

# Современная терапия в психиатрии и неврологии

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

- ▶ Юбилей Олега Семеновича Левина
- ▶ Инволюционный психоорганический синдром
- ▶ "Кабинет доктора Калигари"
- ▶ Конкурс молодых ученых

<http://logospress.ru>

№ 3-4/2023

# Церетон®

холина альфосцерат

ЛИДЕР НАЗНАЧЕНИЙ ВРАЧЕЙ  
СРЕДИ ПРЕПАРАТОВ  
ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА\*1

КОГНИТИВ ВКЛЮЧАЕТ **ON**



**НОВЫЕ УНИКАЛЬНЫЕ<sup>2</sup> ФОРМЫ –  
УДОБНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНЫХ  
КУРСОВ ТЕРАПИИ**



- Единственный препарат холина альфосцерата, разрешенный к применению у детей: Церетон® раствор для приема внутрь с 6 лет, Церетон® капсулы с 11 лет<sup>2-4</sup>
- Полимодалный механизм действия для улучшения когнитивных функций<sup>3-5</sup>
- Три лекарственных формы (капсулы, раствор для инъекций, раствор для приема внутрь) для индивидуального подхода к пациенту<sup>2</sup>



1. По результатам исследования Prindex™ «Мониторинг назначений врачей», проведенного ООО «Ипсос Комкон» в 1 квартале 2023 года в крупнейших городах России (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск, Пермь, Челябинск, Волгоград, Ярославль, Красноярск, Краснодар, Саратов, Иркутск) с участием 4 190 врачей амбулаторно-поликлинической практики 16 специальностей (терапевты, в том числе врачи общей практики, кардиологи, гастроэнтерологи, дерматологи, неврологи, урологи, гинекологи, пульмонологи, аллергологи, эндокринологи, психиатры, педиатры, оториноларингологи, офтальмологи, ревматологи, хирурги), принявших 392 250 пациентов и выполнивших 850 355 назначений за 7 рабочих дней на препарат Церетон® приходится 71,9% назначений. Ист.: <https://www.sotex.ru/news/company/detail.php?ID=5024>. \* По диагнозу цереброваскулярная болезнь. 2. <https://grls.rosminzdrav.ru/> 3. Инструкция по медицинскому применению Церетон® раствор для приема внутрь ЛП-004829 от 24.06.2018. 4. Листок вкладыш - информация для пациентов Церетон® капсулы ЛП-№(002526)-(PГ-RU) от 13.06.2023. 5. Листок вкладыш- информация для пациентов Церетон® раствор для в/в и в/м инъекций ЛП-№(000946)-(PГ-RU) от 14.02.2023.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников  
ЗАО «ФармФирма «Сотекс», г. Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7  
тел. +7 (495) 231-15-12; факс +7 495 231-1509; [www.sotex.ru](http://www.sotex.ru)



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Левин О.С.,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии РМАНПО

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель – Ушаков Ю.В., д.м.н.

**Баранов П.А.** – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НЦПЗ», Москва**Боголепова А.Н.** – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РГМУ, Москва**Головина А.Г.** – д.м.н., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва**Захаров В.В.** – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва**Иллариошкин С.Н.** – д.м.н., профессор, зам. директора Научного центра неврологии РАМН по научной работе, Москва**Камчатнов П.Р.** – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РГМУ, Москва**Кравченко Н.Е.** – к.м.н., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва**Медведев В.Э.**, к.м.н., доцент, зав. кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва**Олейчик И.В.** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «НЦПЗ», Москва**Петрова Н.Н.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского университета, Санкт-Петербург**Положий Б.С.** – д.м.н., профессор, руководитель отдела экологических и социальных проблем психического здоровья ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва**Ретюнский К.Ю.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург**Шмилович А.А.** – д.м.н., заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва**Яхин К.К.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии с курсом неврологии Казанского государственного медицинского университета, главный психиатр МЗ РТ, Казань

журнал

«Современная терапия  
в психиатрии и неврологии»

№ 3–4, 2023

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-50476

ISSN 2304-9707

Редакция журнала

Директор издательства **Гейне М.В.**Руководитель проекта **Шугурова И.М.**, к.б.н.Руководитель отдела маркетинга **Лебедева Е.В.**Выпускающий редактор **Шугурова И.М.**

Издательство «Логос Пресс»

Адрес: 111250, Москва,

ул. Красноказарменная, 12

e-mail: info@logospress.ru

http://logospress.ru

Тел.: +7/495/220-48-16

Тираж: 20 000 экз.

## ЮБИЛЕЙ

Юбилей Олега Семеновича Левина ..... 4

## ПСИХИАТРИЯ

Дженерики в психиатрической практике:  
фокус на антидепрессанты ..... 5  
*Петрова Н.Н.*

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Инволюционный психоорганический (энцефалопатический)  
синдром. Возможности коррекции с использованием  
холина ..... 13  
*Котова О.В., Беляев А.А., Медведев В.Э., Акарачкова Е.С.,  
Зуйкова Н.Л., Салынцев И.В., Палин А.В., Паршакова Е.С.*

## БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Сенсорные нарушения при полиневропатиях.  
Новые подходы к диагностике и лечению ..... 19  
*Левин О.С.*Адьювантная терапия депрессий препаратом габапентин ..... 27  
*Фролова В.И., Гушанская Е.В., Медведев В.Э.*

## ПСИХОТЕРАПИЯ

Применение методов арттерапии в комбинированном  
лечении пациентов с психическими заболеваниями  
(клинический случай) ..... 36  
*Юдина И.И., Ушаков Ю.В., Даниелян Э.Э., Ионова О.О.*К вопросу о представлениях о причинности психических  
заболеваний у лиц с наличием и отсутствием психического  
заболевания ..... 42  
*Семенова Н.Д., Годунова С.А.*

## ПСИХООБРАЗОВАНИЕ

Фильм «Кабинет доктора Калигари».  
Комментарий практикующего психиатра ..... 49  
*Кравченко Н.Е.*

## НОВОСТИ

Экстрапирамидные синдромы. Руководство для врачей ..... 52

## КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Влияние церебральной микроангиопатии на клинические исходы  
полушарного ишемического инсульта. *Амикишиев Ш. Г.* ..... 53Нарушения дыхания при болезни Паркинсона. *Гаджиева З. Ф., Левин, О. С.* ..... 54Зрительно-пространственные и вестибулярные нарушения у больных  
с ишемическими инсультами. *Жизневский Д. В., Замерград М. В.* ..... 54Разработка модели диагностики болезни Альцгеймера на стадии умеренных  
когнитивных нарушений с применением нейропсихологических признаков  
в общей клинической практике. *Колупаева Е. С., Жукова Н. Г., Жукова И. А.,  
Ижболдина О. П., Карев С. В.* ..... 55Клиническая характеристика качества жизни пациентов с болезнью  
Паркинсона. *Копылов Л. И., Таптахо А. А., Николаева Т. Я., Попова Т. Е.* ..... 56Отолитовая дисфункция у пациентов с цервикальной дистонией.  
*Масуева С. С., Замерград М. В.* ..... 57Зрительный галлюциноз у пациентов с болезнью Паркинсона.  
*Никитина А. Ю., Мельникова Н. В., Моштова Л. К., Левин О. С.* ..... 58Мутации генов системы гемостаза и фолатного цикла при ишемическом  
инсульте у лиц молодого возраста в Новосибирске. *Перих К. В.,  
Затынко А. В., Щепанкевич Л. А., Танеева Е. В.* ..... 59Особенности восприятия сна у пациентов с инсомнией и головной болью  
напряжения. *Ткаченко В. Д., Корабельникова Е. А.* ..... 60Реабилитация пациентов с постинсультными когнитивными  
нарушениями с использованием интерфейса «мозг-компьютер»  
на волне P300: результаты рандомизированного контролируемого  
исследования. *Фатеева В. В., Майорова Л. А.* ..... 60Экспрессия антител к глиальному кислому белку (GFAP)  
при аутоиммунных энцефалитах и атипичных демиелинизирующих  
заболеваниях. *Чеканова Е. О., Шабалина А. А., Симанив Т. О.,  
Захарова М. Н.* ..... 61Множественная мононейропатия в клинике эозинофильного  
гранулематозного васкулита: случай отсроченной диагностики.  
*Швайковская А. А., Хрущева Н. А.* ..... 63Компьютерный тест для оценки функции верхней конечности  
у пациентов с рассеянным склерозом. *Шумаков И. Е., Лешонков А. С.,  
Касаткин Д. С.* ..... 64

АФОРИЗМЫ ..... 66



## Юбилей Олега Семеновича Левина

*«Я бы ввел обучение музыке в медицинском институте как самостоятельный предмет.*

*Музыка — это очень важная часть медицины»*

О.С. Левин



20 августа 2023 года отметил свой юбилей Олег Семенович Левин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний.

