05 (n = 53)	12,42 ± 1,57 (n = 48)	10,81 ± 0,89 (n = 45)
Нейтрофилы, %	1-я группа	67,2 ± 6,8 (n = 48)	72,8 ± 7,1* (n = 46)	69,0 ± 7,3* (n = 44)
	2-я группа	66,9 ± 8,5 (n = 53)	84,7 ± 6,9 (n = 48)	81,5 ± 8,3 (n = 45)
СОЭ, мм/ч	1-я группа	7,7 ± 1,2 (n = 48)	9,3 ± 2,4* (n = 46)	6,1 ± 0,9* (n = 44)
	2-я группа	6,3 ± 1,1 (n = 53)	15,7 ± 2,0 (n = 48)	12,2 ± 2,1 (n = 45)
СРБ, мг/л	1-я группа	1,4 ± 0,3 (n = 24)	5,3 ± 0,6* (n = 23)	2,1 ± 0,4* (n = 23)
	2-я группа	1,7 ± 0,6 (n = 22)	7,4 ± 0,8 (n = 21)	6,8 ± 0,5 (n = 20)

Примечания.

1. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; NIHSS — Шкала оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США (англ. National Institutes of Health Stroke Scale).

2. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия со второй группой в соответствующий день обследования: p < 0,05.

Нежелательных эффектов, которые могли бы быть связаны с применением Цитофлавина, отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительные заболевания, развивающиеся у больного с острым ИИ, значительно осложняют течение инсульта, их наличие ассоциировано с более высокой летальностью, стойкой инвалидизацией, потребностью в более длительном лечении. Кроме того, показано, что наличие очага воспаления в организме достоверно повышает риск развития последующих атеротромботических событий [14, 15].

Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что включение Цитофлавина в комплексную терапию больных с нелакунарным ИИ приводит к более полному восстановлению нарушенных неврологических функций. Эти наблюдения соответствуют результатам ранее проведенных исследований и подтверждают метаболические эффекты препарата в головном мозге в условиях острой ишемии [10, 11]. Соответственно, более полное восстановление нарушенных функций и связанная с этим большая возможность социальной адаптации, подтвержденная нарастанием индекса Бартел на момент выписки из стационара, были ожидаемыми результатами.

Важным и исключительно интересным итогом исследования явилось установление статистически значимо меньшей частоты

развития пневмонии у больных, получавших Цитофлавин. Прежде подобный эффект препарата не отмечался. Можно предположить, что раннее и более полное восстановление двигательных функций, нарушенных вследствие перенесенного ИИ, у больных, получавших Цитофлавин, приводило к снижению риска развития застойных явлений в легких, устраняло влияние гипокинезии, а это способствовало предупреждению развития ИАП. Возможно, в данной ситуации положительный эффект препарата реализовывался за счет активного воздействия на метаболические процессы не только в тканях головного мозга, но и в других органах. Это предположение в определенной степени подтверждается сведениями о широком спектре фармакологических эффектов янтарной кислоты, в частности о ее гормоноподобном действии [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшое число включенных в него пациентов и неприменение дизайна двойного слепого исследования. Полученные результаты являются основанием для дальнейшего изучения механизмов влияния препарата Цитофлавин на частоту развития пневмонии у больных с ишемическим инсультом, а также для детальной оценки эффективности такого рода терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2013; 5(83): 7–12. [Gusev E.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. Ishemicheskii insul't. Sovremennoe sostoyanie problemy. Doktor.Ru. 2013; 5(83): 7–12. (in Russian)]
2. Tong X., Yang Q., Ritchey M., George M., Jackson S., Gillespie C. et al. The burden of cerebrovascular disease in the United States. *Prev. Chronic Dis.* 2019; 16(4): e52. DOI: 10.5888/pcd16.180411
3. Westendorp W.F., Vermeij J.D., Zock E., Hooijenga I.J., Kruijt N.D., Bosboom H.J. et al.; PASS investigators. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet.* 2015; 385(9977): 1519–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62456-9
4. Bustamante A., Garcia-Berrococo T., Rodriguez N., Llombart V., Ribó M., Molina C. et al. Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 29: 9–21. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.11.030
5. Kishore A.K., Vail A., Chamorro A., Garau J., Hopkins S.J., Di Napoli M. et al. How is pneumonia diagnosed in clinical stroke research? A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2015; 46(5): 1202–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007843
6. Anrather J., Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics.* 2016; 13(4): 661–70. DOI: 10.1007/s13311-016-0483-x
7. Suda S., Aoki J., Shimoyama T., Suzuki K., Sakamoto Y., Katano T. et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality. *J. Neurol.* 2018; 265(2): 370–5. DOI: 10.1007/s00415-017-8714-6
8. Румянцева С.А., Федин А.И., Бoleвич С.Б., Силина Е.В., Васильев Ю.Д., Меньшова Н.И. и др. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010; 110(8): 16–21. [Rumyantseva S.A., Fedin A.I., Bolevich S.B., Silina E.V., Vasil'ev Yu.D., Men'shova N.I. i dr. Vliyaniye rannei korrektsii energeticheskogo i svobodnoradikal'nogo gomeostaza na klinicheskuyu i morfologicheskuyu kartinu infarkta mozga. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010; 110(8): 16–21. (in Russian)]
9. Румянцева С.А., Силина Е.В., Чичановская Л.В., Назаров М.В., Цукурова Л.А., Коваленко А.Л. и др. Эффективность антиоксидантной энергокоррекции при инфаркте головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114(10): 49–55. [Rumyantseva S.A., Silina E.V., Chichanovskaya L.V., Nazarov M.V., Tsukurova L.A., Kovalenko A.L. i dr. Effektivnost' antioksidantnoi energokorrektsii pri infarkte golovnoogo mozga (rezul'taty mnogotsentrovogo randomizirovannogo issledovaniya). *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014; 114(10): 49–55. (in Russian)]
10. Ковальчук В.В. Медикаментозные факторы улучшения когнитивных функций, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов после инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115(12): 92–7. [Koval'chuk V.V. Medikamentozyne faktory uluchsheniya kognitivnykh funktsii, psikhoemotsional'nogo sostoyaniya i kachestva zhizni patsientov posle insul'ta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; 115(12): 92–7. (in Russian)]
11. Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А., Румянцева С.А., Стаховская Л.В., Ключева Е.Г. и др. Оценка эффективности Цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010; 110(12): 29–36. [Odinak M.M., Skvortsova V.I., Voznyuk I.A., Rumyantseva S.A., Stakhovskaya L.V., Klocheva E.G. i dr. Otsenka effektivnosti Tsitoflavina u bol'nykh v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010; 110(12): 29–36. (in Russian)]
12. Smith C.J., Kishore A.K., Vail A., Chamorro A., Garau J., Hopkins S.J. et al. Diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia: Recommendations from the Pneumonia in Stroke Consensus Group. *Stroke.* 2015; 46(8): 2335–40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009617
13. Евзельман М.А., Орлова А.Д., Лашхия Я.Б., Митяева Е.В., Камчатнов П.Р. Прогностические маркеры исхода ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 12(2): 49–53. [Evzel'man M.A., Orlova A.D., Lashkhiya Ya.B., Mityaeva E.V. Kamchatnov P.R. Prognosticheskie markery iskhoda ishemicheskogo insul'ta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018; 12(2): 49–53. (in Russian)]
14. Violi F., Cangemi R., Calvieri C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(9): 1391–400. DOI: 10.1111/jth.12646
15. Consoli D., Vidale S., Aguglia U., Bassi P., Cavallini A., Galati F. et al. Previous infection and the risk of ischaemic stroke in Italy: the IN2 study. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22(3): 514–9. DOI: 10.1111/ene.12601
16. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. *Вопр. биол. мед. и фармацевт. химии.* 2002; 1: 7–11. [Kondrashova M.N. Gormonopodobnoe deistvie yantarnoi kisloty. *Vopr. biol. med. i farmatsevt. khimii.* 2002; 1: 7–11. (in Russian)]

Локальная хондропротективная терапия в комплексном лечении хронической боли в спине

Е.А. Антипенко¹, М.Н. Ерохина¹, Д.В. Седышев², Т.Ю. Козлова², О.В. Лапшина²

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко»



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: изучить эффективность локального применения инъекционной формы хондроитина сульфата — Мукосата в комплексной терапии хронической боли в спине.

Дизайн: открытое сравнительное проспективное исследование.

Материалы и методы. 45 пациентам с хронической неспецифической болью в нижней части спины проводили лечение с применением антидепрессантов, антиконвульсантов, физиотерапии, блокад с 1%-м лидокаином № 5 через день. В основной группе (n = 30) дополнительно вводили Мукосат по 2 мл внутримышечно паравертебрально и периартикулярно в области фасеточных суставов с последующим внутримышечным введением Мукосата № 10. Оценивали динамику выраженности болевого синдрома, степени ограничения объема движений, показателей Шкалы хронической боли (англ. Chronic Pain Grade Scale, CPGS) через 12 и 30 дней.

Результаты. На 12-й день в основной группе выраженность болевого синдрома уменьшилась на 3,2 балла, в группе сравнения — на 1,5 балла (p = 0,02). На 30-й день уменьшение боли на 50% и более было отмечено у 18 (60,0%) пациентов основной группы и у 4 (26,7%) больных группы сравнения (p = 0,03).

Заключение. Комбинированная локальная терапия с применением местного анестетика и хондропротектора Мукосата — целесообразный подход, который позволяет воздействовать на различные патологические звенья хронического болевого синдрома.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в спине, локальная терапия, паравертебральная блокада, хондропротективная терапия, хондроитина сульфат, Мукосат.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Седышев Д.В., Козлова Т.Ю., Лапшина О.В. Локальная хондропротективная терапия в комплексном лечении хронической боли в спине // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 27–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-27-30

Localized Chondroprotective Therapy as a Part of Comprehensive Treatment for Chronic Back Pain

Е.А. Antipenko¹, М.Н. Erokhina¹, D.V. Sedyshev², T.Yu. Kozlova², O.V. Lapshina²

¹ Volga District Medical Research University, Russian Ministry of Health; 10/1 Minin Square, Nizhny Novgorod, Russian Federation 603005

² N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital; 190 Rodionov St., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603126

Study Objective: To evaluate the efficacy of injections of chondroitin sulfate (Mucosate) as localized therapy in patients receiving comprehensive treatment for chronic back pain.

Study Design: This was an open-label comparative prospective study.

Materials and Methods: Forty-five patients with chronic nonspecific low-back pain received treatment, including antidepressants, anticonvulsants, physical therapy, and 1% lidocaine nerve block every other day (a total of five procedures). In the main group (n = 30), Mucosate 2 ml was additionally administered intramuscularly into para-articular and paravertebral tissues surrounding the facet joints, followed by ten intramuscular injections of Mucosate. The following parameters were assessed: changes in pain intensity, degree of limitation of motion, and parameters of the Chronic Pain Grade Scale (CPGS), after 12 and 30 days.

Study Results: On day 12, pain intensity was reduced by 3.2 points in the main group and by 1.5 points in the comparison group (p = 0.02). On day 30, 50% or greater reduction in pain intensity was reported in 18 (60.0%) patients in the main group and in four (26.7%) patients in the comparison group (p = 0.03).

Conclusion: Comprehensive localized treatment with a local anesthetic and the chondroprotective agent Mucosate is an appropriate approach, affecting various pathological components of the chronic pain syndrome.

Keywords: chronic nonspecific back pain, localized therapy, paravertebral block, chondroprotective therapy, chondroitin sulfate, Mucosate.

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

For reference: Antipenko E.A., Erokhina M.N., Sedyshev D.V., Kozlova T.Yu., Lapshina O.V. Localized Chondroprotective Therapy as a Part of Comprehensive Treatment for Chronic Back Pain. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 27–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-27-30

Антипенко Елена Альбертовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7708-9068. ORCID: 0000-0002-8972-9150. E-mail: antipenkoea@gmail.com

Ерохина Маргарита Николаевна — к. м. н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 3265-2899. E-mail: mne_001@mail.ru

Козлова Татьяна Юрьевна — врач-невролог 1-го неврологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». 603126, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. E-mail: antipenkoea@gmail.com
(Окончание на с. 28.)

Формирование синдрома хронической боли в нижней части спины происходит под воздействием как активации ноцицепторов вследствие дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночно-двигательном сегменте, так и феноменов периферической и центральной сенситизации [1–3]. При хроническом болевом синдроме неизбежно активируются механизмы и ноцицептивной, и невропатической боли, что требует комплексного подхода к его лечению.

Согласно современным рекомендациям лечение хронической боли в спине должно включать не только использование препаратов системного действия (НПВП, антиконвульсанты, антидепрессанты, миорелаксанты), но и применение методов локальной терапии. Огромное значение придается адекватному двигательному режиму [4–6]. В качестве локальной терапии наибольшей популярностью пользуются блокады. При лекарственных блокадах лекарственное вещество вводится в триггерные зоны, внутрисуставно и периартикулярно, реже выполняются эпидуральные блокады. Спектр препаратов, применяемых для локального введения, достаточно узок и включает в себя местные анестетики и глюкокортикостероиды. Их положительный эффект проявляется преимущественно в остром периоде, при хронической боли в спине эффективность несколько снижается [7, 8]. Описан положительный опыт локального введения миорелаксантов (толперизон) [9].

В комплексном лечении неспецифической боли в спине широко применяются хондропротективные препараты. Их эффективность особенно высока при наличии спондилоартроза, который, наряду с изменениями межпозвоночных дисков, является наиболее частой вертеброгенной причиной болевого синдрома [10]. Внимание клиницистов и исследователей привлекает не только структурно-модифицирующее действие этих препаратов, но и подтвержденное клиническими исследованиями достижение симптоммодифицирующих эффектов, в первую очередь анальгетического и противовоспалительного [11].

Хондроитина сульфат (ХС) — один из основных компонентов соединительной ткани. Молекула ХС представляет собой сульфатированный глюкозаминогликан, состоящий из длинных неразветвленных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Большинство N-ацетилгалактозаминовых остатков сульфатированы в 4-м и 6-м положениях. Подобное строение молекулы ХС обуславливает ее полианионные свойства и участие в процессах транспорта воды, аминокислот и липидов в аваскулярных участках хряща. Длинные цепи ХС, входящие в состав экстрацеллюлярного матрикса, определяют важнейшие биомеханические свойства хрящевой ткани [12]. Согласно инструкции по применению препарат Мукосат® (ХС) обладает хондропротективным, стимулирующим регенерацию хрящевой ткани, противовоспалительным действием. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* обнаружено, что ХС ингибирует матриксные металлопротеазы, разрушающие ткань хряща. Кроме этого, выявлено подавляющее влияние ХС на провоспалительные цитокины, ассоциированное со снижением выраженности болевого синдрома [13].

Отечественный оригинальный препарат ХС — Мукосат успешно применяется в клинической практике с 1994 г. Мукосат — это оригинальный и референтный инъекционный ХС с запатентованной технологией производства и составом. В двух метаанализах (7 и 15 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований), проведенных в 2000 г., подтверждена высокая эффективность ХС в отношении уменьшения боли и улучшения функционального статуса пациентов с поражением суставов. В 2011 г. С. Gabay и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование, включавшее пациентов с манифестным остеоартритом суставов кистей (n = 162). Участники исследования на протяжении 6 месяцев получали либо 800 мг ХС (n = 80), либо плацебо (n = 82). При анализе данных в группе ХС в сравнении с плацебо выявлены более выраженное снижение интенсивности боли (различия по Визуально-аналоговой шкале (ВАШ) — 8,7 мм; p = 0,016), лучшие показатели функционального статуса (различия по Functional Index for Hand Osteoarthritis — 2,14; p = 0,008) и меньшая продолжительность утренней скованности [14].

Учитывая доказанное противовоспалительное и обезболивающее действие ХС при парентеральном введении, представляется целесообразным его локальное введение в составе лечебных блокад у пациентов с хронической неспецифической болью в спине [15, 16].

Цель исследования: изучить эффективность локального применения инъекционной формы хондроитина сульфата — Мукосата в комплексной терапии хронической боли в спине.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе 1-го неврологического отделения Нижегородской областной клинической больницы имени Н.А. Семашко. Под наблюдением находились 45 пациентов (27 мужчин и 18 женщин) с хронической неспецифической болью в нижней части спины. Возраст больных составлял от 32 до 56 лет, в среднем — 42,5 [38,3; 49,2] года. Болевой эпизод в каждом случае продолжался не менее 3 месяцев. Все пациенты до поступления в стационар длительное время получали НПВП, что побудило нас на госпитальном этапе сделать акцент на локальных методах терапии.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 60 лет с хронической неспецифической болью в нижней части спины, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения: онкологические заболевания; специфическая причина боли в спине (инфекционный процесс, ревматологическая патология и др.); психиатрические заболевания; показания к нейрохирургическому вмешательству; противопоказания к применению лидокаина и ХС (в том числе индивидуальная гиперчувствительность).

Были сформированы две группы пациентов, сопоставимые по полу, возрасту и клинической картине заболевания: *основная группа* (n = 30) и *группа сравнения* (n = 15). Больным обеих групп проводили комплексное лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, включавшее

Лапшина Ольга Валерьевна — врач-невролог 1-го неврологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». 603126, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. eLIBRARY.RU SPIN: 6012-6193. E-mail: olga-med@list.ru
Седышев Дмитрий Вадимович — к. м. н., заведующий 1-м неврологическим отделением ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». 603126, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. E-mail: antipenkoea@gmail.com
(Окончание. Начало см. на с. 27.)

Динамика выраженности болевого синдрома и объема движений в поясничном отделе

Показатели	Основная группа (n = 30)			Группа сравнения (n = 15)		
	исходно	12-й день	30-й день	исходно	12-й день	30-й день
Выраженность болевого синдрома по ВАШ, Ме [25%; 75%], баллы	6,3 [5; 8]	3,1 [2; 5]*, #	2,5 [1; 3]*, #	6,2 [5; 8]	4,7 [3; 7]*	3,7 [2; 5]
Объем движений в поясничном отделе, % от физиологической нормы	12,0	20,0	20,0	13,0	18,0	18,0

Примечания.

1. ВАШ — Визуально-аналоговая шкала.

2. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с исходным уровнем ($p \leq 0,05$), знаком (#) — статистически значимые различия с группой сравнения ($p \leq 0,05$).

применение антидепрессантов, антиконвульсантов, физиотерапевтических методов, а также выполняли лечебные блокады с 1%-м лидокаином № 5 через день. Применение антидепрессантов рекомендовалось продолжить в течение 2 месяцев после выписки из стационара. В основной группе в состав комплексного лечения наряду с паравертебральной блокадой местным анестетиком входило локальное введение Мукосата по 2 мл паравертебрально и периартикулярно в области фасеточных суставов. После окончания стационарного лечения пациенты продолжали внутримышечные инъекции препарата Мукосат амбулаторно № 10. В группе сравнения лечение препаратом Мукосат не применялось.

Обследование включало неврологический осмотр, КТ/МРТ-исследование; все пациенты были осмотрены нейрохирургом и терапевтом. Критериями эффективности терапии служили: выраженность болевого синдрома по данным 10-балльной ВАШ; степень ограничения объема движений в поясничном отделе при гониометрическом измерении в процентах от физиологической нормы; данные Шкалы хронической боли (англ. Chronic Pain Grade Scale, CPGS). Показатели оценивали при поступлении в стационар (исходно), через 12 дней лечения в стационаре и через 30 дней от начала наблюдения.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы SPSS с использованием непараметрических критериев. Данные представлены в формате медианы и процентилей (Ме [25%; 75%]). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно в 51,1% наблюдений ($n = 23$) были выявлены рентгенологические признаки спондилоартроза (фасеточного синдрома), в 71,1% ($n = 32$) — спондилеза; протрузии диска/дисков имелись в 91,1% случаев ($n = 41$), грыжи диска/дисков — у 8,9% пациентов ($n = 4$). Тем не менее симптомы радикулопатии наблюдались лишь у половины пациентов ($n = 22$), у остальных 23 больных симптомов двигательных и чувствительных выпадений обнаружено не было. При анализе характера болевого синдрома обращало на себя внимание сочетание клинических маркеров ноцицептивной и невропатической боли.

В результате проведенного комплексного лечения улучшение состояния достигнуто у 40 (88,9%) пациентов. Трое из 30 (10,0%) пациентов основной группы и двое из

15 (13,3%) больных группы сравнения не отметили уменьшения болевого синдрома, у них не зафиксировано расширения объема движений в поясничном отделе. Нежелательных явлений у наблюдавшихся пациентов не обнаружено.

Продемонстрирована статистически значимо бóльшая эффективность в отношении купирования болевого синдрома в основной группе. Так, на 12-й день наблюдения в основной группе отмечалось уменьшение болевого синдрома по 10-балльной ВАШ в среднем на 3,2 балла, в то время как в группе сравнения — на 1,5 балла ($p = 0,02$) (табл.).

Следует отметить более выраженное нарастание положительного эффекта в основной группе при продолженном наблюдении. На 30-й день на уменьшение боли не менее чем на 50% указали 60,0% пациентов основной группы ($n = 18$), тогда как в группе сравнения этого результата достигли лишь 26,7% больных ($n = 4$) ($p = 0,03$).

По данным CPGS более выраженная динамика также отмечена в основной группе. При поступлении тяжесть болевого синдрома в обеих группах соответствовала 4-й степени (боль, значительно ограничивающая трудоспособность и жизнедеятельность). Через месяц у 12 (40,0%) пациентов основной группы тяжесть болевого синдрома соответствовала 2-й степени (выраженная боль, не ограничивающая жизнедеятельность и приводящая к легкой инвалидизации), у 15 (50,0%) — 1-й степени (боль низкой интенсивности, не ограничивающая жизнедеятельность или приводящая к легкой инвалидизации). В группе сравнения через месяц у 10 (66,7%) пациентов выраженность болевого синдрома соответствовала 2-й степени, у 3 (20,0%) — 1-й степени.

В обеих группах не было зафиксировано статистически значимого расширения объема движений (см. табл.).