Олег Семенович — автор более 550 научных работ и 10 монографий, включая первое в нашей стране фундаментальное клиническое руководство «Экстрапирамидные расстройства» и созданный в сотрудничестве с Д.Р. Штульманом «Справочник практического врача по неврологии». Под руководством Олега Семеновича защищены 4 докторские и 35 кандидатских диссертаций. Олег Семенович представляет Россию в Экспертном совете по расстройствам движений

Европейской академии неврологии, является членом Правления Всероссийского общества неврологов, вице-президентом Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.

Олег Семенович — талантливый ученый, врач, педагог, но особый восторг и неподдельное восхищение мы испытали, когда слышали его музыку. 27 сентября 2023 года в Государственном музее им. А.С. Пушкина на Пречистенке состоялся концерт музыкальных произведений Олега Семеновича Левина в исполнении камерного оркестра «Московская камерата» (художественный руководитель и главный дирижер — заслуженный артист России Николай Соколов). Вокальные произведения исполнили — Любовь Петровна Соколова, профессор кафедры неврологии РНИМУ им.Н.И. Пирогова и Елена Евгеньевна Васенина, доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии РМАНПО.

Наша встреча с Олегом Семеновичем состоялась в 2012 году, на 10 съезде неврологов в Нижнем Новгороде. Это судьбоносное для нас знакомство положило начало многолетнему плодотворному сотрудничеству журнала «Современная терапия в психиатрии и неврологии» и кафедры неврологии РМАНПО. Мы бесконечно ценим участие Олега Семеновича в судьбе журнала, благодарим за поддержку в выпуске ВСЕХ номеров, за терпение, за неизменный оптимизм и пример стойкости. Мы от всей души желаем Олегу Семеновичу творческого долголетия, одаренных учеников и блестящего будущего композитора.

*Редакция журнала «Современная терапия в психиатрии и неврологии»*

## Дженерики в психиатрической практике: фокус на антидепрессанты

Н.Н. Петрова, д-р. мед. наук, профессор

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра психиатрии и наркологии (199106, г. Санкт-Петербург, В.О., 21 линия, д. 8а; petrova\_nn@mail.ru).

Обзор посвящен анализу места и значения дженериковых препаратов в клинической психиатрической практике. Рассматривается вопрос взаимозаменяемости оригинальных лекарственных средств и дженериков. Подчеркивается, что исследования биоэквивалентности должны быть подтверждены исследованиями эффективности, безопасности и фармакоэкономической приемлемости лекарственного средства. В качестве иллюстрации основных положений приводятся исследования, сопоставляющие оригинальные и дженериковые антидепрессанты.

**Ключевые слова:** оригинальные препараты, дженерики, эффективность, антидепрессанты.

### Generics in psychiatric practice: focus on antidepressants

N.N. Petrova, Doctor of Medical Sciences, Professor

St. Petersburg State University, department of psychiatry and narcology, (199106, St. Petersburg, V.Oh., Line 21, D. 8A; petrova\_nn@mail.ru).

The review is devoted to the analysis of the place and importance of generic drugs in clinical psychiatric practice. The issue of interchangeability of original medicines and generics is considered. It is emphasized that bioequivalence studies should be confirmed by studies of the efficacy, safety and pharmacoeconomical acceptability of the drug. As an illustration of the main provisions, studies comparing original and generic antidepressants are presented.

**Keywords:** original drugs, generics, effectiveness, antidepressants.

Все лекарственные средства, представленные в клинической практике, можно разделить на две группы оригинальных препаратов и дженериков. Применение дженериков, как правило, заметно более дешевых по сравнению с оригинальными препаратами, позволяет при меньших материальных затратах сделать лекарственную помощь доступной большому числу пациентов. Однако при этом встает важный вопрос — все ли дженериковые препараты взаимозаменяемы с оригинальным лекарственным средством? Воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле оригинальных препаратов, что связано с отсутствием дорогостоящих доклинических и клинических исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности препаратов, однако вопрос о корректности экстраполяции результатов этих испытаний оригинальных лекарств на дженериковый препарат остается открытым.

Оригинальный препарат (originalis — первичный) создается на основе новой, впер-

вые синтезированной или полученной из природного сырья субстанции. Он проходит полный курс доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности и на определенный срок защищен патентом. В европейских странах срок патента составляет 10–15 лет, в России — 20 лет.

На доклиническом этапе создания оригинального лекарственного средства его фармакологическая активность и безвредность (последствия для организма однократного и ежедневного приема в течение 1 года, вероятность онкогенного, мутагенного, эмбриотоксического, алергизирующего действия и др.) экспериментально изучается на животных. Затем оригинальный препарат проходит три последовательных фазы клинических исследований на людях. Первая — на здоровых добровольцах (10–20 человек), вторая — на пациентах с соответствующим заболеванием (50–150 пациентов с нетяжелой формой заболевания без сопутствующей патологии), третья — 250–300 больных с различными

вариантами течения соответствующего заболевания. Только после успешного прохождения III фазы клинических исследований может быть получено разрешение на маркетинг или регистрационное свидетельство для применения оригинального препарата в медицинской практике. После этого начинается IV фаза исследований — постмаркетинговая, в рамках которой исследуются особенности применения препарата у пациентов в зависимости от пола и возраста, клинических ситуаций. Особое внимание уделяется активному выявлению, сбору и анализу информации о побочном действии лекарственного средства. Серьезные побочные явления выявляются с частотой 1:10 000 (относительно часто), поэтому исследование необходимо провести не менее чем на 30 тыс. больных, в то время как регистрация препарата проводится после клинических исследований на меньшем числе пациентов. В реальной клинической практике лекарственное средство часто применяют в рамках комбинированной терапии вследствие полиморбидности пациентов. При этом лекарственные взаимодействия, возраст больных, взаимодействие с пищевыми продуктами могут существенно влиять на эффективность и переносимость препарата. Все эти факторы вносят коррективы в схемы назначения оригинального лекарственного средства, разработанные при проведении I–III фаз клинических исследований.

Дженерик, (дженериковый препарат) — непатентованный лекарственный препарат, воспроизводящий оригинальный препарат, у которого истек срок патентной защиты на активный фармацевтический ингредиент (АФИ). По определению ВОЗ, воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) — лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика. Он может выпускаться любой фармацевтической компанией как под международным непатентованным наименованием, так и коммерческим (торговым) названием.

Термин «дженерик» («генерик») возник в 70-е годы XX в., поскольку считалось, что препараты-аналоги надо называть родовым (дженериковым) именем, в отличие от оригинального

лекарственного средства, которое продавалось под специальным торговым названием. Это правило облегчало распознавание оригинального препарата среди дженериков. В настоящее время большинство дженериковых препаратов имеют торговое название.

Необходимым условием для признания тождественности дженерика оригиналу является доказанная фармацевтическая, биологическая и терапевтическая эквивалентность этих препаратов. Дженерик и оригинальный препарат должны быть терапевтически эквивалентны, т.е. они должны быть фармацевтически эквивалентны, иметь одинаковый клинический эффект и профиль безопасности. Подтверждением терапевтической эквивалентности является доказательство биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. В методических рекомендациях ВОЗ по определению взаимозаменяемости препаратов, доступных из различных источников, отмечается, что для подтверждения терапевтической эквивалентности чаще всего используется биоэквивалентность. Вместе с тем возможны и другие подходы. В частности, речь может идти о сравнительном определении фармакодинамических характеристик, сравнительных клинических испытаниях в ограниченном объеме, испытаниях *in vitro*, например, определение растворимости дозированной формы (*dissolution test*), в том числе и в форме профиля растворимости, установленного по нескольким точкам [1].

По стандартам FDA фармацевтически эквивалентные лекарственные средства (т.е. содержащие одинаковое действующее вещество, в одинаковой дозе, с одинаковым путем введения) считаются биоэквивалентными, если величина абсорбции после назначения дженерика находится в определенных допустимых пределах по отношению к изучаемому референтному продукту. Для подтверждения биоэквивалентности, величина показателей, характеризующих биодоступность дженерикового продукта (*Stax*, *AUC*), должна быть в пределах от 80 до 125 % от величины изучаемого показателя для оригинального препарата.

Следует отметить, что исследования биоэквивалентности проводятся на ограниченном числе (от 18 чел.) здоровых добровольцев после однократного назначения лекарственного средства. Это заметно снижает ценность полу-

чаемых в исследовании результатов, поскольку фармакокинетические характеристики препарата у пациентов с определенной патологией после длительного применения могут иметь существенные отличия от таковых у здоровых лиц [2]. Соответственно, представление о том, что свидетельство о биоэквивалентности позволяет утверждать равенство терапевтических эффектов лекарственных препаратов не является однозначным.

Фармацевтическая эквивалентность предполагает, что оригинальное и воспроизведенное лекарственные средства содержат одно и то же АФИ в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, а вспомогательные компоненты (наполнители, красители, особенности покрытия) и технология производства дженериков и оригинальных препаратов могут быть совершенно различными. При этом допускается, что содержание АФИ может отличаться в пределах  $\pm 5\%$  [3].

Требования к регистрации лекарственных препаратов допускают различия между оригинальными и дженериковыми препаратами в составе вспомогательных веществ. В то же время, состав и качество вспомогательных веществ имеет значение для клинической эффективности и безопасности препарата, особенно с учетом того, что вспомогательные вещества составляют основную массу таблетки, влияют на скорость и степень высвобождения АФИ, регулируя его концентрацию в организме. Вспомогательные вещества также могут изменять время, в течение которого АФИ удерживается в тканях, оказывая пролонгированный эффект, существенно влияя на стабильность препарата при хранении.

Скорость и степень высвобождения АФИ существенно зависит также от технологии процесса прессования таблеточной массы (превращения «лекарственного теста» в таблетку). Соответствие технологии производства дженериков международным стандартам качества подтверждается сертификатом GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика). Сертификат GMP означает, что продукция произведена в строгом соответствии с требуемым химическим составом, в условиях, не допускающих попадания посторонних веществ, а также должным образом упакована, что гарантирует сохранение всех свойств на протяжении срока годности [4].

Таким образом, фармацевтическая эквивалентность сама по себе не гарантирует одинакового по силе и длительности фармакологического действия оригинального и дженерикового препарата и обязательно должна подтверждаться биологической эквивалентностью. Биологическая эквивалентность предусматривает, что фармацевтически эквивалентные препараты имеют сравнимую биодоступность — скорость и степень всасывания действующего вещества в системный кровоток. Биоэквивалентность устанавливается в экспериментальных исследованиях с участием ограниченного количества здоровых добровольцев. При этом, по регламенту ВОЗ и ЕС, допускается различие в показателях биодоступности оригинального препарата и его дженерика в пределах  $\pm 20\%$  (соответственно, разница между отдельными препаратами может достигать 40 %) [5]. Биоэквивалентность изучают при однократном введении препаратов небольшому количеству здоровых лиц, особенности всасывания и распределения лекарственных средств у которых могут иметь различия с больными, особенно при наличии у последних сопутствующей патологии. Именно поэтому наличие биоэквивалентности с высокой степенью вероятности позволяет предполагать (но не гарантирует), что оригинальный и дженериковый препарат имеют терапевтическую эквивалентность — равную клиническую эффективность и безопасность. Исследования терапевтической эквивалентности во всем мире проводят крайне редко, поэтому сомнения врачей, равно как и пациентов, в идентичности оригинальных препаратов и дженериков в ряде случаев не лишены оснований.

В США существует ежегодно издаваемая «Оранжевая книга», в которой дженериковым препаратам, подтвердившим терапевтическую эквивалентность оригиналу, присваивается код А, а препаратам, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения, — код В, что может облегчить врачу выбор препарата [6]. В последние годы в США наблюдается рост назначения дженериковых препаратов: в 2013 году около 84 % всех рецептов были заполнены дженериками [7], а в 2017 году этот показатель вырос до 90 % [8], что обеспечивает значительную экономию



расходов на рецептурные препараты для системы здравоохранения США.

#### **Антидепрессанты: бренды и дженерики**

Депрессивные расстройства являются распространенными психическими расстройствами и растущей проблемой общественного здравоохранения. Пожизненный риск заболевания составляет 15 %. Депрессия по прогнозам займет первое место как причина инвалидности во всем мире к 2030 году [9, 10]. Фармакотерапия — основа лечения депрессии [11], а недавний сетевой метаанализ 522 исследований с участием 21 антидепрессанта показал, что все оцениваемые препараты были более эффективными, чем плацебо [12].

В 1930-е годы для лечения депрессии были введены различные фирменные антидепрессанты [13]; однако по мере истечения срока действия патентов на оригинальные препараты, соответствующие аналоги дженериков выходят на рынок в качестве конкурирующих вариантов [14].

Антидепрессанты являются одним из трех наиболее часто назначаемых классов препаратов. Оценка использования антидепрессантов в популяции показала, что 12,7 % лиц в возрасте 12 лет и старше принимали антидепрессанты, а четверть из них находилась на лечении в течение 10 лет и более [15, 16]. Однако лечение антидепрессантами часто сопровождается преждевременным прекращением и сменой терапии [17], что может быть связано и с экономическим бременем [18, 19]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) все чаще становятся препаратами первого выбора для лечения депрессивных расстройств и генерализованного тревожного расстройства в силу их эффективности и переносимости [20, 21], при этом эсциталопрам является одним из наиболее часто используемых СИОЗС среди бенефициаров Medicare (системы оказания Госмедпомощи) [22]. Хотя эсциталопрам показал лучшую переносимость и меньшее количество отмен, чем многие другие антидепрессанты [19, 23], пациенты, получавшие оригинальный эсциталопрам, имели более высокие затраты на терапию по сравнению с теми, кто использовал другие СИОЗС, в частности, циталопрам и сертралин [22].

Современные исследования все еще спорят о том, являются ли фирменные и непатентованные лекарства клинически эквивалентными

[24, 25]. Понимание эффективности лечения фирменными антидепрессантами и их дженериками для пациентов с депрессией имеет решающее значение с клинической точки зрения. В 1984 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США было уполномочено утверждать дженерики лекарств на основе доказательств средней биоэквивалентности, которая определяется как отсутствие существенной разницы в биодоступности активного ингредиента фирменных версий [26]. Несколько исследований из разных стран и разных групп населения, которые исследовали фирменные и дженериковые антидепрессанты, показали, что их концентрация в крови или гемодинамика и переносимость или безопасность были почти идентичны [27]. Однако популяции этих исследований были ограничены здоровыми испытуемыми и, таким образом, многие из них не распространялись на больных депрессией. Хотя одно исследование доказало, как биоэквивалентность (концентрация в плазме), так и терапевтическую эквивалентность (симптомы депрессии) фирменного и дженерикового бупропиона среди пациентов с депрессией, его объем выборки составил менее 100 человек [28].

Анализ схем лечения и устойчивости к ним с использованием оригинальных препаратов и их дженериков при большом депрессивном расстройстве, используя ретроспективный анализ данных, был осуществлен на основе базы данных Truven Health Analytics Market Scan за период с 1 января 2009 по 31 декабря 2013 года. В исследование были включены взрослые пациенты (старше 18 лет) с хотя бы одним обращением в амбулаторию или стационар США. Обоснование выбора фирменных исследуемых препаратов СИОЗС (венлафаксин, эсциталопрам, пароксетин, сертралин, циталопрам и флувоксамин) было наличие их дженериков на рынке на момент проведения исследования. В наборе данных не было пациентов с дженериком дулоксетина, т.к. дженерик не был доступен в 2013 году. При сравнении отдельных препаратов медиана времени до прекращения приема была самой короткой для оригинального венлафаксина гидрохлорида (18,7 недели) и самой длинной для дженерика эсциталопрама (50,4 недели). 40 % оригинальных и 36 % дженериковых антидепрессантов применялись в рамках комбинированной терапии с добавлением других антидепрессантов и антипсихотиков [29].