Полученные результаты подтверждают мнение о повышении эффективности лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины при включении в терапевтический комплекс курсового применения парентеральных форм хондропротекторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование свидетельствует о целесообразности комбинированной локальной терапии, включающей местный анестетик и хондропротектор Мукосат. Такой подход позволяет воздействовать на различные патологические звенья хронического болевого синдрома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В.; Яхно Н.Н., ред. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. Клинические рекомендации. Изд. 2-е. М.: ИМА-пресс; 2014. 72 с. [Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V.; Yakhno N.N., red. Bolevoi sindrom: patofiziologiya, klinika, lechenie. Klinicheskie rekomendatsii. Izd. 2-e. M.: IMA-press; 2014. 72 s. (in Russian)]
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. М.: ИМА-пресс; 2016. 104 с. [Parfenov V.A., Isaikin A.I. Bol' v nizhnei chasti spiny: mify i real'nost'. M.: IMA-press; 2016. 104 s. (in Russian)]
- Сулова Е.Ю., Черненко О.А., Исайкин А.И. Причины, диагноз и лечение хронической неспецифической боли в нижней части спины. Мед. совет. 2014; 2: 52–6. [Suslova E.Yu., Chernenko O.A., Isaikin A.I. Prichiny, diagnoz i lechenie khronicheskoi nespetsificheskoi boli v nizhnei chasti spiny. Med. sovet. 2014; 2: 52–6. (in Russian)]
- ACPA resource guide to chronic pain medication & treatment. <http://www.theacpra.org/> (дата обращения — 02.11.2016).
- Есин Р.Г., Лотфуллина Н.З., Есин О.Р. Цервикалгия, дорсалгия, люмбагия: дифференциальная диагностика, дифференцированная терапия. Казань: изд-во Казанского ун-та; 2015. 280 с. [Esin R.G., Lotfullina N.Z., Esin O.R. Tservikalgiya, dorsalgija, lyumbalgiya: differentsial'naya diagnostika, differentsirovannaya terapiya. Kazan': izd-vo Kazanskogo un-ta; 2015. 280 s. (in Russian)]
- Колоколов О.В., Колоколова А.М. Боль в спине у пациентов с коморбидной патологией: как выбрать нестероидный противовоспалительный препарат. Рус. мед. журн. 2016; 25: 1718–23. [Kolokolov O.V., Kolokolova A.M. Bol' v spine u patsientov s komorbidnoi patologiej: kak vybrat' nesteroidnyi protivovospalitel'nyj preparat. Rus. med. zhurn. 2016; 25: 1718–23. (in Russian)]
- О'Коннор Т.К., Эйбрам С.Э. Атлас по инъекционным методам лечения боли. Пер. с англ., под общей ред. А.Н. Баринаова. М.: Медпресс-информ; 2015. 168 с. [O'Konnor T.K., Eibram S.E. Atlas po in'ektsionnym metodam lecheniya boli. Per. s angl., pod obshchei red. A.N. Barinova. M.: Medpress-inform; 2015. 168 s. (in Russian)]
- Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 годы. Рос. журн. боли. 2015; 3–4: 5–12. [Davydov O.S. Rasprostranennost' bolevykh sindromov i ikh vliyanie na kachestvo zhizni v mire i v Rossii po dannym issledovaniya global'nogo bremeni boleznei za period s 1990 po 2013 gody. Ros. zhurn. boli. 2015; 3–4: 5–12. (in Russian)]
- Андреев А.В., Громова О.А., Скоромец А.А. Применение миокаловых блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. Результаты двойного слепого исследования. Рус. мед. журн. 2002; 10(21): 968. [Andreev A.V., Gromova O.A., Skorometz A.A. Primenenie midokalmovykh blokad v lechenii spondilogennykh poyasnichnykh bolevykh sindromov. Rezul'taty dvoynogo slepogo issledovaniya. Rus. med. zhurn. 2002; 10(21): 968. (in Russian)]
- Данилов А.Б. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов — миф или реальность? Manage pain. 2018; 1: 2–7. [Danilov A.B. Antinotsitseptivnyi effekt khondroprotektorov — mif ili real'nost'? Manage pain. 2018; 1: 2–7. (in Russian)]
- Conte A., Volpi N., Palmieri L., Bahous I., Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*. 1995; 45(8): 918–25.
- Monfort J., Nacher M., Montell E., Vila J., Verges J., Benito P. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kda) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2005; 31(2): 71–6.
- Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 2000; 27(1): 205–11.
- Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D., Kolo F., Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(11): 3383–91. DOI: 10.1002/art.30574
- Itz C.J., Willems P.C., Zeilstra D.J., Huygen F.J.; Dutch Society of Anesthesiologists; Dutch Orthopedic Association; Dutch Neurosurgical Society. Dutch Multidisciplinary Guideline for Invasive Treatment of Pain Syndromes of the Lumbosacral Spine. *Pain Pract.* 2016; 16(1): 90–110. DOI: 10.1111/papr.12318
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2017; 166(7): 514–30. DOI: 10.7326/M16-2367
- Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю. Коморбидность и боль в нижней части спины: актуальные вопросы. Справ. поликлин. врача. 2016; 5: 30–5. [Vertkin A.L., Naumov A.V., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu. Komorbidnost' i bol' v nizhnei chasti spiny: aktual'nye voprosy. Sprav. poliklin. vracha. 2016; 5: 30–5. (in Russian)] ■

Применение биологической обратной связи в реабилитации лиц с травматической болезнью спинного мозга

Р.А. Бодрова^{1, 2}, А.Д. Закамырдина¹

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

² ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Цель исследования: оценка возможностей технологий с биологической обратной связью (БОС) у пациентов с травматической болезнью спинного мозга (ТБСМ), занимающихся адаптивной физической культурой (АФК).

Дизайн: рандомизированное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 48 мужчин в возрасте $25,8 \pm 2,1$ года с ТБСМ (поясничный уровень повреждения, давность травмы от 1,5 года до 6 лет). В группе 1 ($n = 18$) проводили стандартную терапию, активную механотерапию с БОС под контролем электромиографии (ЭМГ) мышц верхних и нижних конечностей и мышц спины, активно-пассивную электростимуляцию с БОС под контролем ЭМГ мышц спины и нижних конечностей. В группе 2 ($n = 30$) применяли только стандартную терапию.

Состояние пациентов оценивали по клиническим и функциональным шкалам; выполняли электронейрофизиологические исследования и исследование вегетативных функций; изучали данные протокола тестирования EN-TreeM по силе, амплитуде, средней скорости, мощности при концентрических и эксцентрических сокращениях мышц.

Результаты. В группе 1 при эксцентрических сокращениях мышц мощность увеличилась на 88,5%, амплитуда на 79,2% (в обоих случаях рост статистически значим: $p < 0,001$). В группе 2 показатели свободного движения статистически значимо не изменились ($p > 0,05$).

Заключение. Технологии с БОС повышают эффективность медицинской реабилитации пациентов с ТБСМ, занимающихся АФК.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, механотерапия, электромиостимуляция, биологическая обратная связь, адаптивная физическая культура.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Бодрова Р.А., Закамырдина А.Д. Применение биологической обратной связи в реабилитации лиц с травматической болезнью спинного мозга // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 31–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-31-35

Biofeedback in Rehabilitation for People with Traumatic Spinal Cord Injury

R.A. Bodrova^{1, 2}, A.D. Zakamyrdina¹

¹ Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russian Ministry of Health; 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

² Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlyovskaya St. Kazan, Russian Federation 420008

Objective of the Study: To assess the potential of biological feedback technologies (biofeedback) in patients with traumatic spinal cord injury doing adaptive physical activity.

Study Design: This was a randomized study.

Materials and Methods: Forty-eight males (mean age 25.8 ± 2.1) with traumatic lumbar spinal cord injuries, which had occurred 1.5 to six years prior to the study, were examined. Group 1 ($n = 18$) received conventional therapy, active mechanotherapy with biofeedback, the results of which were assessed by electromyogram of the upper-limb, lower-limb, and back muscles, and active-passive electrical stimulation with biofeedback, the results of which were assessed by electromyogram of the back and lower-limb muscles. Group 2 ($n = 30$) received conventional therapy alone.

The patients' condition was assessed according to clinical and functional scales. The study also evaluated findings from autonomic function and electroneurophysiological investigations, as well as data from EN-TreeM analysis (muscle strength, amplitude, power, and average speed during concentric and eccentric muscle contractions).

Study Results: In Group 1, muscle power and contraction amplitude increased by 88.5% and 79.2%, respectively (both changes were statistically significant; $p < 0.001$), during eccentric contractions. In Group 2, there were no statistically significant changes in the unrestricted motion parameters ($p > 0.05$).

Conclusion: Biofeedback technologies improve medical rehabilitation outcomes for patients with traumatic spinal cord injury doing adaptive physical activity.

Keywords: medical rehabilitation, mechanotherapy, electrical muscle stimulation, biological feedback, adaptive physical activity.

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

For reference: Bodrova R.A., Zakamyrdina A.D. Biofeedback in Rehabilitation for People with Traumatic Spinal Cord Injury. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 31–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-31-35

Бодрова Резеда Ахметовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой реабилитологии и спортивной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины ФГАУ ВО КФУ. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36. eLIBRARY.RU SPIN: 1201-5698. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3540-0162>. E-mail: kafedra-reabil-kgma@mail.ru (Окончание на с. 32.)



Лица с ограниченными возможностями составляют около 10% населения земного шара, и с каждым годом число инвалидов увеличивается, несмотря на значительный прогресс медицинских технологий. На сегодняшний день одной из приоритетных задач является разработка эффективных программ реабилитации лиц с травматической болезнью спинного мозга (ТБСМ) с включением технологий с биологической обратной связью (БОС) [1–8].

Появление новых аппаратно-программных комплексов с БОС, которые помогают дозировать механическую нагрузку при выполнении движений, позволило значительно расширить возможности реабилитации. По данным ряда авторов, БОС приобретает большую ценность как метод оптимизации состояния функциональных систем организма [5, 9–13]. Спектр применения метода БОС очень широк, а одним из наиболее перспективных направлений его реализации является использование различных электронных устройств, воспринимающих изменение физиологических параметров и преобразующих снятую ими информацию в звуковые, зрительные, тактильные и другие сигналы обратной связи. Получая объективную информацию по соответствующей методике, пациент под наблюдением специалиста или самостоятельно развивает возможности управления резервами собственного организма [12, 14, 15].

Тренировка мышц на аппаратных комплексах с БОС — эффективный и перспективный метод реабилитации лиц с ТБСМ [9, 10, 16–20].

Целью исследования явилось изучение возможностей технологий с биологической обратной связью у лиц, занимающихся адаптивной физической культурой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением на базе центра реабилитации Госпиталя для ветеранов войн Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань) находились 48 пациентов с ТБСМ с повреждением поясничного отдела спинного мозга. Возраст больных составлял $25,8 \pm 2,1$ года, давность заболевания варьировала от 1,5 года до 6 лет. Пациенты были рандомизированы на две группы.

Первая (основная) группа — 18 пациентов, получавших стандартную терапию, а также активную механотерапию с БОС под контролем электромиографии (ЭМГ) мышц верхних и нижних конечностей и мышц спины с помощью аппаратно-программного комплекса EN-TreeM (Нидерланды), активно-пассивную электростимуляцию с БОС под контролем ЭМГ мышц спины и нижних конечностей. Проводили 10–12 занятий на увеличение мышечной силы и 10–12 занятий на повышение выносливости мышц нижних конечностей, длительность каждого занятия составляла 45–60 минут. Применяли импульсы с несущей частотой 2,5–4 кГц премодулированным прерывистым переменным током в изопланарном векторном поле с частотой импульсов 20–40 Гц, соотношением интервала 1 : 2 при волновой программе интенсивностью 6–7 мА/мин, максимальной силе тока 80 мА до появления безболезненного видимого сокращения. Длительность процедур — 10–12 минут на поле, количество процедур — 10–12 с повторными курсами через 2–3 месяца.

Вторая (контрольная) группа — 30 пациентов, получавших стандартную терапию: индивидуальную и групповую лечебную гимнастику, массаж, электромиостимуляцию без БОС с помощью аппарата «Стимул-1» (Россия) с частотой 30 Гц при силе тока до 15–40 мА, пассивную механотерапию без БОС на верхние и нижние конечности на аппарате Artromot (Германия). Количество процедур — 10–12 с повторными курсами через 2–3 месяца.

Для оценки эффективности медицинской реабилитации использовали клинические шкалы, классификацию Американской ассоциации спинальной травмы (англ. American Spinal Injury Association, ASIA), Шкалу функциональной независимости (англ. Functional Independence Measure, FIM), модифицированную Функциональную оценочную шкалу активности и качества жизни (итал. Valutazione Funzionale Mielolesi, VFM), опросник «Самочувствие, активность, настроение» (САН), психологический тест Спилберга — Ханина. Осуществляли электрофизиологические исследования на аппарате «Нейро-ЭМГ-Микро» («Нейрософт», Россия) и исследование вегетативных функций на электрокардиографе «Поли-Спектр-8/EX» («Нейрософт», Россия). Изучали данные протокола тестирования EN-TreeM по силе, амплитуде, средней скорости, мощности при концентрических и эксцентрических сокращениях мышц.

Статистический анализ выполняли на персональном компьютере под управлением операционной системы MS Windows 7 (Microsoft) с использованием программы для работы с электронными таблицами MS Excel из пакета Office 365 (Microsoft). Для оценки статистической значимости различий между основной и контрольной группами до и после проведения медицинской реабилитации применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни для независимых переменных. Связи между показателями с учетом характера распределения изучали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ТБСМ наблюдали поясничный уровень повреждения (100%; $n = 48$) с преимущественным поражением одной ноги (45,8%; $n = 22$) и преобладанием патологических симптомов в дистальных отделах нижних конечностей. У 37,5% больных ($n = 18$) имелись полные параличи, у 41,7% ($n = 20$) — атрофии мышц нижних конечностей.

Были диагностированы также сегментарные чувствительные нарушения асимметричного характера. У 12,5% пациентов ($n = 6$) наблюдали боли в области конечностей и позвоночника, 60,4% ($n = 29$) беспокоили нарушения функции тазовых органов. Отмечались следующие осложнения: рецидивирующие воспалительные поражения мочеполовой системы (14,6%; $n = 7$), пролежни (2,1%; $n = 1$), контрактуры суставов нижних конечностей (20,8%; $n = 10$).

По шкале ASIA преобладала группа C — 58,3% ($n = 28$) (табл. 1).

Динамика клинико-электрофизиологических показателей в основной группе после курса реабилитации была положительной для поражений как сегментарного типа (СТ) (до реабилитации — $9,16 \pm 0,17$ ед., после — $10,33 \pm 0,25$ ед.;

Таблица 1

Распределение участников исследования по степени тяжести поражения (n = 48)¹

Степень тяжести	Уровень повреждения спинного мозга — поясничный	
	абс.	%
A	0	0,0
B	13	27,1
C	28	58,3
D	7	14,6
E	0	0,0
Итого	48	100,0

¹ По классификации Американской ассоциации спинальной травмы (англ. American Spinal Injury Association).

p < 0,01), так и проводникового типа (ПТ) (до реабилитации — 6,76 ± 0,11 ед., после — 7,88 ± 0,17 ед.; p < 0,01).

В контрольной группе в процессе реабилитации значения данных показателей статистически значимо не изменились: по поражениям СТ до реабилитации — 9,27 ± 0,21 ед., после — 9,55 ± 0,23 ед. (p > 0,05); по поражениям ПТ до реабилитации — 6,70 ± 0,12 ед., после — 6,88 ± 0,15 ед. (p > 0,05).

В основной группе статистически значимо уменьшилась полисимпатическая рефлекторная возбудимость (ПРВ) пациентов: длительность R2-компонента мигательного рефлекса до реабилитации — 37,9 ± 2,3 мс, после — 35,2 ± 2,1 мс (p < 0,01). В контрольной группе статистически значимые различия ПРВ до и после реабилитации выявлены не были: 37,8 ± 2,6 мс и 36,9 ± 2,7 мс соответственно (p > 0,05).

При оценке вариабельности ритма сердца, проведенной после поуровневой активной лечебной гимнастики, в положении лежа (фоновая запись) наблюдали статистически значимое повышение общей мощности спектра (до 3695 мс²), мощности спектра низких частот (до 846 мс²), очень низких частот (до 1354 мс²), высоких частот (до 824 мс²). Во всех случаях различия с контрольной группой статистически значимы (p < 0,001).

Ортоstaticкая проба после курса реабилитации в основной группе выявила улучшение вегетативной реактивности (коэффициент 30/15 равен 1,45; p < 0,001), что свидетельствовало о нормализации парасимпатической регуляции и сердечного ритма. Снижение соотношения частот низкого диапазона и частот высокого диапазона (до реабилитации — 3,4, после — 2,6; p < 0,001) при ортоstaticкой пробе демонстрировало статистически значимое уменьшение церебральных эрготропных и гуморально-метаболических влияний по сравнению с контрольной группой (до реабилитации — 3,6, после — 3,7; p > 0,05).

После курса реабилитации у пациентов основной группы по шкале ASIA отмечали улучшение чувствительной функции на 12,1% (до реабилитации — 152,3 ± 10,2 балла, после — 170,7 ± 14,5 балла; p = 0,029), двигательной функции на 17,2% (до реабилитации — 68,2 ± 3,1 балла, после — 79,9 ± 4,4 балла; p = 0,032). В контрольной группе чувствительная функция улучшилась только на 2,5% (с 151,6 ± 12,8 до 155,4 ± 11,1 балла; p = 0,52) и двигательная функция — на 3,9% (с 69,4 ± 4,7 до 72,1 ± 5,6 балла; p = 0,18).

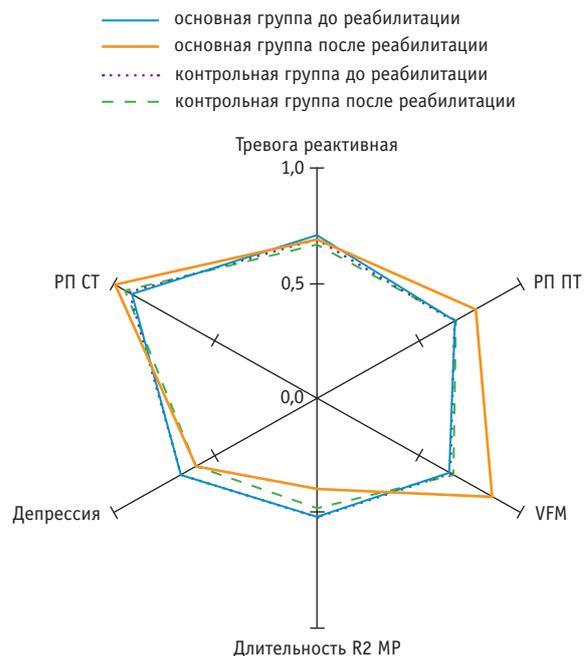
По шкале VFM в основной группе наблюдали увеличение суммарных баллов на 13,7% (до реабилитации — 227,4 ± 11,8 балла, после — 258,6 ± 12,1 балла; p < 0,001), по шкале FIM на 11,6% (до реабилитации — 105,1 ± 9,4 балла, после — 117,3 ± 8,9 балла; p < 0,001). В контрольной группе в процессе реабилитации значения этих показателей статистически значимо не изменились: по шкале VFM они увеличились на 3,7% (225,8 ± 10,3 и 234,2 ± 9,5 балла до и после реабилитации соответственно; p > 0,05), по шкале FIM на 4,2% (104,2 ± 6,1 и 108,6 ± 7,2 балла соответственно; p > 0,05).

В психоэмоциональной сфере, оцененной по шкале Спилбергера — Ханина, у пациентов основной группы выявлена положительная динамика: снижение уровня реактивной тревожности на 11,2% (с 32,1 ± 1,6 до 28,5 ± 1,2 балла; p < 0,001) и снижение уровня депрессии на 29,0% (с 10,7 ± 1,2 до 7,6 ± 1,1 балла; p < 0,001). В контрольной группе достигнутые результаты не имели статистической значимости: уровень тревоги снизился только на 3,1% (с 32,7 ± 1,3 до 31,7 ± 1,1 балла; p = 0,27), а депрессии — на 3,7% (с 10,8 ± 0,9 до 10,4 ± 1,2 балла; p = 0,09). При оценке данных тестирования по опроснику САИ в основной группе отмечали увеличение показателей на 17,7% (до реабилитации — 44,6 ± 3,3 балла, после — 52,5 ± 3,4 балла; p = 0,007), тогда как в контрольной группе рост составил 4,5%, что не было статистически значимым результатом (до реабилитации — 44,2 ± 3,1 балла, после — 46,2 ± 2,4 балла; p = 0,08).

Динамика основных показателей клинко-электрофизиологического исследования в процессе реабилитации участников основной и контрольной групп представлена на рисунке.

Рис. Динамика нормализованных показателей клинко-электрофизиологического исследования.

Примечание. МР — мигательный рефлекс; РП ПТ и РП СТ — реабилитационный потенциал при поражениях проводникового и сегментарного типа соответственно; VFM — модифицированная Функциональная оценочная шкала активности и качества жизни (итал. Valutazione Funzionale Mielolesi)



В основной группе отмечали увеличение показателей силы на 18,2% ($p < 0,001$) при концентрических сокращениях мышц и на 15,5% ($p < 0,001$) при эксцентрических сокращениях. В контрольной группе их рост составил 2,3% ($p = 0,39$) и 1,4% ($p = 0,09$) соответственно (табл. 2).

При анализе показателей мощности при концентрических и эксцентрических сокращениях мышц в основной группе выявили их повышение на 84,1% ($p < 0,001$) и 88,5% ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе — на 14,6% ($p = 0,31$) и 3,9% ($p = 0,09$) соответственно (см. табл. 2).

В основной группе наблюдали увеличение амплитуды на 68,1% ($p < 0,001$) при концентрических сокращениях мышц и на 79,2% ($p < 0,001$) при эксцентрических сокращениях; в контрольной группе амплитуда увеличилась на 6,5% ($p = 0,11$) и 6,0% ($p = 0,82$) соответственно (см. табл. 2).

Средняя скорость в основной группе повысилась на 28,3% ($p = 0,002$) при концентрических сокращениях мышц и на 18,2% ($p < 0,001$) при эксцентрических сокращениях; в контрольной группе повышение скорости составило 1,5% ($p = 0,06$) и 2,4% ($p = 0,07$) соответственно (см. табл. 2).

У пациентов с ТБСМ на поясничном уровне увеличение мощности, средней скорости и амплитуды при концентрических сокращениях мышц связано с повышением выносливости и эластичности мышц нижних конечностей, что обусловлено ежедневной многократной тренировкой мышц, которые участвуют в ходьбе.

Таким образом, в результате электрофизиологических исследований установлены патофизиологические особенности ТБСМ: неравномерность и асимметричность поражения сегментарного аппарата спинного мозга. При клиническом обследовании смешанный парез в руках или ногах может представляться более тяжелым, чем при электрофизиологическом обследовании: электрофизиологические тесты дают информа-

цию о сохранности нейронных структур, тогда как у пациента может не быть активных движений в определенной мышечной группе. Следовательно, можно предположить эффективность направленного процесса активной реабилитации.

Назначение механотерапии и электростимуляции с БОС под контролем ЭМГ позволило пациентам принимать активное участие в реабилитации и проводить самоконтроль ее эффективности.

После курса реабилитации в основной группе отмечалось статистически значимое увеличение показателей по шкале ASIA ($p < 0,05$), шкалам VFM и FIM (в обоих случаях $p < 0,001$), а также была выявлена положительная динамика в психоэмоциональной сфере.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении медицинской реабилитации пациентов с травматической болезнью спинного мозга (ТБСМ) на поясничном уровне необходимо исследовать мигательный полисинаптический рефлекс для оценки уровня полисинаптической рефлексорной возбудимости с целью определения функционального состояния, степени нарушений супраспинальных систем.

Изменения вегетативного тонуса, реактивности и обеспечения деятельности у пациентов с ТБСМ следует определять методом оценки вариабельности ритма сердца на всех этапах реабилитации.

Частое выявление эмоционально-аффективных нарушений у пациентов с ТБСМ, занимающихся адаптивной физической культурой, требует назначения психологической медицинской реабилитации и рефлексотерапии.