Сравнительная эффективность использования дженериков и оригинальных препаратов была изучена на основе данных страховой базы США [Truven Market Scan (с 2003 по 2015 год) и Optum Clinformatics Data Mart (с 2004 по 2013 год)] в рамках соглашения о сотрудничестве с Управлением по контролю за дженериками FDA. Препараты были отобраны на основе следующих критериев: ограничение на препараты, для которых дженерики появились на рынке после 2003 года, что означает начало доступности данных в источниках; ограничение на продукты, для которых дженерики и бренды поступили на рынок одновременно, т.е. в интервале 30 дней, поскольку считалось, что не одновременно продаваемые дженерики и фирменные препараты имеют принципиально различное использование и критерии замены. Из 8 продуктов 2 явились антидепрессантами: таблетки эсциталопрама и таблетки сертралина. Исследование продемонстрировало, что использование дженериков обеспечивало сопоставимые с оригинальными препаратами клинические результаты. Частота госпитализаций в психиатрические стационары была ниже среди пациентов, переходящих с фирменных препаратов на дженерики, по сравнению с пациентами, начинающими принимать дженерики эсциталопрама и сертралина [30].

Негативные клинические исходы после перехода от брендовых антидепрессантов к дженерикам вызвали опасения относительно терапевтической эквивалентности. Было осуществлено исследование, направленное на оценку распространенности переключения и выявление предикторов перехода от дженериков к брендам для различных антидепрессантов. В этом ретроспективном когортном исследовании использовались данные 10 % случайной выборки пациентов из базы данных претензий IQVIA Phar Metrics Plus за период с 2007 по 2015 год. Базовая когорта состояла из застрахованных пациентов, которым назначали эсциталопрам, дулоксетин или венлафаксин (продолжительного освобождения) в любое время с года, предшествующего запуску дженерика, до декабря 2014 года. Первичный результат был определен как переход от дженерика к бренду в течение 14 дней устойчивого использования дженерика в течение одного года наблюдения. Оценивали специфические и общие шансы перехода на бренд среди инициаторов бренда по отношению к инициаторам дженериков

соответственно. В общей сложности 102 831 пациент по трем лекарственным препаратам вошел в окончательную аналитическую выборку. Общая распространенность перехода от дженериков к брендам составила 0,74 %. Среди всех трех антидепрессантов те, кто изначально начинали терапию оригинальным препаратом чаще совершали переход на брендовый препарат: эсциталопрам (OR: 14,41; 95 % ДИ: 11,14–18,64), дулоксетин (OR: 8,08; 95 % ДИ: 4,85–13,41) и венлафаксин ER (OR: 16,46; 95 % ДИ: 11,56–23,46). Объединенный коэффициент перехода на бренд в сравнении с инициаторами дженериков составил 13,77 (95 % ДИ: 11,35–16,71). Это исследование предполагает низкую общую распространенность перехода на бренд и может поддерживать терапевтическую эквивалентность между брендом и дженериковыми антидепрессантами. В то же время, начало работы с брендовым продуктом было самым сильным предиктором для перехода обратно к оригинальному антидепрессанту и предполагает, что опыт пациента может играть определенную роль в использовании лекарств. Клинические факторы не были связаны с переходом на бренд. Наблюдательные исследования, анализирующие результаты переключения в рамках постмаркетингового надзора, могут выявить проблемы с заменяемостью лекарств. Переключение паттернов может быть особенно полезно для более сложных лекарственных препаратов (например, биоаналогов, комбинированных препаратов с лекарственными средствами или не пероральных, или не внутривенных путей доставки), которым часто труднее продемонстрировать биоэквивалентность. Необходимо выделение специальных ресурсов для изучения потенциальных причин перехода от дженериков к брендам и поддержки дополнительных биоэквивалентных или клинических исследований для подтверждения терапевтической эквивалентности препаратов [31].

Тем не менее, многие пациенты и врачи негативно воспринимают дженерики и считают их менее эффективными и безопасными, чем фирменные лекарства, исходя из своего клинического опыта [32]. Исследование двух баз данных в США показало, что пациенты, получавшие дженерики эсциталопрама и сертралина, имели более высокие показатели психиатрической госпитализации [33]. Остается неясным, существует ли терапевтическая неравноценность у других дженериковых антидепрессантов.

Дженерики не проходят строгий процесс утверждения, необходимый для оригинальных препаратов. Ожидается, что их эффективность и безопасность будут равны эффективности и безопасности их более дорогих аналогов. Однако в нескольких отчетах и исследованиях описываются клиническое ухудшение и снижение переносимости при замене дженериков. В обзоре литературы, подготовленном канадскими исследователями, анализировались вопросы о клинической эквивалентности дженериков и фирменных лекарств, замены дженериков, эффективности, переносимости, соответствия требованиям. Обнаружено клиническое ухудшение, побочные эффекты и изменения фармакокинетики при замене дженериком таких антидепрессантов, как амитриптилин, нортриптилин, дезипрамин, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, сертралин, венлафаксин, мirtазапин, бупропион. Дженерики не всегда приводят к ожидаемой денежной экономии, а также не всегда соответствуют требованиям. Хотя обзор ограничен неоднородностью исследований, представленных в литературе, авторы считают, что существует достаточно оснований, чтобы рекомендовать переключение на терапию дженериками на индивидуальной основе с тщательным контролем на протяжении всего переходного периода. Медицинские работники должны знать об особенностях, связанных с заменой оригинального препарата, дженериком, особенно, когда экономика здравоохранения стимулирует использование дженериков [24].

На примере общенациональной популяционной когорты Тайваня проведен сравнительный анализ эффективности дженериковых и фирменных антидепрессантов. В период с 1997 по 2013 год были обследованы пациенты с диагнозом депрессивного расстройства в возрасте от 18 до 65 лет. Оценивали риск госпитализации как первичный исход и аугментационную терапию, суточную дозу, прекращение приема лекарств или переход на другой антидепрессант как вторичные исходы. В общей сложности 548 234 пациента (277 651 пользователя оригинальных антидепрессантов и 270 583 пользователя дженериковых антидепрессантов) были разделены на 10 различных групп антидепрессантов (флуоксетин, сертралин, пароксетин, эсциталопрам, циталопрам, венлафаксин, мirtазапин, моклобемид, имипрамин и бупропион). Обнаружено, что пациенты, получавшие дже-

нериковую форму сертралина, пароксетина, эсциталопрама, венлафаксина, мirtазапина и бупропиона демонстрировали значительно более высокий риск психиатрической госпитализации (скорректированные коэффициенты риска варьировали от 1,20 до 2,34) по сравнению с их фирменными аналогами. Различия между фирменными антидепрессантами и их аналогами-дженериками во вторичных исходах варьировали при разных препаратах. Например, потребители дженериков сертралина имели более высокий риск получения аугментации антидепрессивной терапии по сравнению с их фирменными аналогами. Исследование выявило различия в средних суточных дозах последнего рецепта между фирменными и дженериковыми антидепрессантами: более высокие дозы у 4 дженериковых антидепрессантов по сравнению с их фирменными аналогами. Таким образом, по сравнению с большинством дженериковых антидепрессантов фирменные препараты были более эффективны в отношении превенции госпитализации в психиатрическую больницу депрессивных пациентов [34].

### Заключение

Дженериковые препараты одобряются на основании тестирования фармакологической эквивалентности и биоэквивалентности, и должны выполнять те же функции, что и соответствующие оригинальные лекарственные средства [35]. Ожидается, что применение дженериков может снизить затраты пациентов на рецептурные препараты и улучшить приверженность к терапии [36, 37].