Активная медицинская реабилитация пациентов с ТБСМ с поясничным уровнем повреждения должна включать применение электростимуляции с биологической обратной связью (БОС) под контролем электромиографии (ЭМГ),

Таблица 2

Динамика показателей свободного движения при концентрических и эксцентрических сокращениях мышц ($M \pm \sigma$)¹

Показатели	Основная группа (n = 18)				Контрольная группа (n = 30)			
	при поступлении		при выписке		при поступлении		при выписке	
Сила при концентрических сокращениях, Н	151,1 ± 6,4		178,6 ± 6,0		151,3 ± 6,6		154,8 ± 6,2	
	p < 0,001				p > 0,05			
Сила при эксцентрических сокращениях, Н	155,2 ± 6,1		179,3 ± 5,4		155,4 ± 5,7		157,6 ± 6,4	
	p < 0,001				p > 0,05			
Мощность при концентрических сокращениях, Вт	8,2 ± 0,9		15,1 ± 1,5		8,9 ± 0,8		10,2 ± 1,2	
	p < 0,001				p > 0,05			
Мощность при эксцентрических сокращениях, Вт	10,4 ± 1,1		19,6 ± 2,1		10,3 ± 0,9		10,7 ± 1,3	
	p < 0,001				p > 0,05			
Амплитуда при концентрических сокращениях, м	0,47	0,02	0,79	0,06	0,46	0,04	0,49	0,08
	p < 0,001				p > 0,05			
Амплитуда при эксцентрических сокращениях, м	0,48	0,01	0,86	0,03	0,50	0,02	0,53	0,08
	p < 0,001				p > 0,05			
Средняя скорость при концентрических сокращениях, м/с	2,01	0,03	2,58	0,05	2,03	0,05	2,06	0,06
	p < 0,01				p > 0,05			
Средняя скорость при эксцентрических сокращениях, м/с	2,09	0,03	2,47	0,04	2,1	0,06	2,15	0,07
	p < 0,001				p > 0,05			

¹ По результатам тестирования на аппаратно-программном комплексе EN-TreeM.

механотерапию с БОС под контролем ЭМГ и активно-пассивную ходьбу, так как эти методы статистически значимо

повышают эффективность реабилитации и качество жизни у данного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. М.: Наука; 1966. 494 с. [Bernshtein N.A. *Fiziologiya dvizhenii i aktivnost'*. M.: Nauka; 1966. 494 s. (in Russian)]
2. Бодрова Р.А., Закамырдина А.Д. Активная механотерапия в реабилитации лиц, занимающихся адаптивной физической культурой. Доктор.Ру. 2017; 11(140): 57–60. [Bodrova R.A., Zakamyrdina A.D. *Aktivnaya mekhanoterapiya v reabilitatsii lits, zanimayushchikhsya adaptivnoi fizicheskoi kul'turoi*. Doktor.Ru. 2017; 11(140): 57–60. (in Russian)]
3. Бодрова Р.А., Аухадеев Э.И., Якупов Р.А., Закамырдина А.Д., Кормачев М.В. Обоснование применения технологий медицинской реабилитации с биологической обратной связью у пациентов с повреждением спинного мозга с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. *Практ. медицина*. 2017; 1(102): 104–9. [Bodrova R.A., Aukhadeev E.I., Yakupov R.A., Zakamyrdina A.D., Kormachev M.V. *Obosnovanie primeneniya tekhnologii meditsinskoj reabilitatsii s biologicheskoi obratnoi svyaz'yu u patsientov s povrezhdeniem spinnogo mozga s pozitsii Mezhdunarodnoy klassifikatsii funktsionirovaniya, ogranichenii zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya*. *Prakt. meditsina*. 2017; 1(102): 104–9. (in Russian)]
4. Довгань В.И., Темкин И.Б. Механотерапия. М.: Медицина; 1981. 128 с. [Dovgan' V.I., Temkin I.B. *Mekhanoterapiya*. M.: Meditsina; 1981. 128 s. (in Russian)]
5. Biluts H., Abebe M., Laeke T., Tirsit A., Belete A. Pattern of spine and spinal cord injuries in tikur anbessa hospital, ethiopia. *Ethiop. Med. J.* 2015; 53(2): 75–82.
6. Madaris L.L., Onyebueke M., Liebman J., Martin A. SCI Hospital in Home Program: bringing hospital care home for veterans with spinal cord injury. *Nurs. Adm. Q.* 2016; 40(2): 109–14. DOI: 10.1097/NAQ.000000000000150
7. Falconi A., Flick D., Ferguson J., Glorioso J.E. Spinal cord injuries in wave-riding sports: the influence of environmental and sport-specific factors. *Curr. Sports Med. Rep.* 2016; 15(2): 116–20. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000246
8. Falconi A., Flick D., Ferguson J., Glorioso J.E. Spinal cord injuries in wave-riding sports: the influence of environmental and sport-specific factors. *Curr. Sports Med. Rep.* 2016; 15(2): 116–20. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000246
9. Макарова М.Р., Шаповаленко Т.В., Лядов К.В. Значение механотерапии в комплексной реабилитации больных с травмой спинного мозга. Доктор.Ру; 2011; 8(67): 58–62. [Makarova M.R., Shapovalenko T.V., Lyadov K.V. *Znachenie mekhanoterapii v kompleksnoi reabilitatsii bol'nykh s travmoy spinnogo mozga*. Doktor.Ru; 2011; 8(67): 58–62. (in Russian)]
10. Махов А.С. Управление развитием адаптивного спорта в России: Автореф. дисс. ... докт. пед. наук: 13.00.04. М., 2013. 41 с. [Makhov A.S. *Upravlenie razvitiem adaptivnogo sporta v Rossii: Avtoref. diss. ... dokt. ped. nauk: 13.00.04*. M., 2013. 41 s. (in Russian)]
11. Кузнецов А.Н., Даминов В.Д., Канкулова Е.А., Уварова О.А. Роботизированное восстановление функции ходьбы у больных с церебральным инсультом. *Вестн. восстанов. медицины*. 2011; 1: 46–9. [Kuznetsov A.N., Daminov V.D., Kankulova E.A., Uvarova O.A. *Robotizirovannoe vosstanovlenie funktsii khod'by u bol'nykh s tserebral'nym insultom*. *Vestn. vosstanov. meditsiny*. 2011; 1: 46–9. (in Russian)]
12. Dobkin B.H. Bradley's neurology in clinical practice. Principles and practices of neurological rehabilitation. 2012; 1(2): 852–94.
13. Zhifeng, Kou New era of treatment and evaluation of traumatic brain injury and spinal cord injury. *Neural. Regen. Res.* 2016; 11(1): 6. DOI: 10.4103/1673-5374.169600
14. Finch C.F., Talpey S., Bradshaw A., Soligard T., Engebretsen L. Research priorities of international sporting federations and the IOC research centres. *BMJ Open Sport. Exerc. Med.* 2016; 2(1): e000168. DOI: 10.1136/bmjsem-2016-000168
15. Wang Y.J., Li J.J., Zhou H.J., Liu G.L., Zheng Y., Wei B. et al. Surface electromyography as a measure of trunk muscle activity in patients with spinal cord injury: a meta-analytic review. *J. Spinal. Cord. Med.* 2016; 39(1): 15–23. DOI: 10.1179/2045772315Y.0000000059
16. Falconi A., Flick D., Ferguson J., Glorioso J.E. Spinal cord injuries in wave-riding sports: the influence of environmental and sport-specific factors. *Curr. Sports Med. Rep.* 2016; 15(2): 116–20. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000246
17. Niu X., Varoqui D., Kindig M., Mirbagheri M.M. Prediction of gait recovery in spinal cord injured individuals trained with robotic gait orthosis. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2014; 11: 42. DOI: 10.1186/1743-0003-11-42
18. Fleerkotte B.M., Koopman B., Buurke J.H., van Asseldonk E.H., van der Kooij H., Rietman J.S. The effect of impedance-controlled robotic gait training on walking ability and quality in individuals with chronic incomplete spinal cord injury: an explorative study. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2014; 11: 26. DOI: 10.1186/1743-0003-11-26
19. Guan X., Liu Y., Gao L., Ji L., Wang R., Yang M. et al. Trunk muscle activity patterns in a person with spinal cord injury walking with different un-powered exoskeletons: A case study. *J. Rehabil. Med.* 2016; 48(4): 390–5. DOI: 10.2340/16501977-2065
20. Varoto R., Cliquet A.Jr. Experiencing functional electrical stimulation roots on education, and clinical developments in paraplegia and tetraplegia with technological innovation. *Artif. Organs.* 2015; 39(10): E187–201. DOI: 10.1111/aor.12620



Оценка риска общественно опасного поведения у лиц с психическими расстройствами, не исключающими вменяемость

О.А. Макушкина, Н.Г. Шарабидзе, С.М. Авдонина, Д.С. Серебрякова

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

Цель исследования: определение возможности применения методики структурированной оценки риска опасного поведения (СОРОП) для оценки общественной опасности лиц с психическими расстройствами, не исключающими вменяемость.

Дизайн: наблюдательное описательное исследование.

Материалы и методы. С использованием методики СОРОП обследовано 100 больных — мужчин и женщин в возрасте 17–59 лет (средний возраст — 28,98 ± 10,8 года). Пациенты были разделены на две группы: 1 — лица с нетяжелыми психическими расстройствами, уровень дисрегуляции деятельности которых в момент совершения правонарушения маркировался экспертным решением — признанием их ограниченно вменяемыми (n = 50); 2 — пациенты с правоупослушным поведением, получавшие консультативно-лечебную помощь врача-психиатра (n = 50).

Результаты. Надежность — внутренняя согласованность методики СОРОП для 1-й и 2-й групп составила 0,757 и 0,582 соответственно (коэффициент альфа Кронбаха), расщепленная надежность — 0,708 и 0,573 (коэффициент Спирмена — Брауна). Получены статистически значимые различия между группами по четырем из семи клинических признаков, по шести из девяти признаков, связанных с историей жизни больного, и по всем признакам, характеризующим социальную адаптацию больного, за исключением стабильной трудовой занятости на протяжении жизни.

Заключение. Методика СОРОП имеет допустимый уровень надежности и может использоваться в качестве эффективного инструмента оценки потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами, не исключающими вменяемость, в дополнение к клиническому анализу.

Ключевые слова: методика структурированной оценки риска опасного поведения, ограниченная вменяемость, факторы риска, протективные факторы, профилактика.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Макушкина О.А., Шарабидзе Н.Г., Авдонина С.М., Серебрякова Д.С. Оценка риска общественно опасного поведения у лиц с психическими расстройствами, не исключающими вменяемость // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 36–41. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-36-41



Assessing the Risk of Socially Dangerous Behavior in People with Mental Disorders, Who May Nonetheless Be Deemed Sane

O.A. Makushkina, N.G. Sharabidze, S.M. Avdonina, D.S. Serebryakova

V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Russian Ministry of Health; 23 Kropotkinsky Pereulok, Moscow, Russian Federation 119034

Objective of the Study: To evaluate the possibility of using SOROP, a tool for the structured assessment of the risk of dangerous behavior, to evaluate the probability of danger to society from people with mental disorders who may be deemed sane.

Study Design: This was an observational descriptive study.

Materials and Methods: The SOROP tool was used to examine 100 patients, men and women, aged 17 to 59 (mean age, 28.98 ± 10.8). The patients were divided into two groups: Group 1 (n = 50) consisted of people with non-severe mental disorders who, based on their degree of behavioral dysregulation at the moment of committing a crime, were deemed by experts to have limited sanity; and Group 2 was made up of law-abiding patients who were receiving psychiatric counselling and treatment (n = 50).

Study Results: The internal consistency (reliability) of the SOROP tool was 0.757 and 0.582 for Groups 1 and 2, respectively (Cronbach's alpha) and split-half reliability was 0.708 and 0.573 (Spearman–Brown coefficient). The study revealed statistically significant differences between the groups with respect to four out of seven clinical signs, six out of nine parameters related to the patients' personal history, and all parameters defining their social adaptation, with the exception of lifelong employment stability.

Conclusion: SOROP has an acceptable degree of reliability and may be used, together with clinical examination, as an effective tool to assess the likelihood of socially dangerous behavior in people with mental disorders who may be deemed sane.

Keywords: tool for structured assessment of risk of dangerous behavior (SOROP), limited sanity, risk factors, protective factors, prevention.

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

For reference: Makushkina O.A., Sharabidze N.G., Avdonina S.M., Serebryakova D.S. Assessing the Risk of Socially Dangerous Behavior in People with Mental Disorders, Who May Nonetheless Be Deemed Sane. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 36–41. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-36-41

Авдонина Серафима Михайловна — лаборант-исследователь отдела судебно-психиатрической профилактики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119034, Россия, г. Москва, Кротопкинский пер., д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 9262-1018. E-mail: serafimaavdonina@mail.ru
Макушкина Оксана Анатольевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела судебно-психиатрической профилактики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119034, Россия, г. Москва, Кротопкинский пер., д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 7676-1630. E-mail: makushkina@serbsky.ru
(Окончание на с. 37.)

Одной из наиболее актуальных исследовательских задач в судебно-психиатрической практике является определение потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами.

Известно, что правонарушения совершают как психически здоровые граждане, так и лица с различными формами психической патологии, часть из которых во время совершения преступления в силу психического расстройства не могут в полной мере осознавать фактический характер и общественную опасность своих действий либо руководить ими (ограниченно вменяемые). Как показывают результаты исследований, эти больные обладают адекватной, но недостаточной способностью к целенаправленному и осознанному совершению действий [1, 2].

В соответствии с уголовным законодательством, в отношении данной категории лиц судом может быть назначено принудительное наблюдение и лечение у врача-психиатра в амбулаторных условиях. Его назначение и отмена требует от специалистов определения потенциальной общественной опасности больного по психическому состоянию.

С целью более эффективного прогноза общественно опасного поведения, повышения его объективизации и доказательности специалистами Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Минздрава России (далее — ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России) разработана оригинальная методика структурированной оценки риска опасного поведения (СОРОП) [3]. Доказано, что эта методика имеет высокую надежность и эффективность у лиц с выраженными психическими расстройствами. В частности, результаты апробационных исследований продемонстрировали допустимые уровни надежности, содержательной и прогностической валидности, высокую предсказательную способность СОРОП в оценке потенциальной общественной опасности [4].

Целью настоящего исследования являлось определение возможности применения методики СОРОП для оценки риска противоправного поведения у лиц с психическими расстройствами, не исключающими вменяемость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное описательное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и медицинских организаций психиатрического профиля Московской области.

С использованием методики СОРОП оценена потенциальная общественная опасность 100 больных — мужчин и женщин в возрасте от 17 до 59 лет (средний возраст составлял $28,98 \pm 10,80$ года). Больных разделили на две группы по 50 человек. В *первую (основную) группу* были включены лица с нетяжелыми психическими расстройствами, уровень дисрегуляции деятельности которых в момент совершения правонарушения маркировался экспертным решением — признанием их ограниченно вменяемыми. *Вторую группу (группу сравнения)* составили пациенты с правоуполномоченным поведением, получавшие консультативно-лечебную помощь у врача-психиатра.

В нозологической структуре психических заболеваний в основной группе преобладали органические психические расстройства различной этиологии (60,0%), преимущественно смешанной (34,0%), расстройства зрелой личности (32,0%) и умственная отсталость (8,0%); в группе сравнения — психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ) (42,0%), расстройства зрелой личности (40,0%) и аффективные расстройства (18,0%).

В СОРОП используются 22 статичных и динамичных параметра (признака) для определения общественной опасности, которые распределены между тремя блоками: блоком клинических признаков, блоком признаков, связанных с историей жизни больного, и блоком признаков, характеризующих его социальную адаптацию. Параметры являются высокоинформативными и статистически значимыми. Наряду с факторами риска в методике учитываются защитные (протективные) факторы, снижающие вероятность опасного поведения. Проводящий оценку специалист должен выявить их наличие либо отсутствие у больного с заполнением протокола исследования.

Блок клинических признаков включает семь параметров, направленных на определение наличия клинических предпосылок для формирования опасного поведения, в том числе с позиций комплаентности пациента и коморбидности с болезнями зависимости. Максимальная сумма баллов по данному блоку равна 46. *Блок признаков, связанных с историей жизни больного*, состоит из семи параметров, таких как наличие криминального опыта, расстройств поведения в детском (подростковом) возрасте, антисоциальной структуры личности в преморбиде и пр. Формально к данному блоку отнесены также две возрастные характеристики. Максимально возможный суммарный балл равен 43. В *блоке признаков, характеризующих социальную адаптацию больного*, оцениваются шесть факторов, максимальный результат по данному блоку составляет 23 балла.

Признаки обладают разной прогностической способностью и заложены в систему оценки в порядке убывания информативности. Сумма прогностических коэффициентов распределяется в пороговом диапазоне от -20 до $+20$ баллов. При достижении порога $+20$ баллов специалист дает заключение о высоком риске совершения опасных действий по результатам скрининга, при достижении порога -20 баллов — о низком риске совершения опасных действий по результатам скрининга. Внутри диагностических порогов баллы распределены следующим образом: повышенному риску соответствует диапазон от $+6$ до $+19$ баллов; среднему — от -6 до $+6$ баллов; пониженному — от -19 до -6 баллов.

Оценку потенциальной общественной опасности при помощи методики СОРОП проводили на период совершения правонарушения (первая группа) или на период исследования (вторая группа).

Верификацию полученных результатов осуществляли в программе SPSS Statistics 19.0 (США) с использованием коэффициента альфа Кронбаха, коэффициента Спирмена — Брауна, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и t-критерия Стьюдента для двух независимых выборок.

Серебрякова Дарья Сергеевна — лаборант-исследователь отдела судебно-психиатрической профилактики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119034, Россия, г. Москва, Кротоцкий пер., д. 23. E-mail: 9181919@gmail.com
Шарабидзе Нино Гурамовна — младший научный сотрудник отдела судебно-психиатрической профилактики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 119034, Россия, г. Москва, Кротоцкий пер., д. 23. eLIBRARY.RU SPIN: 6086-7274. E-mail: sharabidze.n@serbsky.ru (Окончание. Начало см. на с. 36.)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

I. Проверка надежности методики СОРОП

Данные по надежности — внутренней согласованности методики, рассчитанные с помощью коэффициента альфа Кронбаха, приведены в таблице 1.

Дополнительно была измерена расщепленная надежность с использованием коэффициента Спирмена — Брауна для первой и второй групп и выборки в целом, полученные значения составили $r = 0,708$, $r = 0,573$ и $r = 0,865$ соответственно при $p < 0,001$.

По результатам расчета показателей надежности-согласованности и расщепленной надежности можно говорить о хорошем уровне надежности методики СОРОП для первой группы (ограниченно вменяемые лица), а также для всей выборки обследованных. Во второй группе значения коэффициентов надежности составили менее 0,7, что отчасти могло быть обусловлено разнонаправленным содержанием пунктов методики СОРОП, в которой учитываются как клинические симптомы широкого спектра, так и данные анамнеза, сведения о социальном функционировании больных. Можно также предположить, что результаты, полученные во второй группе, связаны с особенностями ее состава: группа представлена преимущественно лицами с болезнями зависимости, и, вероятно, это определяет специфику их клинических характеристик и, как следствие, больший разброс значений по пунктам методики. В последующем, с целью дополнительной оценки показателей надежности инструмента, целесообразно проанализировать применение методики СОРОП у пациентов с нетяжелой психической патологией с право-слушным поведением, без зависимости от ПАВ.

Следует учитывать также, что по результатам ряда исследований [5, 6] при использовании шкал, измеряющих сложные клинико-психологические конструкты, значения коэффициентов надежности, равные 0,6, являются удовлетворительными.

В целом полученные значения коэффициента альфа Кронбаха свидетельствуют о возможности применения методики СОРОП для определения потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами, не исключаями вменяемость.

II. Анализ результатов оценки риска общественной опасности по методике СОРОП в сравниваемых группах

С помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) проведено сравнение групп обследованных по суммарным баллам методики СОРОП. Возможность выполнения ANOVA была подтверждена отсутствием статистически значимых различий между дисперсиями в сравниваемых выборках (Levene's Statistic = 2,164 при $p = 0,145$, $p > 0,05$). С помощью ANOVA наиболее высокий риск совершения противоправных действий выявлен у больных первой группы и значительно меньший риск по среднему значению — у лиц второй группы (рис.).

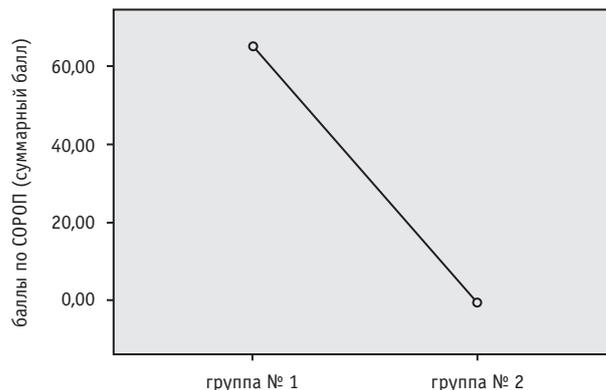
Таблица 1

Коэффициент альфа Кронбаха методики СОРОП

Показатель	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	Всего (n = 100)
Общий балл СОРОП	0,757	0,582	0,868

$P < 0,001$.

Рис. Степень риска совершения противоправных действий в группах больных, средний суммарный балл



Результаты однофакторного дисперсионного анализа подтверждают гипотезу о возможности применения методики СОРОП для определения различий по степени выраженности потенциальной общественной опасности у лиц с нетяжелой психической патологией.

III. Оценка различий по пунктам методики СОРОП в сравниваемых группах

Помимо сравнения средних значений суммарных баллов СОРОП, проанализирован вклад каждого пункта методики в значение показателя риска противоправного поведения в группах сравнения. На данном этапе исследования применен t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок с выделением пунктов методики, по которым имелись статистически значимые различия (табл. 2).

По результатам статистической обработки данных установлены статистически значимые различия по четырем пунктам из блока клинических признаков методики СОРОП: № 1 («выраженные нарушения поведения»), № 3 («выраженная прогрессивность психического расстройства с антисоциальными и/или аутоагрессивными тенденциями и снижением контроля над поведением»), № 5 («зависимость или злоупотребление алкоголем, иными ПАВ») и № 6 («зависимость или злоупотребление алкоголем, иными ПАВ в сочетании с неоднократно перенесенными травмами головы»).

В обеих группах большая часть обследованных (80,0% и 90,0% соответственно) злоупотребляли либо были зависимы от ПАВ. В отличие от второй группы, у больных первой группы болезни зависимости в большинстве случаев сочетались с неоднократно перенесенными травмами головы, что определило формирование церебрально-органической патологии и, как следствие, большую встречаемость таких феноменов, как эксплозивность, нарушение контроля над поведением, а также снижение способности к обучению, принятию решений и перспективному планированию.

Данные нарушения проявились в статистически значимых различиях между группами по пунктам № 1 и № 3 из блока клинических признаков (см. табл. 2). У больных первой группы чаще наблюдались выраженные нарушения поведения в виде конфликтности, импульсивности поступков, демонстративно-шантажных форм с преобладанием агрессивных реакций на конфликтную ситуацию и с совершением правонарушений на фоне эмоционального напряжения. Распространенными были неустойчивость настроения в сочетании с тенденцией действовать без учета последствий.