В соответствии с регуляторными требованиями производитель дженерикового препарата, в отличие от компании-производителя оригинального продукта, не обязан проводить длительные и дорогостоящие доклинические, токсикологические и клинические исследования. В результате в клинической практике представлены как терапевтически эквивалентные оригинальным препаратам дженерики, так и дженериковые препараты, уступающие оригинальным по переносимости и/или клинической эффективности.

Дженерики выпускаются различными компаниями, отличаются друг от друга, как по эффективности, так и по нежелательным побочным эффектам. Существуют эффективные и безопасные дженериковые препараты, произведенные в полном соответствии со

стандартами GMP, и дженерики, качество которых справедливо вызывает у врачей сомнение. Рассматривая вопрос о взаимозаменяемости оригинальных и дженериковых препаратов, следует помнить, что подтверждение биоэквивалентности, которое требуется нормативными документами, далеко не всегда является гарантией того, что дженерик будет давать тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат. Как в России, так и во многих других странах, при доказательстве биоэквивалентности допускается широкий диапазон колебаний изучаемых параметров, в пределах которых могут находиться фармакокинетические характеристики препарата. Исследования биоэквивалентности должны быть подтверждены и исследованиями эф-

фективности, безопасности и фармакоэкономической приемлемости лекарственного средства [38].

Задача и обязанность врача — выбрать оптимальный для пациента препарат среди многочисленных аналогов, содержащих одно и то же действующее вещество. Важность установления равенства терапевтических эффектов оригинального и дженерикового препаратов несомненна для любых классов лекарственных средств. При принятии обоснованного решения о замене оригинального лекарственного средства на дженерик в каждом конкретном случае врач должен четко представлять характеристики дженерикового препарата, включая его эффективность и безопасность, а также отличия от оригинального препарата.

### Литература

1. Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К. Дженерики и бренды: pro et contra // Качественная клиническая практика. 2003. № 2. С. 95–100.
2. Mofsen R., Balter J. Case reports and reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation // Clin. Ther. 2001. Vol. 23, N 10. P. 1720–1731.
3. The United State Pharmacopeia. — 36 ed. — 2013. — P. 6015-6023. [Электронный ресурс]
4. Discovery and Herbal research (IJDDHR). — 2013. — Vol.3. — N1.– P. 573-578.
5. Noman M. A., Kadi H. O. Comparative analysis of eighteen brands of glimepiride tablets collected from certain arab country markets //Continental J. Pharmaceutical Sciences. — 2011. — №2. — P. 7-13.
6. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Электронный ресурс]
7. Wouters O. J., Kanavos P. G., McKEE M. (2017) Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q* 95:554–601. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12279> PMID: 28895227
8. 2018 Generic Drug Access and Savings Report | Association for Accessible Medicines. /resources/blog/2018-generic-drug-access-and-savings-report. Accessed 20 Aug 2018
9. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
10. Malhi G. S., Mann J. J. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
11. Park L.T., Zarate C. A. Jr. Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):559-568. doi: 10.1056/NEJMcп1712493.
12. Cipriani A., Furukawa T. A., Salanti G., Chaimani A., Atkinson L. Z., Ogawa Y., Leucht S., Ruhe H. G., Turner E. H., Higgins J. P. T., Egger M., Takeshima N., Hayasaka Y., Imai H., Shinohara K., Tajika A., Ioannidis J. P. A., Geddes J. R. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
13. Pereira V. S., Hiroaki-Sato V. A. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatr*. 2018 Dec;30(6):307-322. doi: 10.1017/neu.2017.39.
14. Kesselheim A. S., Treasure C. L., Joffe S. (2017) Biomarker-Defined Subsets of Common Diseases: Policy and Economic Implications of Orphan Drug Act Coverage. *PLoS Med* 14(1): e1002190. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002190>
15. Pratt L. A., Brody D. J., Gu Q. Antidepressant use among persons aged 12 and over: United States, 2011–2014. NCHS data brief, no 283. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2017.
16. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: With special feature on racial and ethnic health disparities. Table 80: Selected prescription drug classes used in the past 30 days, by sex and age: United States, selected years 1988–1994 through 2009–2012. Hyattsville, MD. 2016.



17. Ruher H. G., Huyser J., Swinkels J. A., Schene A. H. (2006) Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 67:1836–1855 <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1203> PMID: 17194261
18. Berland S-G., Tournier M., Galbaud du Fort G., et al (2011) Economic Impact of Nonpersistence with Antidepressant Treatment in the Adult Population of Quebec: A Comparative Cost-Effectiveness Approach. *Value Health* 14:492–498. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2010.11.015> PMID: 21669374
19. Ereshefsky L., Saragoussi D., Despiergel N., et al (2010) The 6-month persistence on SSRIs and associated economic burden. *J Med Econ* 13:527–536. <https://doi.org/10.3111/13696998.2010.511050> PMID: 20701432
20. Cipriani A., Zhou X., Del Giovane C., et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *The Lancet*. 2016; 388:881–890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3)
21. Middleton H., Shaw I., Hull S., Feder G. (2005) NICE guidelines for the management of depression. *BMJ* 330:267–268 <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7486.267> PMID: 15695252
22. Kaplan C., Zhang Y. (2012) Assessing the Comparative-Effectiveness of Antidepressants Commonly Prescribed for Depression in the US Medicare Population. *J Ment Health Policy Econ* 15:171–178 PMID: 23525835
23. Cipriani A., Furukawa T. A., Salanti G., et al (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 373:746–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5)
24. Desmarais J. E., Beauclair L., Margolese H. C. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther*. 2011 Dec;17(6):750–60. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x.
25. Cessak G., Rokita K., Dąbrowska M., Sejbuk-Rozbicka K., Zaremba A., Mirowska-Guzel D., Bałkowiec-Iskra E. Therapeutic equivalence of antipsychotics and antidepressants - A systematic review. *Pharmacol Rep*. 2016 Apr;68(2):217–23. doi: 10.1016/j.pharep.2015.08.017.
26. Chow S-C. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *WIREs comp statistics*. Vol. 6 (4): 304–312. <https://doi.org/10.1002/wics.1310>
27. Glowka E., Stasiak J., Lulek J. Drug Delivery Systems for Vitamin D Supplementation and Therapy. *Pharmaceutics*. 2019 Jul 18;11(7):347. doi: 10.3390/pharmaceutics11070347. PMID: 31323777; PMCID: PMC6680748.
28. Kharasch E. D., Crafford A. Common Polymorphisms of CYP2B6 Influence Stereoselective Bupropion Disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jan;105(1):142–152. doi: 10.1002/cpt.1116. Epub 2018 Aug 9. PMID: 29756345; PMCID: PMC6927671.
29. Solem C. T., Shelbaya A., Wan Y., et al. Analysis of treatment patterns and persistence on branded and generic medications in major depressive disorder using retrospective claims data. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016;12: 2755–2764
30. Desai R. J., Sarpatwari A., Dejene S., Khan N. F., Lii J., Rogers J. R., et al. (2019) Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: A database study of US health insurance claims. *PLoS Med* 16(3): e1002763. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002763>
31. Kalaria S., Spence O'M., Hong K., et al. Evaluation of Switch-to-Brand Rates as Potential Signal for Therapeutic Equivalency of Generic Antidepressants: A Real-World Retrospective Cohort Study. doi:10.1002/CPT.2249
32. Kesselheim A. S., Avorn J., Sarpatwari A. The High Cost of Prescription Drugs in the United States: Origins and Prospects for Reform. *JAMA*. 2016 Aug 23–30;316(8):858–71. doi: 10.1001/jama.2016.11237. PMID: 27552619.
33. Desai A. S., Solomon S. D., Shah A. M., Claggett B. L., Fang J. C., Izzo J., McCague K., Abbas C. A., Rocha R., Mitchell G. F.; EVALUATE-HF Investigators. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Sep 17;322(11):1077–1084. doi: 10.1001/jama.2019.12843.
34. Hsu C-W., Lee S-Y., Yang Y-H., Wang L-J. Brand-Name Antidepressants Outperform Their Generic Counterparts in Preventing Hospitalization for Depression: The Real-World Evidence from Taiwan. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2020; 23(10): 653–661.
35. Generic Drugs—Overview & Basics, Center for Drug Evaluation and Research. <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/GenericDrugs/ucm567297.htm>. Accessed 9 Jul 2018
36. Schondelmeyer S. W., Purvis L. Trends in Retail Prices of Generic Prescription Drugs Widely Used by Older Americans, 2006 to 2013. 29
37. Fischer M. A., Avorn J. (2004) Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA* 291:1850–1856. <https://doi.org/10.1001/jama.291.15.1850> PMID: 15100203C.
38. Зырянов С. К., Белоусов Ю. Б. Генерическая замена в психиатрии: состояние вопроса. *Соц клин психиатр*. 2011. - Т. 21, вып. 3.- С. 74–76.

# Инволюционный психоорганический (энцефалопатический) синдром. Возможности коррекции с использованием холина

**О.В. Котова**<sup>1,2</sup>, канд. мед. наук, врач-невролог, психиатр, психотерапевт, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии; вице-президент Международного общества «Стресс под контролем»;

**А.А. Беляев**<sup>3</sup>, невролог, младший научный сотрудник отделения неотложной сосудистой хирургии;

**В.Э. Медведев**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, врач психиатр, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии;

**Е.С. Акарачкова**<sup>1</sup>, д-р мед. наук, врач-невролог, Президент Международного общества "Стресс под контролем", заместитель главного врача реабилитационного центра Rehaline;

**Н.Л. Зуйкова**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии;

**И. В. Салынцев**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии;

**А.В. Палин**<sup>1</sup>, ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии;

**Е.С. Паршакова**<sup>1</sup>, врач психиатр, психотерапевт.

<sup>1</sup> Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН (117198, РФ, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21).

<sup>2</sup> Международное общество «Стресс под контролем» (115573, РФ, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40).

<sup>3</sup> ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090, РФ, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3).

В статье представлено описание клинической картины и причин развития инволюционного психоорганического синдрома, основной особенностью которого является ухудшение адаптационных способностей человека на фоне когнитивного снижения, нарушения памяти и эмоционально-волевой сферы. Приведены данные исследований, подтверждающие эффективность холина альфосцерата (Церетон®) у пациентов с энцефалопатией различного генеза. Являясь холиномиметиком центрального действия, Церетон® усиливает метаболические процессы и активизирует структуры ретикулярной формации головного мозга, оказывая профилактическое и корректирующее действие на факторы инволюционного психоорганического синдрома.

**Ключевые слова:** инволюционный психоорганический синдром, клиническая картина, фармакотерапия, холина альфосцерат, Церетон®.

## Involution psycho-organic (encephalopathic) syndrome. Possibilities of correction using choline

**O.V. Kotova**<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences, neurologist, psychiatrist, psychotherapist, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology; Vice-President of the International Society "Stress under Control";

**A.A. Belyaev**<sup>3</sup>, Neurologist, Junior Researcher at the Department of Emergency Vascular Surgery;

**V.E. Medvedev**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences, Psychiatrist, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology;

**E.S. Akarachkova**<sup>1</sup>, Doctor of Medical Sciences, neurologist, President of the International Society "Stress under Control", Deputy Chief Physician of the rehabilitation center Rehaline;

**N.L. Zuykova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology;

**I.V. Salyntsev**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology;

**A.V. Palin**<sup>1</sup>, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology;

**E.S. Parshakova**<sup>1</sup>, psychiatrist, psychotherapist.

<sup>1</sup> Faculty of Continuing Medical Education of the RUDN Medical Institute (21 Miklukho-Maklaya str., Moscow, RF, 117198).

<sup>2</sup> The International Society "Stress under Control" (40 Musa Jalil str., Moscow, RF, 115573).

<sup>3</sup> GBUZ "Research Institute of SP named after N.V. Sklifosovsky DZM" (3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, RF, 129090).

Headache is among the most frequent symptoms persisting or newly developing after coronavirus disease 2019. The article describes the clinical picture and the causes of the development of the involutinal psycho-organic syndrome, the main feature of which is the deterioration of human adaptive abilities against the background of cognitive decline, memory impairment and emotional-volitional sphere. The data of studies confirming the effectiveness of choline alfoscerate (Cereton®) in patients with encephalopathy of various genesis are presented. Being a cholinomimetic of central action, Cereton® enhances metabolic processes and activates the structures of the reticular formation of the brain, providing a preventive and corrective effect on the factors of the involutinal psycho-organic syndrome.

**Keywords:** involution psycho-organic syndrome, clinical picture, pharmacotherapy, choline alfoscerate, Cereton®.

### Психоорганический синдром.

#### Клиническая картина и причины развития

Психоорганический синдром встречается при различной патологии центральной нервной системы (ЦНС) в любом возрасте, но чаще всего наблюдается в период инволюции. Основная особенность синдрома — ухудшение способности человека адаптироваться к окружающим условиям жизни.

Психоорганический синдром — это состояние общей психической беспомощности разной степени выраженности со снижением памяти, сообразительности, ослаблением воли и аффективной устойчивости, снижением трудоспособности и адаптации. Термином психоорганический синдром чаще пользуются психиатры, неврологи называют его энцефалопатическим [1].

Психоорганический синдром может наблюдаться при атрофических процессах головного мозга в инволюционном периоде жизни человека, например, при болезни Альцгеймера, вследствие сосудистого поражения головного мозга, при черепно-мозговых травмах, инфекционных заболеваниях ЦНС различной природы, злокачественных и доброкачественных новообразованиях головного мозга, эпилепсии, при соматических и эндокринных заболеваниях, сопровождающихся нарушением обмена веществ и трофическими расстройствами в тканях головного мозга (при сахарном диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях, почечной и печеночной недостаточности), при экзогенных интоксикациях (алкоголизме, наркомании, токсикомании, отравлении лекарственными препаратами, постоянном контакте с опасными химическими веществами в быту или на производстве) [2].

При легкой форме психоорганического синдрома наблюдается астения с повышенной истощаемостью, эмоциональной лабильностью, неустойчивостью внимания, снижением

работоспособности. При тяжелом течении психоорганического синдрома происходит интеллектуально-мнестическое снижение, доходящее до степени деменции [3].

Для психоорганического синдрома характерна так называемая триада Вальтер-Бюэля: нарушения памяти, интеллекта, эмоционально-волевой сферы.

Память страдает всесторонне, в патологический процесс включается запоминание, ретенция (удержание информации), воспроизведение. Характерны качественные расстройства памяти, такие как ложные воспоминания (псевдореминисценции) и конфабуляции. При усугублении состояния отмечается прогрессирующая амнезия с развитием дезориентировки, при этом сначала нарушается ориентировка в месте и времени, а затем в собственной личности.

Когнитивные расстройства проявляются неспособностью больных к приобретению новых знаний и навыков, пациент не способен удержать недавно полученную информацию, в то время как профессиональные навыки и автоматизированные действия могут сохраняться длительное время. Постепенно речь обедняется, становится замедленной [4].

Остановимся на цереброваскулярных заболеваниях, приводящих к психоорганическому синдрому, которые остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации взрослого населения в большинстве развитых стран [5]. Паренхима головного мозга реагирует на резкие или хронические изменения в доставке кислорода, при этом наблюдается широкий спектр взаимодействий между коллатеральным кровотоком, метаболизмом и микрососудистой гемодинамикой. Макрососудистое и микрососудистое состояние может иметь значение для определения риска повторного инсульта, определения прогноза восстановления после инсульта и прогрессирования нейродегенерации.



При гипоксическом воздействии изменяется метаболизм жизненно важных веществ для мозга, в том числе холина.

### Молекулярно-биологические функции холина

Холин — важное водорастворимое питательное вещество, относящееся к семейству витаминов группы В, необходимое для правильного функционирования печени, мышц и мозга [6]. Он является основным компонентом мембран клеток и органелл, играет жизненно важную роль в многочисленных физиологических процессах, включая передачу сигналов, метилирование ДНК и гистонов, а также в миелинизации нервов [7]. Холин — предшественник различных метаболитов, включая нейромедиатор ацетилхолин, мембранные фосфолипиды — фосфатидилхолин и сфингомиелин. Холин участвует в биосинтезе и поддержании целостности клеточных мембран, влияет на клеточную пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз [8, 9].