По пункту № 2 из блока клинических признаков («выраженные эмоциональные нарушения при недостаточности волевого контроля и аффективной переключаемости») статистически значимые различия между группами не обнаружены. Однако спектр таких нарушений был различен с более высокой распространенностью депрессивной симптоматики во второй группе.

Протективный фактор «приверженность лечению» (пункт № 7 из клинического блока) имел малую представленность у больных первой группы (10,0%): большинство ее участников считали себя психически здоровыми и отвергали необходимость наблюдения и лечения у психиатра. При этом пациенты второй группы преимущественно высказывали установку на лечение имевшегося психического расстройства. Однако с учетом высокой распространенности у них болезней зависимости существует вероятность того, что они лишь декларировали приверженность терапии под влиянием значимых близких при формальном осмыслении имевшегося заболевания. По-видимому, данный пункт методики нуждается в дополнительной верификации для установления уровня комплаентности больных.

По результатам обработки данных, связанных с историей жизни, установлены, в частности, различия по пунктам № 7 («антисоциальная структура личности в преморбиде») и № 9 («наличие более двух экзогенно-органических вредностей в анамнезе») с их большей распространенностью в первой группе.

Статистически значимых различий по пункту № 3 («расстройства поведения в детском (подростковом) возрасте») между группами не обнаружено, однако в первой группе отличительной характеристикой обследованных была делинквентность. В большинстве случаев такие больные уже на ранних этапах развития отличались повышенной возбудимостью, раздражительностью, конфликтностью, труднокорректируемым поведением. В последующем это приводило к формированию антисоциальной структуры личности с неспособностью к эмпатии и поддержанию устойчивых отношений, безответственностью, пренебрежением социальными нормами, низкой фрустрационной толерантностью, отсутствием чувства вины, неспособностью извлекать уроки из негативного жизненного опыта, выраженной склонностью к внешнеобвиняющим реакциям.

Таблица 2

Статистически значимые различия по пунктам методики СОРОП между группами больных

Признак и его номер в соответствующем блоке	Группа 1		Группа 2		t
	M	SD	M	SD	
Блок клинических признаков					
1. Выраженные нарушения поведения	11,66	2,40	5,63	8,32	270,05**
3. Выраженная прогредиентность психического расстройства с антисоциальными и/или аутоагрессивными тенденциями и снижением контроля над поведением	9,28	2,88	2,00	5,72	76,75**
5. Зависимость или злоупотребление алкоголем, иными ПАВ	4,80	4,44	5,85	3,40	7,35**
6. Зависимость или злоупотребление алкоголем, иными ПАВ в сочетании с неоднократно перенесенными травмами головы	1,00	1,01	0,13	0,49	160**
Блок признаков, связанных с историей жизни больного					
1. Противоправные действия, привлечение к уголовной ответственности в прошлом	6,90	7,18	-3,00	0	412,16**
2. Неоднократное физическое или сексуальное насилие в детском (подростковом) возрасте	0,40	2,83	-0,71	1,41	30,191**
4. Враждебные, конфликтные, эмоционально холодные, безразличные взаимоотношения с обоими родителями в детстве	0,39	1,92	-0,67	1,12	57,94**
7. Антисоциальная структура личности в преморбиде	4,38	3,49	-2,63	1,82	23,53**
8. Низкий образовательный уровень	0,24	0,98	-0,96	0,29	276,03**
9. Наличие более двух экзогенно-органических вредностей в анамнезе	2,80	2,16	-0,79	1,01	46,82**
Блок признаков, характеризующих социальную адаптацию больного					
1. Материальная, жилищная необеспеченность и связанная с ней невозможность удовлетворения личных физических, духовных и иных потребностей	0,86	5,44	-2,00	0	102,92**
2. Конфликтные взаимоотношения в семье и/или антисоциальное окружение	4,80	2,42	1,75	2,76	4,44*
3. Наличие помощи и поддержки родных, близких	-1,62	1,51	-2,94	0,43	499,47**
4. Асоциальность (отсутствует трудовой стаж, не работает, не учится)	2,00	2,02	0,42	1,23	82,24**
6. Трудовая занятость связана с выполнением квалифицированного труда	1,20	1,62	-0,67	1,91	8,96**

Примечания.

1. ПАВ — психоактивные вещества; M — среднее значение; SD — среднеквадратичное отклонение; t — критерий Стьюдента.

2. (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,01$.

Обнаружены также статистически значимые различия по пункту № 4 («враждебные, конфликтные, эмоционально холодные, безразличные взаимоотношения с обоими родителями в детстве»): в первой группе чаще встречались внутрисемейные конфликты, эмоциональная холодность между членами семьи и безразличное отношение родителей к детям. Дети в подобных семьях нередко становились жертвами физического и/или сексуального насилия (пункт № 2), что нашло отражение в результатах проведенного сравнительного анализа (см. табл. 2).

Больные первой группы в большинстве своем имели низкий образовательный уровень (пункт № 8), ограничивавшийся программой вспомогательной школы либо неполным средним образованием, тогда как пациенты второй группы имели неоконченное высшее либо высшее образование. Большинство больных из первой группы (66,0%) ранее уже неоднократно совершали противоправные действия (пункт № 1). Обследованные из группы сравнения, несмотря на употребление большей частью из них различных ПАВ, в течение жизни ни разу не были привлечены к уголовной ответственности.

В блоке признаков, характеризующих социальную адаптацию, между группами установлены статистически значимые различия по всем пунктам, кроме пятого («стабильная трудовая занятость на протяжении жизни»). По результатам сравнительного анализа в группе лиц с правопослушным поведением большую распространенность имело наличие поддержки родных и близких (пункт № 3), реже встречались семейные конфликты и антисоциальное окружение (пункт № 2); отличительной особенностью пациентов этой группы являлась трудовая занятость, связанная с выполнением квалифицированного труда (пункт № 6). Указанные факторы являются сдерживающими (протективными), снижают риск общественно опасного поведения.

IV. Анализ пунктов методики СОРОП у больных с различной степенью общественной опасности

Установлено, что у обследованных первой группы определяется высокий и повышенный риск совершения противоправных действий по методике СОРОП (табл. 3).

Во второй группе в 63,0% случаев он был низким, пониженным либо средним. Однако среди обследованных этой группы, ранее не совершавших противоправных действий, у 14,0% определен высокий риск опасного поведения, у 23,0% — повышенный. С целью исследования факторов, которые внесли вклад в разброс суммарных баллов, больных второй группы разделили на подгруппы лиц с низким и пониженным риском по методике СОРОП (подгруппа 1) и лиц с высоким и повышенным риском по методике СОРОП (подгруппа 2) и прове-

ли статистический анализ различий между подгруппами по каждому пункту методики СОРОП. Для данных независимых выборок был применен t-критерий Стьюдента (табл. 4).

В блоке клинических признаков наиболее выраженные различия между подгруппами установлены по пунктам № 1 («выраженные нарушения поведения»), № 3 («выраженная прогрессивность психического расстройства с антисоциальными и/или аутоагрессивными тенденциями и снижением контроля над поведением») и № 6 («зависимость или злоупотребление алкоголем, иными ПАВ в сочетании с неоднократно перенесенными травмами головы»).

В блоке признаков, связанных с историей жизни, статистически значимые различия отмечались по пунктам № 3 («расстройства поведения в детском (подростковом) возрасте»), № 7 («антисоциальная структура личности в преморбиде»), № 8 («низкий образовательный уровень») и № 9 («наличие более двух экзогенно-органических вредностей в анамнезе»).

В блоке признаков, характеризующих социальную адаптацию, ведущим протективным фактором, по которому установлены статистически значимые различия между подгруппами с высоким и низким риском опасного поведения, было «наличие помощи и поддержки родных, близких» (пункт № 3). В качестве фактора риска выступали «конфликтные взаимоотношения в семье и/или антисоциальное окружение» (пункт № 2).

Таким образом, полученные на данном этапе исследования сведения во многом повторяют результаты предыдущего этапа (см. подраздел III). Это может свидетельствовать о том, что оцениваемый в СОРОП биопсихосоциальный комплекс параметров является значимым в формировании общественно опасного поведения и информативным при оценке его риска у лиц с психическими расстройствами, не исключаящими вменяемость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье проанализирована возможность применения методики СОРОП при оценке потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами, не исключаящими вменяемость. Представлены данные относительно факторов риска и протективных факторов.

Описано влияние неоднократно перенесенных экзогенно-органических вредностей с позиций увеличения риска противоправного поведения. Являясь основой для формирования органического поражения головного мозга, они способствуют развитию эмоциональной неустойчивости, эксплозивности, нарушений эмоционально-волевого контроля, появлению антисоциальных тенденций. Показано протективное значение таких параметров, как помощь и поддержка близких, отсутствие внутрисемейных конфликтов, высокий уровень образования, трудовая занятость.

Таблица 3

Распределение обследованных по степени риска совершения противоправных действий по методике СОРОП

Обследованные	M	SD	SE	Min	Max	Риск, %				
						низкий	пониженный	средний	повышенный	высокий
Группа 1 (n = 50)	-1,52	19,68	2,84	-33	32	0,0	0,0	0,0	8,0	92,0
Группа 2 (n = 50)	65,46	25,45	3,60	8	107	25	19	19	23	14,0
Всего (n = 100)	32,65	40,59	4,10	-33	107	12,0	9,0	9,0	15,0	55,0

Примечание. M — среднее значение; SD — среднеквадратичное отклонение; SE — стандартная ошибка.

Статистически значимые различия по пунктам методики СОРОП между подгруппами второй группы больных

Признак и его номер в соответствующем блоке	Подгруппа 1		Подгруппа 2		t
	M	SD	M	SD	
Блок клинических признаков					
1. Выраженные нарушения поведения	-0,95	7,42	11,00	4,12	12,088**
3. Выраженная прогредиентность психического расстройства с антисоциальными и/или аутоагрессивными тенденциями и снижением контроля над поведением	-2,00	0,0	7,88	4,72	27,622**
6. Зависимость или злоупотребление алкоголем, иными ПАВ в сочетании с неоднократно перенесенными травмами головы	0,0	0,0	0,24	0,66	14,126**
Блок признаков, связанных с историей жизни больного					
3. Расстройства поведения в детском (подростковом) возрасте	-2,24	2,41	0,29	4,06	25,069**
5. Возраст 20–39 лет	3,43	3,04	4,59	2,62	5,934**
7. Антисоциальная структура личности в преморбиде	-3,00	0,0	-1,94	2,99	14,126**
8. Низкий образовательный уровень	-1,00	0,0	-0,88	0,49	5,659**
9. Наличие более двух экзогенно-органических вредностей в анамнезе	-1,00	0,0	-0,71	1,21	5,659**
Блок признаков, характеризующих социальную адаптацию больного					
2. Конфликтные взаимоотношения в семье и/или антисоциальное окружение	0,57	1,80	3,18	3,09	29,929**
3. Наличие помощи и поддержки родных, близких	-3,00	0,0	-2,82	0,73	5,659**

Примечания.

1. ПАВ — психоактивные вещества; M — среднее значение; SD — среднеквадратичное отклонение; t — критерий Стьюдента.

2. (**) — $p < 0,01$.

Продемонстрирован допустимый уровень надежности методики СОРОП. Результаты исследования свидетельствуют о том, что СОРОП может использоваться для оценки риска, дополняя клинический анализ. Применение формализованного инструмента с информативными статистически значимыми параметрами оценки позволит повысить объективность и доказательность решений, принимаемых медицинскими специалистами и судами.

Наиболее подробно с методикой СОРОП можно ознакомиться при прохождении образовательных циклов повышения квалификации «Профилактика опасных действий психически больных в психиатрической службе и исполнение принудительных мер медицинского характера», «Оценка риска общественно опасного поведения у лиц с психическими расстройствами» в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горин В.В., Корзун Д.Н., Васюков С.А., Илюшина Е.А. Современные подходы к экспертной оценке ограниченной вменяемости. *Рос. психиатр. журн.* 2017; 3: 10–8. [Gorin V.V., Korzun D.N., Vasyukov S.A., Ilyushina E.A. *Sovremennye podkhody k ekspertnoi otsenke ogranichennoi vmenyaemosti. Ros. psikhiatr. zhurn.* 2017; 3: 10–8. (in Russian)]
2. Сафуанов Ф.С. Комплексная судебная психолого-психиатрическая экспертиза индивидуально-психологических особенностей и ограниченной вменяемости обвиняемых. *Медицинская и судебная психология: Курс лекций.* М.; 2016: 451–76. [Safuanov F.S. *Kompleksnaya sudebnaya psikhologo-psikhiatricheskaya ekspertiza individual'no-psikhologicheskikh osobennostei i ogranichennoi vmenyaemosti obvinyaemykh. Meditsinskaya i sudebnaya psikhologiya: Kurs lektzii.* М.; 2016: 451–76. (in Russian)]
3. Макушкина О.А., Муганцева Л.А. Методика структурированной оценки риска опасного поведения лиц, страдающих психическими расстройствами. *Психич. здоровье.* 2016; 10: 18–26. [Makushkina O.A., Mugantseva L.A. *Metodika strukturirovannoi otsenki riska opasnogo povedeniya lits, stradayushchikh*

psikhicheskimi rasstroistvami. Psikhich. zdorov'e. 2016; 10: 18–26. (in Russian)]

4. Макушкина О.А., Березкин А.С., Дурнева М.Ю., Авдонина С.М. Апробация и внедрение методики структурированной оценки риска опасного поведения у лиц с психическими расстройствами. *Соц. и клин. психиатрия.* 2017; 4: 18–24. [Makushkina O.A., Berezkin A.S., Durneva M.Yu., Avdonina S.M. *Aprobatsiya i vnedrenie metodiki strukturirovannoi otsenki riska opasnogo povedeniya u lits s psikhicheskimi rasstroistvami. Sots. i klin. psikhiatriya.* 2017; 4: 18–24. (in Russian)]
5. Батулин Н.А., ред. *Современная психодиагностика России. Преодоление кризиса: Сборник материалов III Всерос. конференции.* В 2 тт. Т. 1. Челябинск: издательский центр ЮУрГУ; 2015: 232–40. [Baturin N.A., red. *Sovremennaya psikhodiagnostika Rossii. Preodolenie krizisa: Sbornik materialov III Vseros. konferentsii.* V 2 tt. T. 1. Chelyabinsk: izdatel'skii tsentr YuUrGU; 2015: 232–40. (in Russian)]
6. Loewenthal K.M. *An introduction to psychological tests and scales.* 2nd ed. UK: Psychology Press; 2001. 184 p. DOI: <https://doi.org/10.4324/9781315782980> 



Проблемы и перспективы изучения вегетативной регуляции при депрессиях

О.С. Антипова

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

Цель обзора: анализ основных методологических проблем и выделение направлений научного поиска в исследованиях вегетативной регуляции при депрессиях.

Основные положения. В современной научной литературе, посвященной вегетологическим исследованиям при депрессиях, наиболее распространены и систематизированы работы, выполненные с использованием метода анализа вариабельности сердечного ритма. В статье обсуждаются результаты этих работ и перспективы таких исследований. Показано, что опора только на операциональные диагностические критерии современных классификаций может затруднять внедрение результатов подобных исследований в клиническую практику.

Заключение. Вегетологические исследования помогут уточнить представления о пато- и саногенезе различных клинических вариантов депрессий, оптимизировать терапевтические и реабилитационные стратегии.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, вариабельность сердечного ритма, депрессия, антидепрессанты.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Антипова О.С. Проблемы и перспективы изучения вегетативной регуляции при депрессиях // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 42–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-42-46



Challenges and Prospects for Research on Autonomic Regulation in Depression

O.S. Antipova

Moscow Psychiatric Research Institute, a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Russian Ministry of Health; 3 Poteshnaya St., Bldg. 10, Moscow, Russian Federation 107076

Objective of the Review: To analyze the main methodological problems and identify areas for exploration in scientific research on autonomic regulation in depression.

Key Points: The most common and systematic studies in the current scientific literature on autonomic regulation in depression are those using analysis of heart rate variability. This paper discusses the results of these studies and the prospects they open up. The authors show that focusing solely on the operational diagnostic criteria used in current classifications may make it difficult to incorporate the results of such studies in clinical practice.

Conclusion: Studies of autonomic regulation will help in better understanding the pathogenesis and sanogenesis of various clinical types of depression, and in optimizing therapeutic and rehabilitation strategies.

Keywords: autonomic regulation, heart rate variability, depression, antidepressants.

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

For reference: Antipova O.S. Challenges and Prospects for Research on Autonomic Regulation in Depression. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 42–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-42-46

Обзор имеет целью анализ основных методологических проблем и выделение направлений научного поиска в исследованиях вегетативной регуляции при депрессиях.

Оценка вегетативной регуляции традиционна для изучения пато- и саногенеза эндогенных (эндогенноморфных¹) депрессий [1]. Вегетативные расстройства выявляются на всех этапах развития депрессивной фазы: от продрома и манифестации до стабилизации и редукции.

Клинико-описательные исследования в этой области в основном посвящены тяжелым меланхолическим депрессиям с депрессивной «триадой», витализацией аффекта,

суточным ритмом настроения и активности, идеями малоценности и самообвинения [2–5]. Однако помимо тяжелых меланхолических депрессий существует множество клинических форм², при которых тоскливый аффект представлен в большей или меньшей мере, доминируют апатические либо тревожные проявления, а эндогенноморфные признаки могут отличаться синдромальной незавершенностью. В плане клинической и инструментальной оценки вегетативной регуляции данные состояния изучены значительно хуже.

Операциональные диагностические критерии, предложенные в современных классификациях болезней, снижают возможности внедрения результатов вегетологических

Антипова Ольга Сергеевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии МНИИП — 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

¹ Под эндогенноморфными депрессиями понимаются депрессии, соответствующие по феноменологическим и динамическим критериям традиционному пониманию эндогенных циркулярных депрессий [1]. — Примеч. авт.

² Как правило, это клинические формы умеренной либо умеренной — переходной к тяжелой степени. — Примеч. авт.

исследований в клиническую практику [1]. В этих критериях смешиваются понятия «меланхолической» и «эндогенорморфной» депрессии. Кроме того, использование такой размытой нозографической категории, как «большое депрессивное расстройство» (англ. major depressive disorder, MDD), не позволяет дать четкое представление о вегетативных расстройствах при различных клинических формах заболевания.

Вслед за В.П. Протопоповым [2] клиницисты, как правило, придерживаются мнения, что вегетативный дисбаланс при депрессиях характеризуется симпатикотонией. Однако современные исследования подвергают это представление значительному пересмотру и уточнению [1, 5–7].

В клинической картине депрессивного эпизода может наблюдаться преобладание как симпатического, так и парасимпатического тонууса либо амблитония [1, 5, 6]. Развитие того или иного варианта зависит от множества факторов: тяжести депрессии, выраженности эндогенорморфных черт, наличия или отсутствия тенденции к затяжному течению и терапевтической резистентности, количества предшествующих аффективных фаз, типа течения аффективного расстройства, конституционально-типологических особенностей пациента, проводимой терапии.

Исследования вегетативной дисрегуляции в динамике депрессивной фазы на разных стадиях ее развития имеют, по-видимому, наибольшую научную и клиническую значимость [1, 4, 8]. Стереотип этой динамики определяется системными клинко-патогенетическими закономерностями изменения физиологической реактивности и сохраняется при различных вариантах заболевания относительно независимо от клинической структуры депрессии, терапии и других факторов [1, 4, 8]. Однако такие работы единичны.

Идея о функционировании вегетативной нервной системы (ВНС) по типу «весов» на сегодняшний день признана устаревшей. Ее заменила концепция «взаимостимулирующего антагонизма» симпатико-парасимпатического взаимодействия [9]. Согласно этой концепции симпатический и парасимпатический отделы ВНС оказывают влияние друг на друга и могут выступать как синергисты или антагонисты в зависимости от физиологических потребностей организма. Развиваются представления о сегментарном и надсегментарном уровнях структурно-функциональной организации ВНС [10]. С позиций адаптационного подхода интересны исследования степени напряженности ВНС, а также связанные с ними теория «функциональной гибкости» вегетативной регуляции (англ. autonomic flexibility) [11], модель нейровисцеральной интеграции (англ. model of neurovisceral integration) [12], поливагусная теория (англ. polyvagal theory) [13]. Для уточнения роли этих теоретических моделей в понимании патогенеза вегетативной дисрегуляции при депрессии необходимы дальнейшие исследования.

Использование инструментальных методов изучения вегетативного гомеостаза позволило дополнить результаты клинко-описательных исследований. Наиболее распространены и систематизированы научные работы по изучению вегетативного дисбаланса при депрессии на основании применения метода анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Анализ ВСР позволяет оценить активность симпатических и парасимпатических влияний на сердечный ритм, а также активность надсегментарных эрготропных систем [14–18]. Этот неинвазивный, простой в выполнении и высокоинформативный метод также может дать представление о степени функциональной напряженности ВНС и адаптивном потенциале организма в целом [15, 18].

При изучении вегетативного гомеостаза больных депрессией до начала лечения, как правило, выявляется редукция общей ВСР [6, 7, 19–25]. В отдельных исследованиях выдвинуто предположение, что это обусловлено уменьшением выраженности дыхательной синусовой аритмии за счет снижения интенсивности вагусных влияний на сердечный ритм [22, 23].

Однако в состоянии функционального покоя редукция общей ВСР далеко не всегда сопровождается изменением симпатико-парасимпатического баланса [6, 7]. Чаще это удается выявить при тяжелых депрессиях с выраженными эндогенорморфными признаками [20, 26, 27]. В случаях более легких и полиморфных клинических форм уменьшение вагусной реактивности, вероятно, удалось бы подтвердить при проведении нагрузочных функциональных проб, однако эти исследования единичны и разрозненны [6, 7, 23, 28].

Редукцию общей ВСР принято рассматривать как признак утраты «функциональной гибкости» вегетативной регуляции, т. е. снижения способности ВНС к адаптивной перестройке в ответ на различные требования внешней и внутренней среды [6, 7, 11, 21]. Последствием такой дисрегуляции является уменьшение индивидуального барьера толерантности к ординарным нагрузкам, во многих случаях с чрезмерной реакцией на них.

Данная интерпретация впервые была предложена в работах Р.М. Баевского и соавт., но она касалась изучения динамики ВСР в острых стрессовых состояниях [18]. Требовались дальнейшие исследования для оценки указанных изменений при расстройствах, связанных с хроническим стрессом.

В этом отношении представляет интерес модель нейровисцеральной интеграции, разработанная J.F. Thayer и R.D. Lane в 2000 году [12]. Исходно модель определяла ВСР как биомаркер регуляции эмоций. Позднее она была расширена авторами за счет предположения, что ВСР-показатели вагусной активности отражают способность организма не только к эмоциональной, но и к когнитивной и поведенческой саморегуляции [29]. Отдельные исполнительные функции, такие как рабочая память, регуляция внимания и ингибирующий контроль, скорее всего, связаны с парасимпатическими ВСР-показателями, что продемонстрировано в нейропсихологических исследованиях [12, 27, 29].