Холин может быть получен из продуктов питания и с помощью биосинтеза *de novo* в результате метилирования фосфатидилэтаноламина до фосфатидилхолина [7].

### Холин и когнитивные функции

Рассмотрим вопрос связи между концентрацией свободного холина в плазме крови и когнитивными способностями человека. У детей не было обнаружено никакой связи между концентрацией свободного холина в плазме и когнитивными способностями, хотя концентрации бетаина в плазме были положительно связаны с речью [10, 11]. В одних исследованиях у взрослых были описаны положительные ассоциации между когнитивными способностями и концентрацией свободного холина в плазме крови, а также между потреблением холина с пищей и улучшением когнитивных функций [12, 13]. Другие исследователи, изучающие дополнительную дотацию холина у взрослых, сообщили о противоречивых результатах [14–17].

### Фармакотерапевтические возможности коррекции алиментарной недостаточности холина

В дополнение к потреблению холина с пищей, в настоящее время доступно несколько форм холинсодержащих добавок [18]. Так, холина альфосцерат ( $C_8H_{20}NO_6P$ ), также

известный как альфа-глицерофосфохолин, является холинергическим соединением и предшественником ацетилхолина, широко используемым в качестве пищевой добавки и лекарственного средства. Его молекулярная масса составляет 257,22 г / моль. Холина альфосцерат считается одним из наиболее используемых источников холина из-за его высокого содержания (41 % холина по весу) и способности преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [18, 19].

После перорального приема холина альфосцерат может легко метаболизироваться до фосфатидилхолина, активной формы холина, которая способна увеличивать высвобождение нейромедиатора ацетилхолина и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) [20, 21]. Холина альфосцерат улучшает память и когнитивные функции и, как хорошо известно, эффективен при лечении ряда нейродегенеративных и сосудистых заболеваний [22]. Было показано, что холина альфосцерат более эффективен в сочетании с ингибиторами холинэстеразы [23]. Многочисленные исследования выявили благоприятный эффект холина альфосцерата при лечении последствий нарушений мозгового кровообращения [24, 25]. Кроме того, сообщается о гипотензивном эффекте после перорального приема 10 г/сут хлорида холина (эквивалентно 7,5 г холина) [26].

При дефиците холина в пище у взрослых мужчин и женщин в постменопаузе могут снижаться когнитивные функции, формироваться стеатоз печени, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [27–30].

Доказано, что общее содержание холина в продуктах животного происхождения выше, чем в продуктах растительного происхождения, в пересчете на единицу веса. Продукты с самым высоким содержанием холина: печень, яйца, говядина, рыба, свинина и курица. В них большая часть холина присутствует в виде фосфатидилхолина, жирорастворимой формы, как часть клеточной мембраны [18, 31].

Согласно статистическим исследованиям, распространенность недостаточности питания у людей старше 60 лет составляет 10–40 %. Наиболее часто в рационе питания у людей старше 65 лет встречается недостаточное потребление витамина  $B_1$  (50 % мужчин и 40 % женщин) и  $B_2$  (41 % мужчин и 31 % женщин). Около 50 % пожилых людей потребляют витамины и минералы в количестве ниже рекомендован-

ного, а сниженный уровень витаминов группы В делает нервные волокна более уязвимыми к метаболическому и ишемическому повреждению [32]. Еще одна распространенная проблема, связанная с питанием — ожирение. В 2011–2012 г. около 35 % взрослого населения США имели ожирение, при котором наблюдается так называемое парадоксальное недоедание, так как диета людей с ожирением богата калориями из обработанных пищевых продуктов, с высоким содержанием жиров и простых сахаров и низким содержанием микроэлементов [33, 34].

Неожиданным образом была обнаружена связь недостаточного питания с сахарным диабетом 2 типа. Это такая же частая проблема, как и ожирение, среди пожилых. Из 182 пожилых пациентов (возраст  $\geq 65$  лет) шкала мини-оценки питания показала, что 52,7 % «недоедают», а 27,5 % «подвержены риску недоедания», при этом сахарный диабет является независимым фактором риска недоедания (OR: 2,12; 95 % CI: 1,92–3,21; P = 0,006) [35, 36].

Несколько исследователей проверили эффекты высокого потребления пищевого холина у пожилых пациентов, страдающих нарушениями памяти. Исследование с участием 2400 пожилых пациентов продемонстрировало, что высокое потребление холина из пищи и в виде добавок, положительно коррелирует с когнитивными показателями [37]. Холина альфосцерат определяется как перспективное вещество при лечении пожилых пациентов, страдающих деменцией [38–40].

Гипоксия может снижать поглощение холина клетками, а прием холина в условиях гипоксии может эффективно предотвратить ряд проблем, вызванных его недостатком. На животных моделях было обнаружено, что холин увеличивает внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  и пролиферацию эндотелиальных клеток. На модели острого инфаркта миокарда у крыс холин увеличивает плотность капилляров в ишемизированных тканях [41]. Сосудорасширяющий эффект холина наблюдался в базиллярных артериолах головного мозга и брыжеечных артериолах крыс, подвергнутых хронической интермиттирующей гипоксии с использованием хлорида холина, лекарственной формы холина, по сравнению с таковыми в нормоксической контрольной группе. При этом сосудорасширяющий эффект холина на нормальные артериолы был слабее, чем на артериолы, поврежденные гипоксией. Было сделано предположение, что гипоксия вы-

зывает повреждение эндотелиальных клеток, а холин играет защитную роль только для эндотелиальных клеток, подвергшихся гипоксическим повреждениям, но не оказывает негативное воздействие на нормальный эндотелий. Эффект холина может быть связан с его способностью значительно увеличивать секрецию фактора роста эндотелия сосудов и активировать антагонист  $\alpha 7$  ненеуронального никотинового ацетилхолинового рецептора ( $\alpha 7$  nAChR) в условиях гипоксии.

Многочисленные клинические отчеты свидетельствуют о том, что холина альфосцерат может улучшить память и внимание у пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией [24, 38, 42, 43]. В многоцентровом клиническом исследовании применения холина альфосцерата (ежедневная внутримышечная доза 1000 мг в течение 28 дней и пероральная доза 800 мг в течение следующих 5 месяцев), выявлена отличная переносимость и терапевтическая роль холина альфосцерата в восстановлении когнитивных функций пациентов с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой [20].

Одним из препаратов холина альфосцерата на российском рынке является Церетон® — холиномиметик центрального действия с преимущественным влиянием на ЦНС. В состав препарата входит 40,5 % холина, который высвобождается в головном мозге и участвует в биосинтезе ацетилхолина. Церетон® усиливает метаболические процессы и активирует структуры ретикулярной формации головного мозга, оказывает профилактическое и корректирующее действие на факторы инволюционного психоорганического синдрома, такие как изменение фосфолипидного состава мембран нейронов и снижение холинергической активности. Абсорбция при приеме внутрь достигает 88 %. Препарат легко проникает через ГЭБ, накапливается преимущественно в мозге (концентрация в мозге достигает 45 % от уровня в крови), легких и печени. Выводится в основном легкими — 85 %, остальное количество (15 %) выводится почками и через кишечник. Не влияет на репродуктивный цикл, не обладает тератогенным и мутагенным действием. Церетон® назначают взрослым внутривенно капельно или внутримышечно в дозе 1000 мг/сутки (при в/в введении содержимое одной ампулы (4 мл) разводят в 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, скорость инфузии 60–80 капель/мин), продолжительность лечения обычно

составляет 10 дней. Церетон® также можно назначать по 1 капсуле (400 мг) 2–3 раза в сутки, или раствор по 5 мл (600 мг) 2 раза в сутки, до еды, запивая водой, курсом несколько месяцев, что определяется индивидуально, в зависимости от клинической картины и особенностей течения заболевания, возраста и переносимости препарата. Церетон® раствор для приема внутрь содержит наибольшую концентрацию активного вещества в 1 мл, разовая доза содержится в 5 мл раствора, что облегчает проглатывание лекарственного

препарата в случае нарушений глотания при инволюционном синдроме.