Согласно предположению J.F. Thayer и соавт., структуры префронтальной коры модулируют активность нейронных сетей, отвечающих за вегетативную регуляцию. Префронтальная кора может оказывать ингибирующее воздействие на подкорковые структуры (в частности, амигдалу), которые, в свою очередь, воздействуют на интенсивность парасимпатических влияний на синоатриальный узел проводящей системы сердца. Это обуславливает индивидуальные различия в выраженности вагусных влияний на сердечный ритм [12]. Данная гипотеза нашла свое подтверждение в нейровизуализационных исследованиях [30]. Вместе с тем возможность применения этих представлений для понимания патогенеза разных видов депрессий изучена не до конца.

Предпринимаются попытки степень снижения ВСР-показателей вагусной активности использовать в качестве дополнительного признака для дифференциальной диагностики биполярной и униполярной депрессии. В частности, при биполярной депрессии выявлены более низкие значения показателей парасимпатического влияния на сердечный ритм [31].

Еще один паттерн вегетативных нарушений при депрессии проявляется в недостаточной активации барорефлекторных

симптоадреналовых систем при обеспечении ортостатической нагрузки [6, 7, 22, 24, 25, 32, 33]. Нарушение барорефлекторной чувствительности обусловлено нисходящим ингибирующим воздействием перенапряженных надсегментарных эрготропных систем [6, 7, 28] на периферические симпатoadреналовые механизмы регуляции сердечной деятельности. Полученные данные опровергают классические представления о симпатикотонии как единственно возможном проявлении вегетативной дисрегуляции при депрессии [2].

Редукция общей ВСР и нарушение барорефлекторной чувствительности, наряду с другими факторами, являются предикторами внезапной сердечной смерти, потенциально летальных аритмий и острого инфаркта миокарда у лиц с сердечно-сосудистой патологией [34]. В этой связи ведущим направлением научного поиска остается применение ВСР для оценки риска декомпенсации коморбидной кардиологической патологии у больных депрессией [22, 24, 34–36].

Указанные нарушения ВСР неспецифичны для депрессий. Они выявляются при различных тревожных расстройствах [12, 37], биполярном аффективном расстройстве [31, 38–40], посттравматическом стрессовом расстройстве [39], шизофрении [39, 41–43] и психосоматических расстройствах [22, 24, 34–36]. По-видимому, эти отклонения отражают единые патогенетические механизмы различных психических и психосоматических заболеваний, связанных с дистрессом. Их рассматривают в качестве трансдиагностических биомаркеров психической патологии [21], включая расстройство процессов саморегуляции и регуляторно-исполнительных функций [29].

Выраженность и устойчивость этих нарушений могут существенно различаться в зависимости от нозологии, а при одном и том же заболевании — в зависимости от клинической формы, тяжести, длительности, наличия той или иной коморбидной патологии, накопления стрессовых событий в анамнезе, состояния вегетативной регуляции в преморбиде, проводимой терапии.

Именно поэтому степень редукции общей ВСР применяют в качестве дополнительного критерия оценки тяжести депрессии [20, 25], имеющего прогностическую значимость в отношении риска затяжного течения [20, 25] и эффективности терапии [25]. Возможность применения результатов таких исследований в практике пока ограничена, поскольку недостаточно учтены клинические и динамические аспекты изучаемых депрессивных состояний. Вместе с тем сама постановка данной научной задачи может оказать большое влияние на разработку терапевтических подходов.

Эти методологические проблемы характерны и для работ по изучению вегетативных эффектов антидепрессантов. В исследованиях переносимости антидепрессантов различных групп (в том числе при коморбидной кардиологической патологии) обычно опираются на нозографическую категорию «большого депрессивного расстройства» [35, 44–47]. При этом не выделяются даже классические меланхолические депрессии, не говоря уже о менее тяжелых формах. Вместе с тем их выделение могло бы иметь большую клиническую значимость, поскольку тяжелые меланхолические депрессии чаще наблюдаются у пациентов старших возрастных групп с высоким уровнем отягощенности по сердечно-сосудистой патологии.

Антидепрессанты двойного действия [44, 46] и, в особенности, трициклические антидепрессанты [44] значительно снижают общую ВСР, повышают частоту сердечных сокращений и индекс симпатико-парасимпатического баланса.

Указанные изменения объясняются наличием холинолитического либо норадренергического эффекта препаратов и ассоциируются с повышением риска декомпенсации коморбидных сердечно-сосудистых расстройств. В этой связи ВСР предлагают применять в качестве индикатора для раннего выявления неблагоприятных вегетативных эффектов трициклических антидепрессантов и антидепрессантов двойного действия (до появления клинически выраженных побочных эффектов) [47].

В отношении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) ситуация не столь однозначна. Работы, выполненные на 24-часовых записях, показывают, что СИОЗС не имеют прямого влияния на показатели ВСР [36, 44, 47]. В 5-минутных исследованиях продемонстрированы повышение общей ВСР [35, 44, 48, 49] и небольшое снижение частоты сердечных сокращений [6, 7, 44].

Важно отметить, что большинство работ по изучению вегетативных эффектов антидепрессантов касаются оценки ВСР после 4–8 недель их применения. Остается неясным, что происходит с вегетативной регуляцией при длительном (многолетнем) приеме препаратов.

Для ответа на этот вопрос С.М. Licht и соавт. провели лонгитудинальное исследование, охватывавшее более 2400 пациентов [45]. Показано, что применение СИОЗС, трициклических антидепрессантов и антидепрессантов двойного действия в течение двух лет приводит к значительной редукции общей ВСР. Трициклические антидепрессанты и антидепрессанты двойного действия также повышают среднюю частоту сердечных сокращений. Указанные нарушения полностью восстанавливаются после отмены препаратов. Интересно, что краткосрочное применение СИОЗС не меняет [35, 44, 47] или повышает общую ВСР [36, 44, 48, 49]. Механизмы негативного вегетативного влияния длительных курсов СИОЗС пока не изучены.

В целом принципы подбора терапии и определения терапевтического прогноза с учетом состояния вегетативной регуляции требуют дальнейшей разработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение вегетативной регуляции при депрессии является классической темой научного поиска. Дальнейшие исследования в этой области помогут не только лучше понять пато- и саногенез различных клинических вариантов депрессий, но и оптимизировать терапевтические и реабилитационные стратегии.

Для более глубокого понимания механизмов вегетативного дисбаланса при депрессиях необходимо накапливать и анализировать данные клинико-описательных и инструментальных исследований в зависимости от стадии развития депрессивной фазы, клинической структуры, тяжести и продолжительности эпизода, количества предшествующих эпизодов, типа течения аффективного расстройства. Перспективным направлением остается изучение взаимосвязи вариабельности сердечного ритма (ВСР) и нарушения регуляторно-исполнительных функций больных депрессией в контексте вегетативного обеспечения когнитивной активности.

С позиций разработки реабилитационных подходов представляют интерес особенности вегетативной регуляции на этапе формирования и стабилизации ремиссии, а также во время длительной интермиссии. Отдельного внимания заслуживают затяжные и терапевтически резистентные депрессии. Большую клиническую значимость имеют работы

по изучению ВСР у пациентов с депрессией и коморбидной кардиоваскулярной патологией.

Для дифференцированного подхода к подбору терапии необходимы дальнейшие исследования динамики вегетативной регуляции на фоне лечения антидепрессантами с раз-

личным механизмом действия. При этом нужно учитывать, что изолированное применение операциональных диагностических критериев, принятых в современных классификациях, в последующем может затруднять внедрение полученных результатов в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина; 2011. 432 с. [Krasnov V.N. Rasstroistva affektivnogo spektra. M.: Prakticheskaya meditsina; 2011. 432 s. (in Russian)]
2. Протопопов В.П. Избранные труды. Киев: изд-во АН УССР; 1961. 366 с. [Protoporov V.P. Izbrannye trudy. Kiev: izd-vo AN UССР; 1961. 366 s. (in Russian)]
3. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессии. В кн.: Вертоградова О.П., ред. Депрессия (психопатология, патогенез): Труды Московского НИИ психиатрии. М.: изд-во МНИИП МЗ РСФСР; 1980: 9–16. [Vertogradova O.P. Vozmozhnye podkhody k tipologii depressii. V kn.: Vertogradova O.P., red. Depressiya (psikhopatologiya, patogenez): Trudy Moskovskogo NII psikiatrii. M.: izd-vo MNIIP MZ RSFSR; 1980: 9–16. (in Russian)]
4. Краснов В.Н. Закономерности динамики депрессий: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. В кн.: Смугевич А.Б., ред. Депрессия и коморбидные расстройства. М.: изд-во НЦПЗ РАМН; 1997: 80–97. [Krasnov V.N. Zakonomernosti dinamiki depressii: klinicheskie, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty. V kn.: Smulevich A.B., red. Depressiya i komorbidnye rasstroistva. M.: izd-vo NTSPZ RAMN; 1997: 80–97. (in Russian)]
5. Диков С.Ю. Соматовегетативные расстройства при депрессиях с разным типом ведущего аффекта: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 164 с. [Dikov S.Yu. Somatovegetativnye rasstroistva pri depressiyakh s raznym tipom vedushchego affekta: Diss. ... kand. med. nauk. M., 2009. 164 s. (in Russian)]
6. Антипова О.С., Краснов В.Н., Трофимова О.С. Изменения вегетативной регуляции при депрессивных расстройствах умеренной тяжести. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 11(2): 65–73. [Antipova O.S., Krasnov V.N., Trofimova O.S. Izmeneniya vegetativnoi regulyatsii pri depressivnykh rasstroistvakh umerennoi tyazhesti. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013; 11(2): 65–73. (in Russian)]
7. Антипова О.С., Трофимова О.С. Вегетативная реактивность больных депрессией на фоне купирующей терапии антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Учен. записки Санкт-Петербургского гос. мед. ун-та им. И.П. Павлова. 2009; XVI(4): 32–4. [Antipova O.S., Trofimova O.S. Vegetativnaya reaktivnost' bol'nykh depressiey na fone kupiruyushchei terapii antidepressantami gruppy selektivnykh ingibitorov obratnogo zakhvata serotonina. Uchen. zapiski Sankt-Peterburgskogo gos. med. un-ta im. akad. I.P. Pavlova. 2009; XVI(4): 32–4. (in Russian)]
8. Андрушкявичус С.И. Циркадианные изменения variability сердечного ритма при циркулярных депрессиях. Доктор.Ру. 2011; 63(4): 42–7. [Andrushkyavichus S.I. Tsirkadiannye izmeneniya variabel'nosti serdechnogo ritma pri tsirkulyarnykh depressiyakh. Doktor.Ru. 2011; 63(4): 42–7. (in Russian)]
9. Хауликэ И. Вегетативная нервная система. Бухарест: Медицинское издание; 1978. 350 с. [Khaulike I. Vegetativnaya nervnaya sistema. Bukharest: Meditsinskoe izdanie; 1978. 350 s. (in Russian)]
10. Вейн А.М., ред. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: МИА; 2000. 434 с. [Vein A.M., red. Vegetativnye rasstroistva. Klinika. Diagnostika. Lechenie. M.: MIA; 2000. 434 s. (in Russian)]
11. Friedman B.H. An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. Biol. Psychol. 2007; 74(23):185–99. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.009
12. Thayer J.F., Lane R.D. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. J. Affect. Disord. 2000; 61(3): 201–16.
13. Porges S.W. The polyvagal theory: neurophysiological foundations of emotions, attachment, communication, and self-regulation. 1st ed. New York: W.W. Norton & Company; 2011. 347 p.
14. 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.
15. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др., сост. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рекомендации. Ижевск: изд-во Удмуртского ун-та; 2003: 201–55. [Baevskii R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. i dr., sost. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem: Metod. rekomendatsii. Izhevsk: izd-vo Udmurtskogo un-ta; 2003: 201–55. (in Russian)]
16. Михайлов В.М. Variability ритма сердца: опыт практического применения метода. Изд. 2-е, перераб. и доп. Иваново: изд-во Ивановской гос. мед. акад.; 2002. 290 с. [Mikhailov V.M. Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda. Izd. 2-e, pererab. i dop. Ivanovo: izd-vo Ivanovskoi. gos. med. akad.; 2002. 290 s. (in Russian)]
17. Хаспекова Н.Б. Регуляция variability ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: Дисс. ... докт. мед. наук. Москва, ИВНД и НФ РАН. М.; 1996. 217 с. [Khaspekova N.B. Regulyatsiya variativnosti ritma serdtsa u zdorovykh i bol'nykh s psikhogennoi i organicheskoi patologiei mozga: Diss. ... dokt. med. nauk. Moskva, IVND i NF RAN. M.; 1996. 217 s. (in Russian)]
18. Баевский Р.М., Кирилов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука; 1984. 221 с. [Baevskii R.M., Kirilov O.I., Kletskin S.Z. Matematicheskii analiz izmenenii serdechnogo ritma pri stresse. M.: Nauka; 1984. 221 s. (in Russian)]
19. Мельникова Т.С., Хананашвили М.М., Дикая В.И., Пантелеева Г.П. Особенности вегетативной регуляции у больных сезонными депрессиями. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000; 100(8): 16–9. [Mel'nikova T.S., Khananashvili M.M., Dikaya V.I., Panteleeva G.P. Osobennosti vegetativnoi regulyatsii u bol'nykh sezonnyimi depressiyami. Zhurn. nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2000; 100(8): 16–9. (in Russian)]
20. Borrione L., Brunoni A.R., Sampaio-Junior B., Aparicio L.M., Kemp A.H., Benseñor I. et al. Associations between symptoms of depression and heart rate variability: An exploratory study. Psychiatry Res. 2018; 262: 482–7. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.09.028
21. 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
22. Brown L., Karmakar C., Gray R., Jindal R., Lim T., Bryant C. Heart rate variability alterations in late life depression: A meta-analysis. J. Affect. Disord. 2018; 235: 456–66. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.071
23. Hamilton J.L., Alloy L.B. Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development: Systematic review of the literature and directions for future research. Clin. Psychol. Rev. 2016; 50: 67–79. DOI: 10.1016/j.cpr.2016.09.003
24. Kemp A.H., Quintana D.S. The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability. Int. J. Psychophysiol. 2013; 89(3): 288–96. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2013.06.018
25. Kemp A.H., Koenig J., Thayer J.F. From psychological moments to mortality: A multidisciplinary synthesis on heart rate variability spanning the continuum of time. Neurosci. Biobehav. Rev. 2017; 83: 547–67. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.006

26. Jandackova V.K., Britton A., Malik M., Steptoe A. Heart rate variability and depressive symptoms: a cross-lagged analysis over a 10-year period in the Whitehall II study. *Psychol. Med.* 2016; 46(10): 2121–31. DOI: 10.1017/S003329171600060X
27. Ottaviani C., Thayer J.F., Verkuil B., Lonigro A., Medea B., Couyoumdjian A. et al. Physiological concomitants of perseverative cognition: A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Bull.* 2016; 142(3): 231–59. DOI: 10.1037/bul0000036
28. Мельникова Т.С., Капилетти С.Г., Мариненко К.Е., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Динамика вегетативной регуляции при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией больных эндогенными депрессиями. *Журн. соц. и клин. психиатрии.* 2001; 2: 72–5. [Mel'nikova T.S., Kapiletti S.G., Marinenko K.E., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Dinamika vegetativnoi regulyatsii pri lechenii transkraniyal'noi magnitnoi stimulyatsiei bol'nykh endogennymi depressiyami. *Zhurn. sots. i klin. psikiatrii.* 2001; 2: 72–5. (in Russian)]
29. 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(Pt. A): 233–55. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.032
30. Thayer J.F., Ahs F., Fredrikson M., Sollers J.J. 3rd, Wager T.D. 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
31. Hage B., Britton B., Daniels D., Heilman K., Porges S.W., Halaris A. Low cardiac vagal tone index by heart rate variability differentiates bipolar from major depression. *World J. Biol. Psychiatry.* 2019; 20(5): 359–67. DOI: 10.1080/15622975.2017.1376113
32. 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
33. Pinter A., Szatmari S. Jr., Horvath T., Penzlin A.I., Barlinn K., Siepmann M. et al. Cardiac dysautonomia in depression — heart rate variability biofeedback as a potential add-on therapy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019; 15: 1287–310. DOI: 10.2147/NDT.S200360
34. Carney R.M., Freedland K.E. Depression and coronary heart disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14(3): 145–55. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.181
35. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M., Swedberg K., Schwartz P., Bigger J.T. Jr. et al.; Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002; 288(6): 701–9. DOI: 10.1001/jama.288.6.701
36. O'Regan C., Kenny R.A., Cronin H., Finucane C., Kearney P.M. Antidepressants strongly influence the relationship between depression and heart rate variability: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Psychol. Med.* 2015; 45(3): 623–36. DOI: 10.1017/S0033291714001767
37. Pittig A., Arch J.J., Lam C.W., Craske M.G. Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation. *Int. J. Psychophysiol.* 2013; 87(1): 19–27. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2012.10.012
38. Faurholt-Jepsen M., Kessing L.V., Munkholm K. Heart rate variability in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 73: 68–80. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.007
39. Quintana D.S., Westlye L.T., Kaufmann T., Rustan Ø.G., Brandt C.L., Haaveit B. et al. Reduced heart rate variability in schizophrenia and bipolar disorder compared to healthy controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 2016; 133(1): 44–52. DOI: 10.1111/acps.12498
40. 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
41. Резников М.К. Системный подход к оценке вегетативных нарушений у больных параноидной шизофренией. *Системный анализ и управление в биомед. системах.* 2007; 7(3): 665–7. [Reznikov M.K. Sistemnyi podkhod k otsenke vegetativnykh narushenii u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomed. sistemakh.* 2007; 7(3): 665–7. (in Russian)]
42. 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
43. 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). PII: 20150178. DOI: 10.1098/rsta.2015.0178
44. van Zyl L.T., Hasegawa T., Nagata K. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *Biopsychosoc. Med.* 2008; 2: 12. DOI: 10.1186/1751-0759-2-12
45. Licht C.M., de Geus E.J., van Dyck R., Penninx B.W. Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biol. Psychiatry.* 2010; 68(9): 861–8. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.032
46. Terhardt J., Lederbogen F., Feuerhack A., Hamann-Weber B., Gilles M., Schilling C. et al. Heart rate variability during antidepressant treatment with venlafaxine and mirtazapine. *Clin. Neuropharmacol.* 2013; 36(6): 198–202. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182a76fbb
47. Kemp A.H., Fráguas R., Brunoni A.R., Bittencourt M.S., Nunes M.A., Dantas E.M. et al. Differential Associations of Specific Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Resting-State Heart Rate and Heart Rate Variability: Implications for Health and Well-Being. *Psychosom. Med.* 2016; 78(7): 810–8. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000336
48. Agelink M.W., Boz C., Ullrich H., Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. *Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. Psychiatry Res.* 2002; 113(1–2): 139–49.
49. Licht C.M., de Geus E.J., Zitman F.G., Hoogendijk W.J., van Dyck R., Penninx B.W. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008; 65(12): 1358–67. DOI: 10.1001/archpsyc.65.12.1358 

Эмоциональная модуляция зрительных ответов мозга при классическом обусловливании у пациентов с рекуррентной и биполярной депрессией

Е.В. Мнацаканян¹, В.В. Крюков², О.С. Антипова², В.Н. Краснов²

¹ ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, г. Москва

² Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: изучение различий в активности мозга у пациентов с депрессивным эпизодом в рамках рекуррентной (РД) и биполярной депрессии (БД).

Дизайн: контролируемое нерандомизированное экспериментальное исследование.

Материалы и методы. Выделены три группы: с РД (n = 16; 10 женщин), БД (n = 16; 8 женщин) и здоровых добровольцев (n = 16; 9 женщин). Группы пациентов с депрессией не получали лекарств и не различались по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона.

Испытуемые сортировали 160 фотографий людей и животных: на 80 снимках были представлены нейтральные образы, на 80 — образы злых/агрессивных людей и животных. Простые фигуры (ключи) подавались за 2 сек до картинок, их связь с фотографиями не объяснялась. Выполняли запись 128-канальной электроэнцефалограммы и анализ вызванных ключом ответов мозга. Получили разностные волны между нейтральными и эмоциональными условиями (эмоциональную модуляцию — ЭМ) и проводили их попарные сравнения между группами испытуемых.

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия в компоненте P100 в задних отделах мозга между пациентами с депрессией и контролем (p < 0,05). ЭМ компонентов N150, P220 и P380 проявила специфичность относительно группы и типа стимулов.

Заключение. Неосознанная ЭМ определенных компонентов вызванной активности мозга может быть перспективным биомаркером для различения РД и БД.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, рекуррентная депрессия, биполярная депрессия, имплицитный, лицевая экспрессия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Мнацаканян Е.В., Крюков В.В., Антипова О.С., Краснов В.Н. Эмоциональная модуляция зрительных ответов мозга при классическом обусловливании у пациентов с рекуррентной и биполярной депрессией // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 47–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-47-52

Emotional Modulation of Visual Brain Responses during Classical Conditioning in Patients with Recurrent vs. Bipolar Depression

E.V. Mnatsakanian¹, V.V. Kryukov², O.S. Antipova², V.N. Krasnov²

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

² Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Russian Ministry of Health; 3 Poteshnaya St., Bldg. 10, Moscow, Russian Federation 107076

Objective of the Study: To evaluate the differences in brain activity during a depressive episode between patients with recurrent depression and those with bipolar depression.

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

Materials and Methods: The study participants were divided into the following groups: patients with recurrent depression (n = 16; 10 women), patients with bipolar depression (n = 16; eight women), and healthy volunteers (n = 16; nine women). The groups of patients with depression did not differ in their Hamilton Depression Rating Scale or Hamilton Anxiety Rating Scale scores, and these patients were not taking any medications.

The study subjects were asked to sort 160 photos of people and animals, of which 80 were neutral images and 80 showed angry/aggressive people or animals. Simple patterns (cues) were presented two seconds prior to the pictures, and their relationship with the photographs was not explained. A 128-channel electroencephalogram was recorded, and cue-elicited event-related brain potentials (ERPs) were analyzed.

Антипова Ольга Сергеевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 6133-1330. E-mail: olgaant77@gmail.com

Краснов Валерий Николаевич — д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 9644-6970. E-mail: valery-krasnov@mail.ru

Крюков Вадим Викторович — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 8688-4159. E-mail: vkrjukov@yandex.ru

Мнацаканян Елена Владимировна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории ВНД человека ФГБУН «ИВНД и НФ» РАН. 117485, Россия, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5а. eLIBRARY.RU SPIN: 2627-4145. E-mail: koala2006@mail.ru

Difference waves between the neutral and emotional conditions (emotional modulation, EM) were obtained, and compared pairwise between the groups of participants.

Study Results: These comparisons revealed statistically significant differences ($p < 0.05$) in the P100 component in the posterior brain areas, between the patients with depression and the healthy controls. The EM of N150, P220 and P380 components showed both group and stimulus specificity.

Conclusion: Unconscious EM of certain ERP components may be a prospective biomarker for differentiating recurrent and bipolar depression.
Keywords: electroencephalogram, recurrent depression, bipolar depression, implicit, facial expression.

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

For reference: Mnatsakanian E.V., Kryukov V.V., Antipova O.S., Krasnov V.N. Emotional Modulation of Visual Brain Responses during Classical Conditioning in Patients with Recurrent vs. Bipolar Depression. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 47–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-47-52

Дифференциальная диагностика рекуррентных депрессий (РД) и биполярных депрессий (БД), т. е. депрессивных эпизодов при биполярном аффективном расстройстве, представляет определенные трудности в клинической и исследовательской практике. Многие авторы выделяют такие атипичные признаки БД, как гиперсомния и повышенный аппетит [1–6]. Относительно выраженной психомоторной заторможенности и, одновременно, повышенной эмоциональной реактивности мнения исследователей не столь однозначны, однако эти признаки атипичи депрессивного синдрома выявляются далеко не во всех случаях. Между тем дифференциация рекуррентных (униполярных) и биполярных депрессий чрезвычайно важна для выбора терапии: антидепрессантов при РД или в первую очередь тимостабилизаторов при БД. При отсутствии надежных анамнестических данных важную дифференцирующую роль могут играть нейробиологические характеристики депрессивных состояний, хотя к настоящему времени успехи в исследованиях такого рода относительно скромны.

Одной из задач клинических нейрофизиологических исследований является поиск надежных маркеров, которые помогли бы в объективной диагностике заболеваний, в том числе в дифференциальной диагностике в ситуациях, когда наблюдаемые симптомы затруднительно однозначно отнести к определенному заболеванию. К настоящему моменту накоплены данные объективных исследований (нейрофизиологических и биохимических), на основе которых предлагаются биомаркеры как для униполярной [7], так и для биполярной депрессии [8]. Вопрос о схожести патогенетических механизмов, лежащих в основе разных видов депрессии, пока остается открытым.

Эмоциональные стимулы, в том числе эмоциональные лица, обрабатываются многими структурами мозга [9], при этом ключевыми являются миндалина и префронтальная кора. Эти же структуры чаще всего упоминаются, когда речь идет о нарушениях в обработке эмоциональной информации при депрессии [10]. По данным функциональной МРТ, при оценке эмоциональных лиц у пациентов с БД наблюдается большая активность в подкорковых отделах и в вентральной префронтальной коре по сравнению с пациентами с РД [11]. В другом исследовании авторам удалось показать более дифференцированные по типу эмоционального стимула различия в активности миндалины между этими группами пациентов [12]. Метаанализ исследований с эмоциональными лицами показал, что различия между уни- и биполярной депрессией наблюдаются в коре, таламусе и стриатуме, т. е. затрагивается обширная сеть структур мозга [13].

В нейрофизиологических исследованиях предполагается, что активность одной или нескольких структур у пациентов отличается от таковой у здорового контроля (ЗК) и зависит от диагноза, а выполнение когнитивного задания позволит этим различиям лучше проявиться.

Использованная в нашем исследовании многоканальная запись ЭЭГ не позволяет локализовать активность в глубоких структурах, но имеет высокое временное разрешение, недоступное для метаболических методов (ПЭТ, МРТ), и достаточно высокое пространственное разрешение, в отличие от традиционной ЭЭГ.

В нашем исследовании была использована CNV-парадигма (англ. contingent negative variation — условная негативная волна) со зрительными стимулами: при таком дизайне эксперимента стимулы подаются парами с задержкой между ними, первый из них предупреждающий, а второй — пусковой, требующий какой-то реакции. Эта парадигма похожа на классическое (павловское) обусловливание, особенно если пусковой стимул является релевантным для испытуемого и может служить подкреплением. Испытуемые не были информированы о связи предупреждающего стимула (ключа) и определенной категории изображений, эта связь устанавливалась ими самими во время исследования неосознанно, имплицитно. Помимо нейтральных изображений людей и животных мы применяли угрожающие стимулы, которые имеют высокую релевантность и активируют защитные реакции мозга [14], что повышает вероятность образования ассоциации между ключом и изображением. Согласно литературным источникам ожидание стимулов может происходить без осознания и эффект сильнее проявляется при ожидании негативной лицевой экспрессии [15, 16]. Исследования неосознанных процессов могут быть перспективными при поиске нейрофизиологических маркеров психопатологических состояний, так как позволяют изучать когнитивные процессы, которые происходят с минимальным вмешательством сознания пациента.

Мы предполагали, что в результате данного исследования увидим различия в амплитудах компонентов зрительного ответа на ключ, т. е. эмоциональную модуляцию (ЭМ), вызванную ассоциацией этого ключа с нейтральными или эмоциональными стимулами. Предполагалось обнаружить различия в амплитуде или в топографии неосознанной ЭМ у пациентов в зависимости от того, проявляется ли депрессия в рамках РД или биполярного аффективного расстройства.

Целью данного исследования было изучение различий в активности мозга у пациентов с депрессивным эпизодом в рамках рекуррентной и биполярной депрессии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Испытуемые

Исследование проведено на клинической базе отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии с соблюдением стандартных предписаний по информированию пациентов и здоровых добровольцев. Критериями исключения были расстройства шизофренического спектра, депрессивные расстройства психотического уровня, наличие риска суицидального поведения,

аддитивные расстройства, эпилепсия и эпилептиформные синдромы, деменции, соматические и неврологические заболевания в стадии декомпенсации. Продолжительность заболевания от его клинической манифестации до обращения за помощью варьировала от 1 месяца до 2,5 года.

Запись ЭЭГ у пациентов выполняли до начала фармакотерапии клинически верифицированного депрессивного эпизода. В исследовании участвовали здоровые добровольцы — ЗК (16 человек, из них 9 женщин), пациенты с рекуррентным депрессивным расстройством — РД (16 человек, из них 10 женщин) и пациенты с депрессивным эпизодом в рамках биполярного аффективного расстройства — БД (16 человек, из них 8 женщин). Средний возраст испытуемых в контроле составлял 41 ± 10 лет, в группе РД — 41 ± 12 лет и в группе БД — 43 ± 12 лет. Возрастные границы обследуемых всех трех групп — от 23 до 60 лет. Статистически значимой разницы между группами по возрасту не было ($F = 0,003$, $p = 0,99$). Все участники были праворукими, с нормальным или скорректированным зрением.

Для психометрической оценки уровней тревоги и депрессии использовали Шкалу тревоги Гамильтона (англ. Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) [17] и Шкалу депрессии Гамильтона в варианте из 17 пунктов (англ. Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-17) [18]. Средние значения по HARS для общей тревоги составляли $24,0 \pm 6,4$ балла в группе РД и $19,8 \pm 8,9$ балла в группе БД. Значения по HDRS-17 в группах РД и БД — $22,5 \pm 5,8$ и $22,6 \pm 7,1$ балла соответственно. В обеих группах пациентов показатель психической тревоги преобладал над выраженностью соматической тревоги: $13,5 \pm 2,9$ балла — психическая и $10,5 \pm 4,1$ балла — соматическая тревога для РД; $12,3 \pm 4,2$ балла — психическая и $7,4 \pm 5,8$ балла — соматическая тревога для БД. Разницы между группами по шкалам не было ($p > 0,05$).

Контрольная группа (здоровый контроль — ЗК) сформирована из большой группы здоровых добровольцев, которые выполняли ту же когнитивную задачу, что и пациенты основных групп. Выбор проводили по полу, возрасту и образовательному уровню. Поскольку пациенты основных групп сообщали, что не заметили связи между ключом и картинкой (см. *пояснения ниже*), в группу ЗК отбирали только тех добровольцев, которые тоже не заметили этой связи. Испытуемые контрольной группы не обращались за врачебной психиатрической помощью, не страдали неврологическими или тяжелыми соматическими заболеваниями. Для исключения недиагностированной аффективной патологии проводился скрининг с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) в программе «Психотест» («Нейрософт», Россия). HADS состоит из двух подшкал, выявляющих признаки депрессии (HADS-D) и тревоги (HADS-A). У всех добровольцев значения обеих подшкал находились в пределах нормы.

Стимулы и общий план исследования

Всего было 160 изображений, выбранных в Интернете и обработанных в программе «Фотошоп». В качестве стимулов использовались черно-белые фотографии людей и животных, запечатленных анфас, со взглядом, направленным на смотрящего на снимок. Все стимулы принадлежали к одной из четырех категорий, по 40 фотографий в каждой: НН — нейтральные изображения людей; НЕ — эмоциональные изображения людей; АН — нейтральные изображения животных; АЕ — эмоциональные изображения животных.

В качестве эмоциональных использовались фотографии, где объект проявлял злость, агрессию, угрозу. Стимулы из каждой категории предъявлялись в случайном порядке с равной вероятностью и без повторов в рамках одного исследования. Более подробно дизайн исследования описан в нашей работе [19].

Согласно инструкции надо было нажимать на кнопку 1 при появлении изображений людей и кнопку 2 при появлении изображений животных. За 2 сек до предъявления фотографий подавался предупреждающий стимул (ключ), связь которого с фотографиями испытуемым не объяснялась. Каждой из четырех категорий соответствовал свой ключ: крест для людей и квадрат для животных, для эмоциональных стимулов эти фигуры были повернуты на 45 градусов. Фотография оставалась на экране до нажатия на кнопку, ожидание ответа составляло 5 сек, промежуток времени между единичными реализациями варьировал от 1500 до 2000 мс (рис. 1).

После выполнения основного задания, где явного различия эмоций не требовалось, испытуемые дополнительно классифицировали те же стимулы как нейтральные или негативные (угрожающие). Стимулы предъявлялись с такими же временными параметрами, как в основном задании. Аналогичное задание на явное, или эксплицитное, различие эмоций помимо участников данного исследования выполнялось большой группой здоровых добровольцев: база составляет 220 человек и продолжает пополняться. Для подачи стимулов использовалась программа E-Prime Professional, версия 2 (PST Inc., США).

Запись и анализ электроэнцефалограммы

ЭЭГ записывалась на оборудовании Net Station 4.4 (Electrical Geodesics Inc., США) от 128 каналов с частотой дискретизации 500 Гц в диапазоне частот 0–200 Гц. Запись ЭЭГ фильтровалась в диапазоне 0–30 Гц и сегментировалась относительно момента подачи ключа — 100 мс до и 2000 мс после. Этот участок включал зрительный ответ на ключ и медленную волну (CNV), вызванную ожиданием предъявления изображений людей и животных. Безартефактные единичные реализации усредняли для каждого испытуемого по четырем категориям только для правильных ответов. Исходный монтаж меняли на монтаж с усредненным референтом, что добавляло 129-й канал — вертекс, прежний референтный канал. Проводили коррекцию изолинии усредненных ответов и далее выполняли статистический анализ.

Рис. 1. Временные параметры единичной реализации.

Примечание. S1 — ключ (предупреждающий стимул) длительностью 17 мс; S2 — фотография человека или животного (пусковой стимул, требующий моторного ответа); темной полосой отмечен отрезок времени 0–400 мс после предъявления S1, для которого проводился анализ



Были получены индивидуальные усредненные вызванные ответы для парных условий НН и НЕ (нейтральные и угрожающие человеческие лица) и АН и АЕ (нейтральные и угрожающие изображения животных). Далее отдельно для каждой группы испытуемых из нейтрального условия вычитали эмоциональное условие в каждой паре условий, чтобы получить разностную волну (РВ). Эти волны сравнивали попарно между тремя группами испытуемых для изображений людей и для изображений животных.

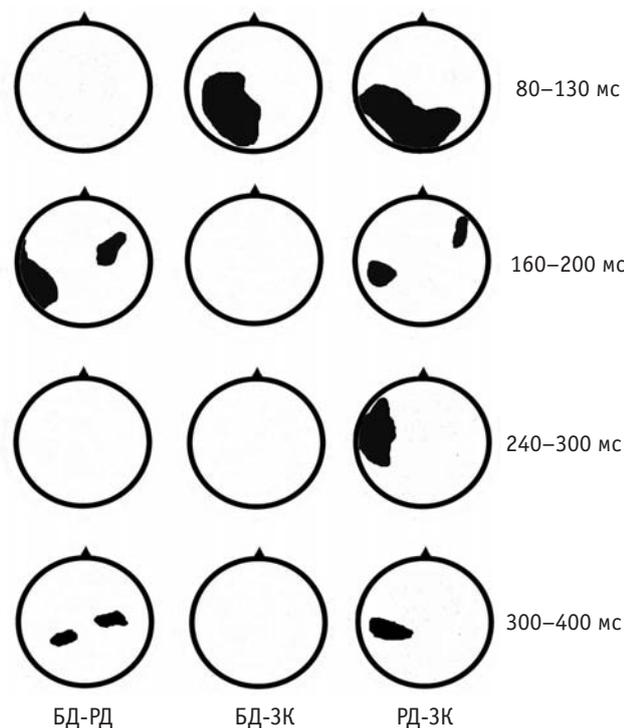
Непараметрический тест для двух несвязанных выборок (тест Манна — Уитни) применяли для амплитуд синхронных точек РВ в каждом из 129 каналов отдельно с шагом 2 мс для отрезка 0–400 мс от начала ключа. Положительный результат определяли как наличие разницы при уровне значимости 0,05 (двухсторонний критерий). Проводили коррекцию результатов на повторные сравнения, а также не учитывали положительные результаты, если они наблюдались менее чем по трем соседним каналам. Компактные области статистически значимых различий по определенным каналам образовывали устойчивые топографические паттерны на поверхности скальпа в определенных временных окнах (рис. 2, 3). Выбранный участок анализа включал четыре основных хорошо выделявшихся компонента зрительного ответа мозга на ключ.

Рис. 2. Топокарты статистических различий между разностными волнами в группах для ключей перед изображениями людей.

Примечания к рис. 2, 3.

1. БД — биполярные депрессии; ЗК — здоровый контроль; РД — рекуррентные депрессии.

2. Компактные области статистически значимых различий показаны в виде затемненных участков на поверхности скальпа. Карты представлены для четырех временных окон со сходной топографией эмоциональной модуляции внутри каждого окна; лобные области сверху, правое полушарие справа



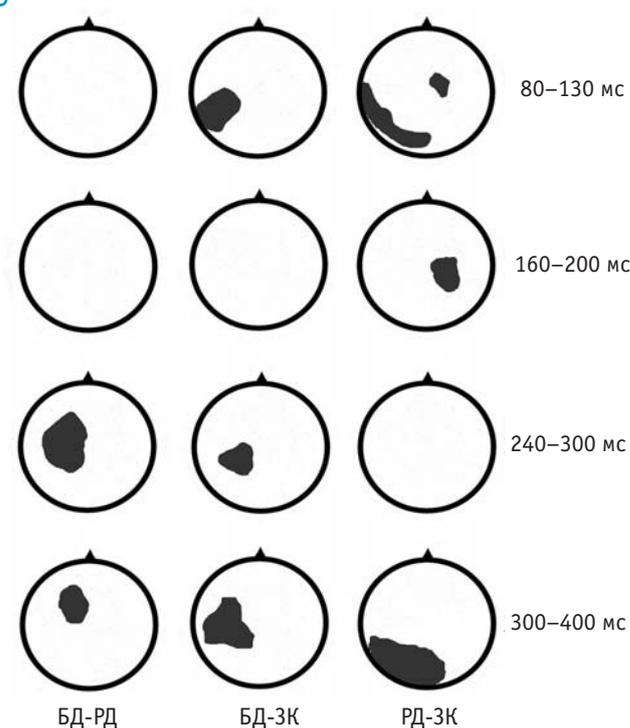
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значение предупреждающего стимула (ключа) испытуемым в инструкции не объяснялось. Все они утверждали, что не заметили связи между ключом и определенной категорией стимулов, тем не менее в зрительном ответе на ключ произошли изменения, вызванные тем, что ключ ассоциировался с определенным типом стимулов в результате имплицитного обучения. Таким образом, был получен эффект неосознанной ЭМ зрительного ответа.

В данном пилотном исследовании мы ограничились прямым статистическим сравнением РВ между группами испытуемых. Такие волны представляют собой усредненные ответы, полученные при вычитании амплитуд в синхронных точках для двух связанных условий, отличающихся друг от друга предположительно по одному параметру. В представленном случае вычитание проводилось для эмоционального и нейтрального условий, отдельно для ключей, связанных с изображениями людей или животных. В каждой категории стимулов была получена ЭМ, т. е. прирост или редукция амплитуды, связанная с эмоциональностью стимула. Сравнение РВ между группами испытуемых дало статистически значимые различия амплитуд ($p < 0,05$), которые группировались по времени и в пространстве в компактные области (см. рис. 2, 3). На участке анализа 0–400 мс от начала стимула были выделены четыре временных окна, которые полностью или частично включали основные компоненты зрительного ответа на ключ — Р100, N150, Р220 и Р380.

Окно 80–130 мс полностью включало компонент вызванной активности мозга, известный в литературе как Р100. Это позитивный в затылочных отведениях компонент с источником в зрительной коре. Латентность его может варьировать в промежутке от 80 до 120 мс, а поляриность меняется на негативную в центральных и лобных областях. Предполагается, что Р100 отражает структурное кодирование зрительной

Рис. 3. Топокарты статистических различий между разностными волнами в группах для ключей перед изображениями животных



информации и пространственное внимание. Для данных исследования пиковые латентности по задним височным и затылочным отведениям составляли 90 мс. ЭМ в этом компоненте для обоих типов стимулов различалась при сравнении между нормой и пациентами, но не между группами пациентов. В топографии различий ЭМ обнаружена некоторая специфика для РД и БД, но речь идет скорее о межиндивидуальных различиях, которые для зрительных вызванных ответов велики даже в норме. Для ключей перед изображениями людей ЭМ охватывала более обширные области, чем для ключей перед изображениями животных. Для обоих типов стимулов различия ЭМ были локализованы в основном в левом полушарии.

Следующий за P100 компонент в задних областях имеет негативную полярность и пиковую латентность около 150 мс, по нашим данным. Компонент с латентностью, варьирующей от 130 до 200 мс в зависимости от условий записи, в литературе часто называют N170 и связывают со специфической чувствительностью к человеческим лицам. Он регистрируется и на другие зрительные объекты и предположительно отражает категоризацию зрительного стимула [20]. В норме этот компонент модулируется лицевой экспрессией [21], но есть основания предполагать, что его генератор в нижневисочной коре остается неизменным, а дополнительная активность, связанная с эмоциями, накладывается на этот компонент [22]. В описываемом исследовании ключи были простыми фигурами и не содержали изображений лиц, но они были ассоциированы с лицами благодаря обучению посредством классического обусловливания.

Второе окно (160–200 мс) частично попадает на этот негативный компонент с пиком на 150 мс (N150) и частично — на следующий позитивный компонент с пиковой латентностью около 220 мс (P220). Предполагается, что на латентностях около 250 мс происходят процесс различения стимула и выбор ответа, и в норме отмечено влияние избирательного внимания и эмоциональности стимула на компоненты этого диапазона [23]. Очевидно, что процессы обработки информации происходят в мозге не в одной временной точке, они не привязаны только к пикам компонентов, а также не имеют четких границ между стадиями. В окне 160–200 мс различия РВ между группами пациентов были обнаружены для ключей перед изображениями людей, но не животных. Различий между ЗК и БД не было найдено, а группа РД отличалась от нормы для обоих типов стимулов. В случае с ключами, связанными с лицами, различия РД–ЗК повторяли топографию различий РД–БД. Видимо, полученные результаты отражают тот факт, что ЭМ этого компонента вызванного ответа для БД ближе к норме, чем для РД.

Третье окно (240–300 мс) также попадает на промежуток между двумя хорошо выделяемыми пиками на усредненном вызванном ответе мозга. Это предыдущий компонент P220, позитивный в затылочной и центрально-теменной областях, а также большой позитивный компонент с пиком около 380 мс, хорошо выделяемый в центральной области и в меньшей степени представленный в лобных областях. Согласно литературе на латентностях около 250 мс и более идут различение зрительного стимула и выбор ответа [23], работает избирательное внимание и возможна ЭМ. Видимо, наша позитивная волна P380 — аналог компонента P3а, т. е. разновидности P300, которая имеет более роstralное расположение, чем P3b, и связана с вниманием и ориен-

тировкой к стимулу [24]. Возможно, ЭМ в этом окне отражает изменения уровня внимания, которые вызывают ключи, ассоциированные с ожиданием негативных стимулов (в описываемом исследовании — люди в гневе или агрессивные животные). А различия ЭМ между группами отражают разную заинтересованность участников из трех групп в эмоциональных стимулах и разный уровень модуляции внимания в группах. В этом окне различия между ЭМ для РД–ЗК наблюдались для ключей, связанных с лицами, но не с животными. Группа БД, напротив, отличалась от групп контроля и РД именно в случае с ключами, за которыми следовали изображения животных.

Последнее окно на участке анализа (300–400 мс) включает в себя пик P380. Распределение данного компонента по скальпу в центральных и лобных областях свидетельствует о том, что это аналог волны P3а, которую связывают с вниманием и реакцией на новизну стимула [24]. ЭМ рассматриваемого компонента для всех групп наблюдалась в основном в центральной области, а различия между группами в ЭМ локализовались в основном в центральной и теменной областях. Таких различий было больше для ключей, связанных с изображениями животных. Что довольно неожиданно, группа РД в окне 300–400 мс отличалась от нормы, топографически это были затылочные области и левый висок. Для компонентов с латентностью 300 мс и более в норме отмечается влияние эмоциональности стимула [23]. Как и в третьем окне, нами наблюдалась модуляция уровня внимания, вызванная тем, что эмоциональные стимулы в описываемом исследовании обладали высокими значениями такого показателя, как активация (англ. arousal).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании группы пациентов были небольшими (по 16 человек), но сопоставимыми по возрасту, соотношению полов и уровням тревоги и депрессии. Известно, что у пациентов некоторые компоненты вызванного ответа мозга могут быть редуцированы по сравнению с нормой уже на нейтральные изображения. Использование для анализа разностных волн между нейтральными и эмоциональными парными условиями позволило оценить относительные изменения, связанные именно с эмоциональной модуляцией (ЭМ).

Обнаружено, что ЭМ в компоненте P100 может быть достаточно хорошим индикатором различий между нормой и депрессией, но, видимо, не позволяет различать разные виды депрессии. Следующие временные отрезки, на которых ЭМ различалась между группами, демонстрировали специфичность относительно группы и типа стимулов. Наблюдалось сходство ЭМ с нормой то для одной, то для другой группы пациентов. Вопрос требует дополнительного исследования, однако можно предположить, что биомаркером будет не модуляция отдельного компонента вызванной активности мозга, а, скорее, паттерн их изменений или отсутствия изменений при определенных условиях стимуляции.

Обнаруженные в данном исследовании статистически значимые различия неосознанной ЭМ между группами могут послужить заделом для дальнейшего поиска биомаркеров для разделения рекуррентной и биполярной депрессии. Увеличение групп испытуемых в дальнейших исследованиях покажет, были ли эти различия случайным эффектом, который нередко проявляется в небольших группах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mitchell P.B., Wilhelm K., Parker G., Austin M.P., Rutgers P., Malhi G.S. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J. Clin. Psychiatry.* 2001; 62(3): 212–6.
- Akiskal H.S. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders. In: Maj M., Akiskal H., Lopez-Ibor J.J. et al., eds. *Bipolar Disorder* Chichester. USA: John Wiley and Sons; 2002: 1–52.
- Yatham L.N. Diagnosis and management of patients with bipolar II disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2005; 66(Suppl. 1): 13–7.
- Goodwin F.K., Jamison K.R. *Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007. 1288 p.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 384 с. [Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. Diagnostika i lechenie. M.: MEDpress-inform; 2008. 384 s. (in Russian)]
- Hirschfeld R.M. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2014; 169(Suppl. 1): S12–6. DOI: 10.1016/S0165-0327(14)70004-7
- Mumtaz W., Malik A.S., Yasin M.A.M., Xia L. Review on EEG and ERP predictive biomarkers for major depressive disorder. *Biomed. Signal Process. Control.* 2015; 22: 85–98.
- Teixeira A.L., Salem H., Frey B.N., Barbosa I.G., Machado-Vieira R. Update on bipolar disorder biomarker candidates. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2016; 16(11): 1209–20. DOI: 10.1080/14737159.2016.1248413
- Lindquist K.A., Wager T.D., Kober H., Bliss-Moreau E., Barrett L.F. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behav. Brain Sci.* 2012; 35(3): 121–43. DOI: 10.1017/S0140525X11000446
- Diener C., Kuehner C., Brusniak W., Ubl B., Wessa M., Flor H. A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. *NeuroImage.* 2012; 61: 677–85.
- Lawrence N.S., Williams A.M., Surguladze S., Giampietro V., Brammer M.J., Andrew C. et al. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol. Psychiatry.* 2004; 55(6): 578–87. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.11.017
- Fournier J.C., Keener M.T., Almeida J., Kronhaus D.M., Phillips M.L. Amygdala and whole-brain activity to emotional faces distinguishes major depressive disorder and bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013; 15(7): 741–52. DOI: 10.1111/bdi.12106
- Delvecchio G., Fossati P., Boyer P., Brambilla P., Falkai P., Gruber O. et al. Common and distinct neural correlates of emotional processing in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(2): 100–13. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.003
- Bradley M.M., Codispoti M., Cuthbert B.N., Lang P.J. Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion.* 2001; 1(3): 276–98.
- Ohman A. Nonconscious control of autonomic responses: a role for Pavlovian conditioning? *Biological Psychology.* 1988; 27: 113–35.
- Wong P.S., Shevrin H., Williams W.J. Conscious and nonconscious processes: an ERP index of an anticipatory response in a conditioning paradigm using visually masked stimuli. *Psychophysiology.* 1994; 31: 87–101.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Brit. J. Med. Psychology.* 1959; 32: 50–2.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Brit. J. Soc. Clin. Psychology.* 1967; 6: 278–96.
- Мнацаканян Е.В., Антупова О.С., Крюков В.В., Краснов В.Н. Нейрофизиологические корреляты ожидания угрожающей информации при непсихотической эндогенной депрессии. Психология. Журн. ВШЭ. 2014; 11(1): 7–26. [Mnatsakanian E.V., Antipova O.S., Kryukov V.V., Krasnov V.N. Neurofiziologicheskie korrelyaty ozhidaniya ugrozhayushchei informatsii pri nepsikhoticheskoi endogennoi depressii. Psikhologiya. Zhurn. VShE. 2014; 11(1): 7–26. (in Russian)]
- Vuilleumier P., Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia.* 2007; 45: 174–94.
- Hinojosa J.A., Mercado F., Carretie L. N170 sensitivity to facial expression: A metaanalysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 55: 498–509. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.06.002
- Rellecke J., Sommer W., Schacht A. Emotion effects on the N170: a question of reference? *Brain Topography.* 2013; 26: 62–71. DOI: 10.1007/s10548-012-0261-y
- Olofsson J.K., Nordin S., Sequeira H., Polich J. Affective picture processing: An integrative review of ERP findings. *Biological Psychology.* 2008; 77(3): 247–65. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2007.11.006
- Comerchero M.D., Polich J. P3a, perceptual distinctiveness, and stimulus modality. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 1998; 7(1): 41–8. 

Корреляция мощности основных ритмов электроэнцефалограммы и коэффициента когерентности с уровнем тревоги и депрессии в юношеском возрасте

К.А. Газенкампф, Д.В. Дмитренко, В.Е. Карнаухов, Д.А. Фирсова

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России



Оригинальная
статья

Цель исследования: изучение ассоциации показателей количественной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с субклинически выраженными тревогой и депрессией у здоровых индивидуумов юношеского возраста.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 279 клинически здоровых добровольцев в возрасте от 17 до 22 лет (медиана — 18 лет). Проведено психологическое тестирование с использованием Опросника депрессивной симптоматики Бека, Шкалы тревожности и компьютерного программного обеспечения «НС-Психотест» («Нейрософт», г. Иваново). Выполнен спектральный, мощностной, когерентный анализ ЭЭГ с помощью компьютерного электроэнцефалографического комплекса «Нейрокартограф» (МБН, г. Москва).

Результаты. Зарегистрированы статистически значимые корреляции мощности и коэффициента межполушарной когерентности основных ритмов ЭЭГ с уровнем тревоги и депрессии. Наиболее сильные из них выявлены между критическим уровнем депрессии (по данным нейропсихологического тестирования) и мощностью тета-ритма в лобно-височных отделах правого полушария (F4, F8, T4, C4, T6), а также между очень высоким уровнем учебной тревожности и мощностью тета-ритма в левом полушарии (F3, T5, P3, T3, F7) головного мозга; между коэффициентом межполушарной когерентности тета- и бета-ритмов в лобных отведениях (пары F3–F4, F7–F8, O1–O2) и критическим уровнем депрессии, между коэффициентом когерентности бета-ритма в теменно-височных отделах (пары P3–P4, T3–T4, T5–T6) и очень высоким уровнем учебной тревожности.

Заключение. Настоящее исследование показало статистически значимые корреляции между уровнем депрессии и тревоги и мощностями характеристиками основных ритмов ЭЭГ с тенденцией к увеличению силы корреляции при нарастании степени выраженности тета- и бета-ритмов, происходящем при усилении субклинической депрессивной и тревожной симптоматики соответственно. Показана тенденция к увеличению силы корреляционных связей между коэффициентом межполушарной когерентности по тета- и альфа-ритмам и уровнем депрессии и тревоги с нарастанием тяжести субклинической депрессивной и тревожной симптоматики.

Ключевые слова: электроэнцефалография, корреляция, мощность, тревога, депрессия.

Авторы благодарны Шнайдер Н.А., д. м. н., профессору, ведущему научному сотруднику отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, врачу-неврологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, за активное участие в планировании и проведении настоящего исследования, а также в подготовке статьи.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Газенкампф К.А., Дмитренко Д.В., Карнаухов В.Е., Фирсова Д.А. Корреляция мощности основных ритмов электроэнцефалограммы и коэффициента когерентности с уровнем тревоги и депрессии в юношеском возрасте // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 53–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-53-57

Power Correlation of the Main EEG Rhythms and the Coefficient of Coherence with the Level of Adolescent Anxiety and Depression

К.А. Hassenkampff, Д.В. Dmitrenko, В.Е. Karnaukhov, Д.А. Firsova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Public Health of Russia; 1 Partisan Zhelyeznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022



Original
Paper

Objective of the Study: To study the association of quantitative electroencephalogram (EEG) parameters with subclinical anxiety and depression in healthy adolescents.

Study Design: Comparative study.

Materials and Methods: The study enrolled 279 clinically healthy volunteers aged 17 to 22 years old (median age: 18 years). Psychological testing was conducted using the Beck Depressive Symptom Questionnaire, the Anxiety Scale and NS-PsychoTest application (Neurosoft, Ivanovo). Spectral, power, coherent EEG analysis was carried out using the computer electroencephalographic complex "Neurocartograph" (MBN, Moscow).

Газенкампф Кирилл Александрович — аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5845-7212. E-mail: hassenkampff@mail.ru

Дмитренко Диана Викторовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. ORCID: 0000-0003-4639-6365. E-mail: mart2802@yandex.ru (Окончание на с. 54.)

Study Results: In the study of power correlation and the correlation coefficient of the main EEG rhythms with the level of anxiety and depression, a statistically significant correlation was recorded.

The strongest correlation was found between the critical level of depression (according to the neuropsychological testing results) and the power of the theta rhythm in the fronto-temporal areas of the right hemisphere (F4, F8, T4, C4, T6); and a very high level of educational anxiety and the power of the theta rhythm in the left hemisphere (F3, T5, P3, T3, F7) of the brain, between the coefficient of interhemispheric coherence of theta and beta rhythms in the frontal leads (pairs F3-F4, F7-F8, O1-O2) with a critical level of depression, beta rhythm in the parietal-temporal divisions (pairs P3-P4, T3-T4, T5 -T6) with a very high level of educational anxiety.

Conclusion. This study showed a statistically significant correlation between the level of depression and anxiety and the power characteristics of the main EEG rhythms with a tendency to increase the correlation force with the increase in the degree of theta and beta rhythms in the growth of subclinical depressive and anxiety symptoms, respectively. A tendency is shown to increase the strength of correlation links between the coefficient of interhemispheric coherence in theta and alpha rhythms with increasing severity of subclinical depressive and anxiety symptoms.

Keywords: electroencephalography, correlation, power, anxiety, depression.

The authors would like to thank Prof. N.A. Schnaider, Doctor of Science in Medicine, Senior Research Associate, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology and practicing neurologist at the Neurology Center, University Clinic, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, for her extensive involvement in designing and conducting this study and preparing this paper.

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

For reference: Hassenkamp K.A., Dmitrenko D.V., Karnaukhov V.I., Firsova D.A. Power Correlation of the Main EEG Rhythms and the Coefficient of Coherence with the Level of Adolescent Anxiety and Depression. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 53–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-53-57

По данным ВОЗ, количество пациентов с психическими заболеваниями увеличивается ежегодно, особенно в странах с развитой экономикой и высоким уровнем жизни. Однако методы ранней диагностики и профилактики данных заболеваний изучены недостаточно. Традиционные способы оценки психоэмоционального состояния (психологические опросники) в определенной степени субъективны, поэтому требуются более объективные методы, один из которых — ЭЭГ, метод оценки функциональной активности ЦНС.

Важным аспектом является ранняя диагностика психоэмоциональных расстройств у лиц юношеского возраста, что связано с их психическими особенностями: недооценкой своего психологического состояния и нежеланием обращаться к психиатрам. Это объясняет необходимость включения в комплексное обследование в рамках диспансеризации применения объективных методов диагностики тревожности и депрессии, включая количественный анализ ЭЭГ. Его преимущества — объективность, неинвазивность, а также возможность оценки результатов обследования в динамике. В настоящее время количественный анализ ЭЭГ широко используется в диагностике различных заболеваний головного мозга [1].

По данным ранее проведенных исследований, состояние эмоционального напряжения связано с увеличением мощности бета-ритма, в то время как тревожно-депрессивные состояния в большей степени ассоциируются с более медленными альфа- и тета-ритмами [2, 3]. Американская нейропсихиатрическая ассоциация оценила чувствительность и специфичность методики количественного анализа ЭЭГ для выявления тревожно-депрессивных состояний в 72–93% и 75–88% соответственно [4].

Однако исследования среди здоровых людей юношеского возраста без клинически выраженных симптомов тревожно-депрессивного синдрома для определения предикторов развития пограничных и психиатрических расстройств не проводились.

Цель настоящего исследования: изучение ассоциации показателей количественной ЭЭГ с субклинически выраженной тревогой и депрессией у здоровых индивидуумов юношеского возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2016–2018 гг. на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования и Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. В него входили 279 клинически здоровых добровольцев в возрасте от 17 до 22 лет (медиана — 18 лет): 48,7% девушек и 51,3% юношей. Проведено психологическое тестирование с использованием Опросника депрессивной симптоматики Бека, Шкалы тревожности и компьютерного программного обеспечения «НС-Психотест» («Нейрософт», г. Иваново). Выполнен спектральный, мощностной, когерентный анализ ЭЭГ с применением компьютерного электроэнцефалографического комплекса «Нейрокартограф» (МБН, г. Москва).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 7.0 (StatSoft, США), силу корреляционной связи определяли по таблице Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании ассоциации мощности основных ритмов ЭЭГ с уровнем межличностной тревожности зарегистрирована статистически значимая положительная корреляционная связь между высоким уровнем межличностной тревожности и мощностью альфа-ритма в теменно-центральных отделах левого полушария (С3 и P3 — $r = 0,88$) и отрицательная — между высоким уровнем межличностной тревожности и мощностью бета-ритма в симметричных (теменно-центральных) отделах (С4 и P4 — $r = -0,82$) (рис. 1). Отмечена сильная положительная корреляция высокого

Карнаухов Владислав Евгеньевич — студент ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: KarnaukhovVE@mail.ru

Фирсова Дарья Анатольевна — студентка ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: FirsovaDA@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 53.)

уровня самооценочной тревожности с мощностью бета-ритма в правой височной области (Т6 — $r = 0,86$) (рис. 2).

Кроме того, выявлена заметная отрицательная корреляционная связь чрезмерного спокойствия в рамках учебной тревожности с мощностью тета-ритма в задневисочно-затылочных отделах правого полушария (О2 — $r = -0,52$) и сильная отрицательная корреляционная связь с мощностью альфа-ритма в височных отведениях контралатерального полушария (Т3 — $r = -0,76$) (рис. 3). Показана сильная положительная корреляционная связь очень высокого уровня учебной тревожности с мощностью бета-ритма (Fp2 и Т3 — $r = 0,78$) и тета-ритма (F3 и Т5 — $r = 0,78$; P3, Т3 и F7 — $r = 0,85$) в лобно-височных отведениях левого полушария (рис. 4).

Найдена сильная и весьма сильная положительная корреляционная связь критического уровня депрессии (по данным Опросника депрессивной симптоматики Бека) с мощностью тета-ритма в передних отделах (F4 и Т4 — $r = 0,81$; Т6 — $r = 0,85$; F8 и С4 — $r = 0,92$) правого полушария (рис. 5).

Умеренная и заметная положительная корреляционная связь умеренной депрессивной симптоматики прослеживалась с мощностью тета-ритма в правом полушарии (F8 и Т4 — $r = 0,35$; F4 — $r = 0,37$; О2 — $r = 0,38$) и мощностью бета-ритма, преимущественно бифронтально (Fp2 — $r = 0,35$; F4 — $r = 0,57$; С3 — $r = 0,49$; С4 — $r = 0,59$; P3 — $r = 0,43$; F7 — $r = 0,37$; F8 — $r = 0,41$; Т4 — $r = 0,45$) (рис. 6).

При высоком уровне межличностной тревожности выявлена сильная положительная корреляционная связь с коэффициентом межполушарной когерентности альфа-ритма

в центральных отделах (в паре С3–С4, $r = 0,83$), при очень высоком уровне — заметная и сильная положительная корреляционная связь с коэффициентом межполушарной когерентности тета-ритма (P3–P4 — $r = 0,73$; T5–T6 — $r = 0,63$) и бета-ритма (T5–T6 — $r = 0,61$) в височно-теменных отделах больших полушарий (рис. 7).

У лиц с высоким уровнем самооценочной тревожности определена сильная отрицательная корреляционная связь с коэффициентом межполушарной когерентности альфа-ритма (P3–P4 — $r = -0,75$) (рис. 8), а при очень высоком уровне учебной тревожности выявлена сильная положительная корреляционная связь с коэффициентом

Рис. 1. Сильная положительная и отрицательная корреляционная связь высокого уровня межличностной тревожности и мощности альфа- и бета-ритмов

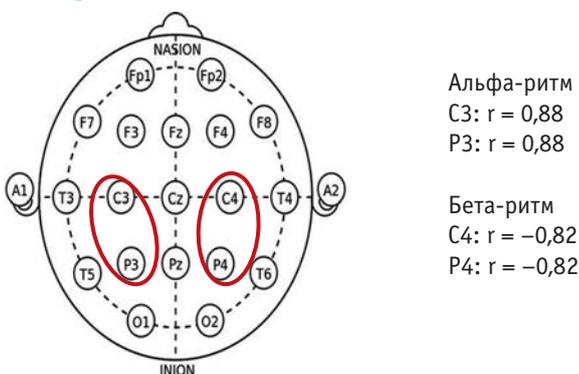


Рис. 2. Сильная положительная корреляционная связь высокого уровня самооценочной тревожности и мощности бета-ритма

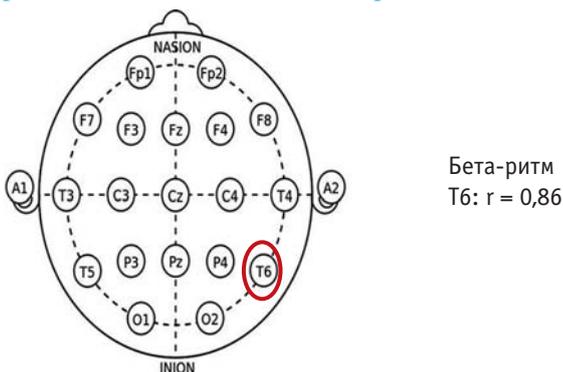


Рис. 3. Сильная отрицательная корреляционная связь чрезмерного спокойствия в рамках учебной тревожности и мощности альфа- и тета-ритмов

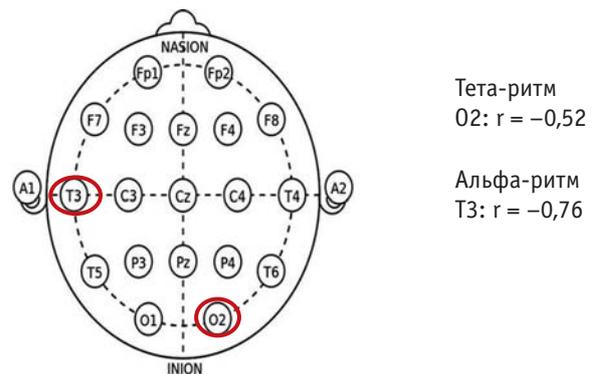


Рис. 4. Сильная положительная корреляционная связь высокого и очень высокого уровня учебной тревожности и мощности тета- и бета-ритмов

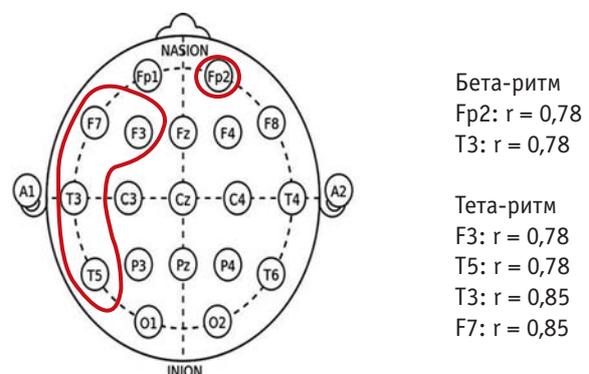
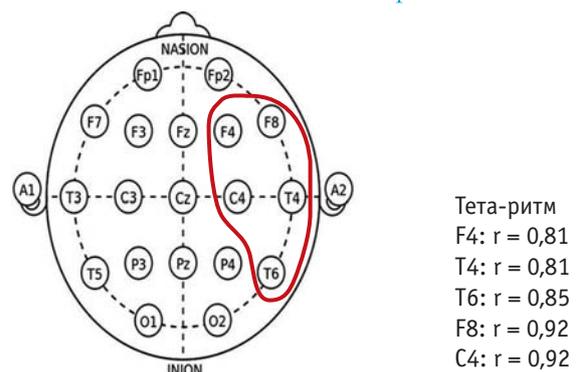


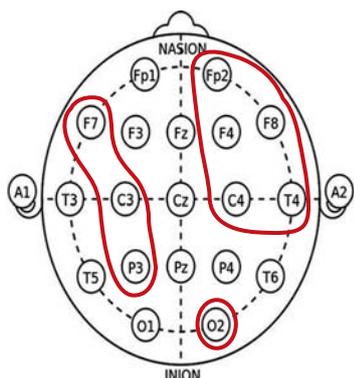
Рис. 5. Сильная положительная корреляционная связь критического уровня депрессивной симптоматики и мощности тета-ритма



межполушарной когерентности бета-ритма (P3–P4 — $r = 0,77$; T3–T4 — $r = 0,84$; T5–T6 — $r = 0,58$) (рис. 9).

Обнаружена сильная и весьма сильная отрицательная корреляционная связь критического уровня депрессии с коэффициентом межполушарной когерентности тета- (F3–F4 — $r = -0,93$) и бета-ритмов (F3–F4 — $r = -0,84$; F7–F8 и O1–O2 — $r = -0,77$) (рис. 10).

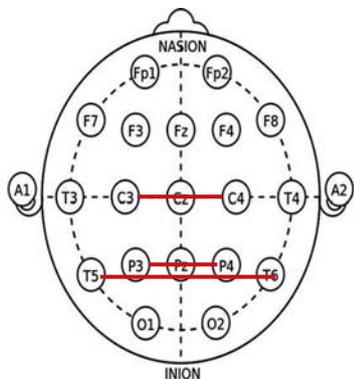
Рис. 6. Умеренная положительная корреляционная связь умеренного уровня депрессивной симптоматики и мощности тета- и бета-ритмов



Тета-ритм
F8: $r = 0,35$
T4: $r = 0,35$
F4: $r = 0,37$
O2: $r = 0,38$

Бета-ритм
Fp2: $r = 0,35$
F4: $r = 0,57$
C3: $r = 0,49$
C4: $r = 0,59$
P3: $r = 0,43$
F7: $r = 0,37$
F8: $r = 0,41$
T4: $r = 0,45$

Рис. 7. Сильная положительная корреляционная связь высокого и очень высокого уровня межличностной тревожности и коэффициента когерентности альфа-, тета- и бета-ритмов

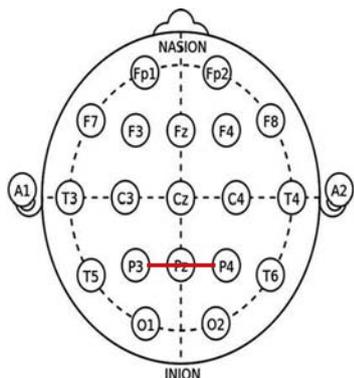


Альфа-ритм
C3–C4: $r = 0,83$

Тета-ритм
P3–P4: $r = 0,73$
T5–T6: $r = 0,63$

Бета-ритм
T5–T6: $r = 0,61$

Рис. 8. Сильная отрицательная корреляционная связь высокого уровня самооценочной тревожности и коэффициента когерентности альфа-ритма



Альфа-ритм
P3–P4: $r = -0,75$

ОБСУЖДЕНИЕ

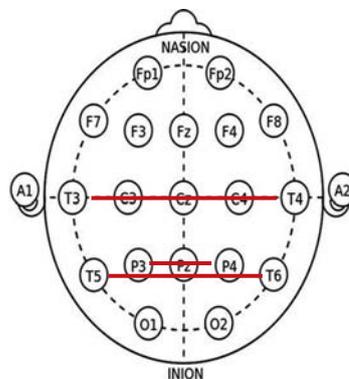
Исследования, посвященные данной теме, немногочисленны, и в большинстве своем в них рассматриваются особенности корреляции уровней тревожно-депрессивной симптоматики с мощностными характеристиками и коэффициентом когерентности основных ритмов ЭЭГ у взрослых пациентов с психиатрическими расстройствами. Исследования здоровых лиц юношеского возраста не проводились, поэтому оценка изменений мощностных и когерентных характеристик ЭЭГ при нарастании тревожной и депрессивной симптоматики в субклиническом периоде вызывает затруднения.

Вопрос объективизации определения тревожно-депрессивных расстройств и их связи с функциональной активностью головного мозга рассматривался неоднократно. А.М. Хантер и соавт. [5] в своей работе указывают на возможность определения предрасположенности к депрессивным эпизодам или их повторению в ближайшее время с помощью данных о биоэлектрической активности головного мозга.

Г.Е. Брудер и соавт. [6] показали, что, используя данные ЭЭГ, можно установить наличие тревожного синдрома при депрессивном расстройстве, а также уточнить его выраженность и тип. Продолжая изучать эти аспекты диагностики тревожных синдромов, А.С. Энгельс, В. Хеллер и соавт. [10] выявили возможность разграничения двух типов проявления тревожного синдрома: тревожного возбуждения и тревожного опасения.

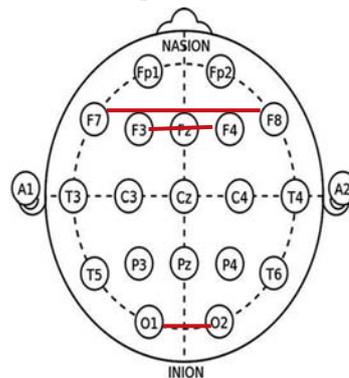
В работе Дж.Дж.Б. Коана и Дж. Аллена [7] описано проявление тревожности в виде повышения мощности бета-ритма

Рис. 9. Сильная положительная корреляционная связь высокого уровня учебной тревожности и коэффициента когерентности бета-ритма



Бета-ритм
P3–P4: $r = 0,77$
T3–T4: $r = 0,84$
T5–T6: $r = 0,58$

Рис. 10. Сильная и весьма сильная отрицательная корреляционная связь критического уровня депрессии и коэффициента когерентности тета- и бета-ритмов



Тета-ритм
F3–F4: $r = -0,93$

Бета-ритм
F3–F4: $r = -0,84$
F7–F8: $r = -0,77$
O1–O2: $r = -0,77$

и снижения мощности альфа-ритма в правой лобной доле, в то время как Л.И. Афтанас и В. Хеллер [8, 9] указывают на изменение мощностных характеристик более медленных альфа- и тета-ритмов в левой лобно-височной области при высоком уровне личностной тревожности.

По результатам исследования [10], асимметрия биоэлектрической активности головного мозга в состоянии покоя, наблюдаемая при депрессии, зависит от уровня сопутствующего беспокойства и характера его проявления. Согласно данным Н.Б. Костюниной и В.Г. Куликова [11], эмоции страха и горя сопровождаются депрессией альфа-ритма, а радости и гнева — его ростом.

С.Г. Данько и соавт. [12] наблюдали увеличение мощности бета-ритма при индукции положительных эмоций и ее уменьшение при индукции отрицательных эмоций, локализованные в височно-центрально-теменных отделах.

Показано, что фронтальные отделы коры больших полушарий головного мозга значимы в формировании валентности и мотивационной значимости стимула, в то время как полушарная асимметрия в большей степени связана с мотивацией действия: мотивация приближения преобладает при левополушарной асимметрии мощности альфа-ритма, мотивация избегания — при правополушарной асимметрии [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало статистически значимую корреляцию между уровнем депрессии и тревоги и мощностными характеристиками основных ритмов ЭЭГ с тенденцией к увеличению силы корреляции при нарастании степени выраженности тета- и бета-ритмов, происходящем при усилении субклинической депрессивной и тревожной симптоматики соответственно. Наиболее сильные корреляционные связи выявлены между критическим уровнем депрессии (по данным нейропсихологического тестирования) и мощностью тета-ритма в лобно-височных отделах правого полушария (F4, F8, T4, C4, T6) и между очень высоким уровнем учебной тревожности и мощностью тета-ритма в левом полушарии (F3, T5, P3, T3, F7) головного мозга.

Показана тенденция к увеличению силы корреляционных связей между коэффициентом межполушарной когерентности по тета- и альфа-ритмам и уровнем депрессии и тревоги с нарастанием тяжести субклинической депрессивной и тревожной симптоматики. Наиболее сильные связи выявлены между коэффициентом когерентности тета- и бета-ритмов в лобных отведениях (пары F3–F4, F7–F8, O1–O2) и критическим уровнем депрессии, между коэффициентом когерентности бета-ритма в теменно-височных отделах (пары P3–P4, T3–T4, T5–T6) и очень высоким уровнем учебной тревожности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Смоляков Ю.Н. Интегральная оценка когнитивной функции по результатам спектрального анализа ЭЭГ. В сб.: Системный анализ в медицине (САМ 2014). Материалы VIII международной научной конференции. Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН. 2014: 102–5. [Smolyakov Yu.N. Integral'naya otsenka kognitivnoi funktsii po rezul'tatam spektral'nogo analiza EEG. V sb.: Sistemyi analiz v meditsine (SAM 2014). Materialy VIII mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii. Dal'nevostochnyi nauchnyi tsentr fiziologii i patologii dykhaniya SO RAMN. 2014: 102–5. (in Russian)]
2. Куценко Д.О., Ивонин А.А., Шувяев В.Т., Лисянская Н.Г., Ноздрачев А.Д. Особенности пространственной организации ЭЭГ при различных вариантах проявления тревожного синдрома у пациентов с депрессией. Физиология человека. 2015; 41(1): 43–8. [Kutsenko D.O., Ivonin A.A., Shuvaev V.T., Lisyanskaya N.G., Nozdrachev A.D. Osobennosti prostranstvennoi organizatsii EEG pri razlichnykh variantakh proyavleniya trevozhnogo sindroma u patsientov s depressiei. Fiziologiya cheloveka. 2015; 41(1): 43–8. (in Russian)]
3. Kanda P.A.M., Anghinah R., Smidt M.T., Silva J.M. The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders. *Dement. Neuropsychol.* 2009; 3(3): 195–203. DOI: 10.1590/S1980-57642009DN30300004
4. Coburn K.L., Lauterbach E.C., Boutros N.N., Black K.J., Arciniegas D.B., Coffey C.E. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2006; 18(4): 460–500. DOI: 10.1176/jnp.2006.18.4.460
5. Hunter A.M., Cook I.A., Leuchter A.F. The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2007; 30(1): 105–24. DOI: 10.1016/j.psc.2006.12.002
6. Bruder G.E., Fong R., Tenke C.E., Leite P., Towey J.P., Stewart J.E. et al. Regional brainasymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. *Biol. Psychiatry.* 1997; 41(9): 939–48. DOI: 10.1016/S0006-3223(96)00260-0
7. Coan J.J.B., Allen J.A. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biol. Psychol.* 2004; 67(1–2): 7–49. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2004.03.002
8. Афтанас Л.И. Эмоциональное пространство человека: психофизиологический анализ. Новосибирск; 2000. 126 с. [Aftanas L.I. Emotsional'noe prostranstvo cheloveka: psikhofiziologicheskii analiz. Novosibirsk; 2000. 126 s. (in Russian)]
9. Heller W. Neurophysiological mechanisms of individual differences in emotion, personality and arousal. *Neuropsychiatry.* 1993; 7(4): 476–89. DOI: 10.1037/0894-4105.7.4.476
10. Engels A.S., Heller W., Spielberg J.M., Warren S.L., Sutton B.P., Banich M.T. et al. Co-occurring anxiety influences patterns of brain activity in depression. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2010; 10(1): 141–56. DOI: 10.3758/CABN.10.1.141
11. Костюнина Н.Б., Куликов В.Г. Частотные характеристики спектров ЭЭГ при эмоциях. Журн. ВНД. 1995; 45(3): 453–7. [Kostyunina N.B., Kulikov V.G. Chastotnye kharakteristiki spektrov EEG pri emotsiyakh. Zhurn. VND. 1995; 45(3): 453–7. (in Russian)]
12. Данько С.Г., Бехтерева Н.П., Шемякина Н.В., Антонова Л.В. Электроэнцефалографические корреляты мысленного переживания эмоциональных личных и сценических ситуаций. Сообщение II. Характеристики пространственной синхронизации. Физиология человека. 2003; 29(6): 685–93. [Dan'ko S.G., Bekhtereva N.P., Shemyakina N.V., Antonova L.V. Elektroentsefalograficheskie korrelyaty myslennogo perezhivaniya emotsional'nykh lichnykh i stsenicheskikh situatsii. Soobshchenie II. Kharakteristiki prostranstvennoi sinkhronizatsii. Fiziologiya cheloveka. 2003; 29(6): 685–93. (in Russian)]
13. Mauss I.B., Robinson M.D. Measures of emotion: a review. *Cogn. Emot.* 2009; 23(2): 209–37. DOI: 10.1080/02699930802204677

3D-эффект препарата Найз®: как особенности фармакокинетики помогают справляться с острой болью

По данным статистики, более 90% пациентов страдают болевыми синдромами, вследствие чего самыми востребованными препаратами являются НПВП и ненаркотические анальгетики.

Сейчас один из наиболее часто назначаемых препаратов группы НПВП — нимесулид, появившийся на фармацевтическом рынке около 30 лет назад. Несмотря на то что по коммерческим причинам это лекарственное средство не было зарегистрировано в Канаде и США, в 2005 г. оно использовалось в 50 странах мира, в том числе Восточной и Центральной Европы. По данным за 2015 г., в перечне брендированных генериков нимесулида мировым лидером продаж стал препарат Найз® («Д-р Редди'с Лабораторис ЛТД»).

Фармакодинамика

Патогенетические механизмы развития острой боли и воспаления различного генеза схожи, и это объясняет анальгетическую и противовоспалительную эффективность нимесулида.

ЦОГ-зависимые эффекты нимесулида

При острой боли различного происхождения нимесулид ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в очаге воспаления и уменьшает образование провоспалительного простагландина E₂ как в самом очаге воспаления, так и в структурах ноцицептивной системы. Блокирующая активность нимесулида в отношении ЦОГ-2 превышает его анти-ЦОГ-1 в 5–50 раз. Кроме того, в терапевтических дозах нимесулид ингибирует не только активность, но и синтез ЦОГ-2 в очаге воспаления.

ЦОГ-независимые эффекты нимесулида

Нимесулид, снижая уровень аллогенной субстанции P, ослабляет синтез провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, ФНО-α и лейкотриена В₄, что приводит к подавлению активности макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции.

Дополнительные противовоспалительные эффекты препарата обусловлены повышением чувствительности стероидных рецепторов к эндо- и экзогенным кортикостероидам. Нимесулид ингибирует иммунную и неиммунную секрецию гистамина тучными клетками, что позволяет рекомендовать его пациентам с болью и склонностью к астмоидным приступам. По различным данным, нимесулид оказывает и хондропротекторное действие.

Фармакокинетика

Нимесулид полностью абсорбируется из пищеварительного тракта. Большинство НПВП — производные кислот, поэтому они накапливаются в слизистой оболочке желудка, вызывая ее повреждение. В отличие от них, нимесулид является производным сульфанилидов, обладает нейтральными/слабокислыми свойствами (рКа — около 6,5) и в условиях кислой среды желудка ионизируется и хуже задерживается в его слизистой оболочке, что снижает вероятность повреждения органа.

Неоспоримое преимущество нимесулида как препарата для купирования острой боли — хорошее всасывание из

пищеварительного тракта и, как следствие, быстрое достижение пиковой концентрации в крови. После приема уже первой дозы препарата в течение 30 мин достигается 25–80% его максимальной концентрации, в среднем анальгезия наступает через такой же период. Однако в ряде работ отмечается, что препарат начинает действовать значительно быстрее — в течение 15–20 минут после приема. А благодаря тому, что нимесулид хорошо проникает в синовиальную жидкость, быстро развивается обезболивающий эффект.

В различных литературных источниках указано, что высокая скорость развития эффекта препаратов на основе нимесулида объясняется индивидуальными особенностями их фармакокинетики. Существенным образом на этот показатель может влиять короткий период высвобождения действующего вещества из таблетки, который, в свою очередь, зависит от скорости дезинтеграции самой таблетки. Разработчикам рецептур таблеток удалось оптимизировать этот показатель, используя различные дезинтегранты и их комбинации.

Основные механизмы дезинтеграции таблеток — капиллярный эффект и эффект набухания. Среди наиболее широко применяемых дезинтегрантов с капиллярным эффектом можно назвать крахмал.

Основная задача при увеличении быстроты действия препаратов для обезболивания — это ускорение дезинтеграции. Поэтому продолжают поиск и разработка компонентов с улучшенными дезинтеграционными свойствами — супердезинтегрантов. Одним из представителей этой группы является натрия крахмал гликолят, обладающий выраженным эффектом набухания.

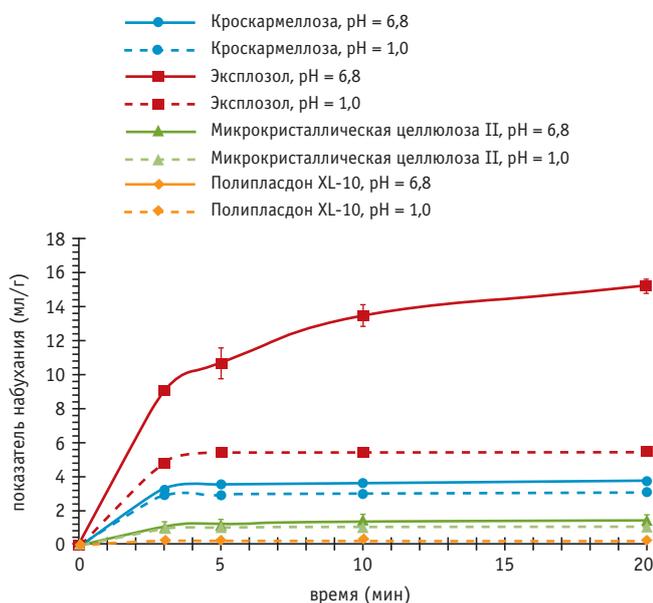
По механизму дезинтеграции, скорости и степени набухания он существенно отличается от других широко используемых супердезинтегрантов, например кроскармеллозы, оказывающей капиллярный эффект.

По скорости и объему поглощенной жидкости натрия крахмал гликолят вне зависимости от pH среды имеет неоспоримые преимущества перед другими супердезинтегрантами (рис. 1). Так, при добавлении жидкостей, близких по pH к содержимому кишечника (pH = 6,8), натрия крахмал гликолят в первые минуты набухает приблизительно в 3 раза быстрее, чем кроскармеллоза, и достигает в 3–4 раза большего максимального объема (до 15 мл/г), чем кроскармеллоза (до 3,5 мл/г) и другие супердезинтегранты (см. рис. 1).

Быстрое начало действия препарата Найз® производства компании «Д-р Рэдди'с» обеспечивается благодаря применению специальной технологии: для таблеток используется комплекс вспомогательных веществ — дезинтегранта крахмала и супердезинтегранта натрия крахмала гликолята. Хороший капиллярный эффект обеспечивает крахмал, а дополняет его натрия крахмал гликолят с высокой степенью набухания, стремительно увеличивающийся в объеме (в эксперименте его объем может возрастать до 100 раз!). Быстро сорбируя большой объем жидкости, супердезинтегрант способствует трехмерному расширению таблетки, как бы «взрывая» ее изнутри, обеспечивая так называемый 3D-эффект.

В клиническом исследовании подтвержден более быстрый эффект Найза (100 мг/прием) по сравнению с таковым другого таблетированного генерика нимесулида (100 мг/прием)

Рис. 1. Увеличение объема (набухание) натрия крахмала гликолята (Эксплозола), кроскармеллозы и других супердезинтегрантов при добавлении жидкостей, имитирующих по pH содержимое желудка (pH = 1,0) и кишечника (pH = 6,8)



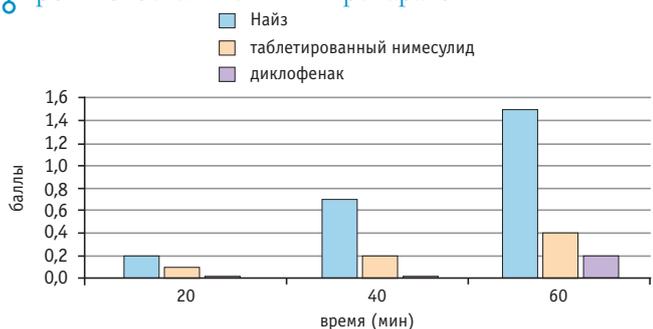
и натрия диклофенака (150 мг/сут): анальгетический эффект Найза отмечен спустя всего 20 минут (рис. 2). При этом, по полученным данным, эффективность гранулированной и таблетированной форм нимесулида была сопоставимой.

Считается, что более быстрый ресинтез ЦОГ-1 обеспечивает непродолжительный период полувыведения (T_{1/2}) НПВП, что ассоциируется с более высокой безопасностью препаратов. Кроме того, при использовании Найза с T_{1/2} в среднем около 2,5 часа слабо выражены побочные эффекты.

Область применения

В принятом в 2014 г. Международном консенсусе относительно роли нимесулида в лечении острой боли подтверждена его высокая эффективность. Благодаря мощному противовоспалительному эффекту он особенно показан при боли на фоне воспалительной реакции — в нижней части спины, после травм или операций, в том числе в стоматологии. Применение нимесулида также целесообразно для купирования боли при остром подагрическом артрите, особенно когда другие НПВП не давали положительного результата, остеоартрозе, а также воспалении околосуставных мягких тканей.

Рис. 2. Динамика боли в течение первого часа после приема нестероидных противовоспалительных препаратов



Есть данные об эффективности нимесулида при первичной дисменорее, мигрени и цервикогенной головной боли. В целом количество больных, у которых прием нимесулида был эффективным, достигало 93%.

Безопасность применения

В настоящее время имеются результаты большого количества исследований, в ходе которых изучалась безопасность применения нимесулида. В них отмечается не только низкий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, что обуславливается его влиянием на ЦОГ-2, но и сопоставимое с другими НПВП увеличение риска развития инфаркта миокарда.

Одним из наиболее часто обсуждаемых остается вопрос о гепатотоксичности нимесулида. В 2014 г. в Венском международном консенсусе эксперты зафиксировали положение о том, что риск тяжелых печеночных реакций, связанных с применением нимесулида, является низким и находится в пределах диапазона токсичности других НПВП, а польза его превышает риски (при приеме коротким курсом, на протяжении 15 дней, в дозе не более 100 мг два раза в день). По результатам мониторинга, гепатотоксичность развивается в тех случаях, когда до начала терапии у пациентов присутствовал фактор риска повреждения гепатоцитов. При анализе сообщений о возникновении побочных эффектов на фоне приема препарата Найз®, полученных в 2010–2016 гг., выявлено всего 152 таких случая, из которых лишь в 5 наблюдались поражения печени. При этом в мире только в 2015 г. было продано более 100 млн упаковок препарата.

В 2015 г. положительное соотношение пользы и риска использования нимесулида также было подтверждено Европейским агентством по лекарственным средствам.

Выводы

1. К преимуществам анальгетика Найз® (нимесулида) относятся сильный и быстрый обезболивающий эффект, высокая биодоступность, хорошее проникновение в синовиальную жидкость, хондропротекторное действие, мощное противовоспалительное действие, низкая частота побочных эффектов и, что особенно важно, невысокая стоимость курса лечения.

2. Высокая скорость обезболивания при использовании Найза обеспечивается так называемым 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки.

3. Доказано, что при купировании острого болевого синдрома преимущества нимесулида превышают его недостатки при условии четкого соблюдения рекомендаций по дозировке (до 200 мг/сут) и продолжительности курса лечения (не более 15 дней).

4. Невысокий риск развития тяжелых печеночных реакций, связанных с приемом нимесулида, подтвержден в Международном консенсусе «Нимесулид: эффективность и безопасность при острой боли» (Вена, 2014).

5. Благодаря оптимальному соотношению пользы и риска Найз® стал одним из наиболее востребованных препаратов для быстрого обезболивания и заслуженно является лидером продаж среди брендовых генериков нимесулида.

Таким образом, доказано, что Найз® оказывает быстрое и сильное анальгетическое и противовоспалительное действие и может быть рекомендован для использования при острой боли различного генеза. ■

Материал предоставлен компанией «Д-р Редди'с Лабораторис ЛТД»

Российский академик Александр Николаевич Коновалов признан лучшим нейрохирургом в мире

Редакция журнала «Доктор.Ру» поздравляет академика РАН Александра Николаевича Коновалова, научного руководителя и почетного президента Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, автора более 400 научных работ, с присуждением престижной премии Нейрохирургического общества имени Уолтера Э. Дэнди.

Коновалов А.Н. стал первым российским нейрохирургом, получившим премию Нейрохирургического общества имени Уолтера Э. Дэнди. Вручение премии состоялось 7 сентября 2019 года на

очередной ежегодной научной конференции в Непале. «Я счастлив быть здесь, я горд, что сегодня со мной мои коллеги из маленькой, но очень сильной группы — великоколепные нейрохирурги, но что для меня еще более важно — мои очень близкие друзья», — сказал ученый, получая премию. Александр Николаевич считает, что «...нейрохирургия — особая специальность, особенная ответственность. Любые неточные действия приводят к тяжелым последствиям. Но результат нашей работы зависит не только

от того, как подготовлен нейрохирург и в каком состоянии он находится. Это всегда коллективный труд с очень сложной системой взаимосвязей. Нейрохирург должен быть уверен в каждом из тех, кто его окружает, должен знать, что в одной цепочке с ним работают грамотные операционные сестры, отличные анестезиологи и реаниматологи».

В НИИ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко (ныне — Национальный медицинский исследовательский центр



нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко), куда он пришел клиническим ординатором в 1957 году и которым руководил с 1975 по 2014 год, сложился уникальный коллектив высококлассных специалистов по всем направлениям современной нейрохирургии. В этом, безусловно, огромная заслуга А.Н. Коновалова.

Александр Николаевич научно обосновал, развил и внедрил в практику новое направление медицины — микронейрохирургию. Он первым в стране начал делать операции на мозге под микроскопом. Впервые провел уникальную операцию по разделению сиамских близнецов.

Выдающийся врач и ученый удостоен целого ряда престижных наград и премий. Он стал первым Героем Труда Российской Федерации. Александр Николаевич — лауреат Государственной премии СССР, Государственной премии России, премии имени академика Н.Н. Бурденко РАМН, премии имени Святослава Федорова, международной премии «Профессия — жизнь», награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» II и III степени. Имеет медаль имени Г. Оливекрона Шведской Королевской академии наук, большую золотую медаль имени Н.И. Пирогова РАН и звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

По материалам из открытых источников

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ДИ — доверительный интервал
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
 ИЛ — интерлейкин
 КТ — компьютерная томография, компьютерная томограмма
 МРТ — магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
 НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат

ОШ — отношение шансов
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, позитронно-эмиссионная томограмма
 РНК — рибонуклеиновая кислота
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов
 ФНО — фактор некроза опухоли
 ЦНС — центральная нервная система
 ЦОГ — циклооксигеназа
 ЭЭГ — электроэнцефалография, электроэнцефалограмма