На основании приведенных данных, холина альфосцерат может быть рекомендован для широкого клинического применения у пациентов с хроническими заболеваниями, вызванными гипоксией, которые сопровождаются психо-органическим синдромом. Благоприятный профиль безопасности холина альфосцерата является несомненным преимуществом для применения у коморбидных пациентов старшей возрастной группы [44].

### Литература

1. Будневский А.В., Ульянова О.В., Захаров О.П., Хабарова Т.Ю., Куташов В.А. Применение классификационно-прогностического моделирования для выявления и анализа значимости индивидуальных факторов риска развития невропсихических расстройств /А.В. Будневский [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2016. №3. / С. 37–42. Жариков Н.М. Психиатрия / Жариков Н.М., Тюльпин Ю.Г. — М: Медицина, 2002 — 544 с.
2. Самохвалов В.П. Психиатрия / В.П. Самохвалов. — Ростов н/Д.: Феникс, 2002. — 576 с.
3. Куташов В.А., Сахаров И.Е. Неврология и психиатрия детского возраста/ В.А. Куташов, И.Е. Сахаров// В.: Издательство ВГМУ, 2015. — 703 с.
4. Хабарова, Т.Ю., Ульянова О.В., Куташов В.А. Организация процедуры исследования медико-социально-психологических и неврологических характеристик больных с аффективными расстройствами / Т.Ю. Хабарова, В.А. Куташов, О.В. Ульянова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2015. Т14, №3. — С. 588 — 592.
5. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005; 365: 2160–1.
6. Bernhard W, Lange R, Graepler-Mainka U, Engel C, Machann J, Hund V, et al. Choline supplementation in cystic fibrosis—the metabolic and clinical impact. *Nutrients* (2019) 11:356. doi: 10.3390/nu11030656.
7. Zhang LC, Jin X, Huang Z, Yan ZN, Li PB, Duan RF, et al. Protective effects of choline against hypoxia-induced injuries of vessels and endothelial cells. *ExpTherMed* (2017) 13:2316–24. doi: 10.3892/etm.2017.4276.
8. Hara T., Bansal A., DeGrado T.R. Effect of hypoxia on the uptake of [methyl-3H]choline, [1-14C] acetate and [18F]FDG in cultured prostate cancer cells. *Nucl Med Biol.* 2006;33:977–984. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2006.08.002.
9. Liu J., Wu J.Q., Yang J.J., Wei J.Y., Gao W.N., Guo C.J. Metabolomic study on vitamins B1, B2, and pp supplementation to improve serum metabolic profiles in mice under acute hypoxia based on 1h nmr analysis. *Biomed Environ Sci.* 2010;23:312–318. doi: 10.1016/S0895-3988(10)60069-4.
10. Strain J.J., McSorley E.M., vanWijngaarden E., Kobrosly R.W., Bonham M.P., Mulhern M.S., McAfee A.J., Davidson P.W., Shamlaye C.F., Henderson J., et al. Choline status and neurodevelopmental outcomes at 5 years of age in the Seychelles child development nutrition study. *Br. J. Nutr.* 2013;110:330–336. doi: 10.1017/S0007114512005077.
11. Wiedeman A.M., Chau C.M.Y., Grunau R.E., McCarthy D., Yurko-Mauro K., Dyer R.A., Innis S.M., Devlin A.M. Plasma betaine is positively associated with developmental outcomes in healthy toddlers at age 2 years who are not meeting the recommended adequate intake for dietary choline. *J. Nutr.* 2018;148:1309–1314. doi: 10.1093/jn/nxy108.
12. Poly C., Massaro J.M., Seshadri S., Wolf P.A., Cho E., Krall E., Jacques P.F., Au R. The relation of choline dietary to cognitive performance and white-matter hyperintensity in the Framingham offspring cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:1584–1591. doi: 10.3945/ajcn.110.008938.
13. Nurk E., Refsum H., Bjelland I., Drevon C.A., Tell G.S., Ueland P.M., Vollset S.E., Engedal K., Nygaard H.A., Smith D.A. Plasma free choline, betaine and cognitive performance: The Hordaland health study. *Br. J. Nutr.* 2013;109:511–519. doi: 10.1017/S0007114512001249.
14. Benton D., Donohoe R.T. The influence on cognition of the interactions between lecithin, carnitine and carbohydrate. *Psychopharmacology (Berl.)* 2004;175:84–91. doi: 10.1007/s00213-004-1773-2.
15. Knott V., de la Salle S., Choueiry J., Impey D., Smith D., Smith M., Beaudry E., Saghir S., Ilivitsky V., Labelle A. Neurocognitive effects of acute choline supplementation in low, medium and high performer healthy volunteers. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015;131:119–129. doi: 10.1016/j.pbb.2015.02.004.
16. Naber M., Hommel B., Colzato L.S. Improved human visuomotor performance and pupil constriction after choline supplementation in a placebo-controlled double-blind study. *Sci. Rep.* 2015;5:13188. doi: 10.1038/srep13188.
17. Lippelt D.P., van der Kint S., van Herk K., Naber M. No acute effects of choline bitartrate food supplements on memory in healthy, young, human adults. *PLoS ONE.* 2016;11:e0157714. doi: 10.1371/journal.pone.0157714.
18. Wiedeman AM, Barr S.I, Green T.J., Xu Z, Innis S.M., Kitts D.D. Dietary choline intake: Current state of knowledge across the life cycle. *Nutrients* (2018) 10:1513. doi: 10.3390/nu10101513.



19. Kansakar U., Trimarco V., Mone P., Varzideh F., Lombardi A., Santulli G. Choline supplements: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 7;14:1148166. doi: 10.3389/fendo.2023.1148166. PMID: 36950691; PMCID: PMC10025538.
20. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M., Meli M., Panzarasa R. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. an Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* (1994) 717:253–69. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x.
21. Jamal M., Ito A., Tanaka N., Miki T., Takakura A., Suzuki S., et al. The role of apolipoprotein e and ethanol exposure in age-related changes in choline acetyltransferase and brain-derived neurotrophic factor expression in the mouse hippocampus. *J Mol Neurosci* (2018) 65:84–92. doi: 10.1007/s12031-018-1074-6.
22. Catanesi M., d'Angelo M., Antonosante A., Castelli V., Alfonsetti M., Benedetti E., et al. Neuroprotective potential of choline alfoscerate against beta-amyloid injury: Involvement of neurotrophic signals. *Cell Biol Int* (2020) 44:1734–44. doi: 10.1002/cbin.11369.
23. Kang M., Lee D.B., Kwon S., Lee E., Kim W.J. Effectiveness of nootropics in combination with cholinesterase inhibitors on cognitive function in mild-to-moderate dementia: A study using real-world data. *J Clin Med* (2022) 11:4661. doi: 10.3390/jcm11164661.
24. Lee S.H., Choi B.Y., Kim J.H., Kho A.R., Sohn M., Song H.K., et al. Late treatment with choline alfoscerate (l-alpha glycerylphosphorylcholine, alpha-GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment. *Brain Res* (2017) 1654:66–76. doi: 10.1016/j.brainres.2016.10.011.
25. Roy P., Tomassoni D., Nittari G., Traini E., Amenta F. Effects of choline containing phospholipids on the neurovascular unit: A review. *Front Cell Neurosci* (2022) 16:988759. doi: 10.3389/fncel.2022.988759.
26. Boyd W.D., Graham-White J., Blackwood G., Glen I., McQueen J. Clinical effects of choline in Alzheimer senile dementia. *Lancet*. 1977;2:711. doi: 10.1016/S0140-6736(77)90517-7.
27. Xu X., Gammon M.D., Zeisel S.H., Lee Y.L., Wetmur J.G., Teitelbaum S.L., Bradshaw P.T., Neugut A.I., Santella R.M., Chen J. Choline metabolism and risk of breast cancer in a population-based study. *FASEB J*. 2008;22:2045–2052. doi: 10.1096/fj.07-101279.
28. Yu D., Shu X.O., Xiang Y.B., Li H., Yang G., Gao Y.T., Zheng W., Zhang X. Higher dietary choline intake is associated with lower risk of nonalcoholic fatty liver in normal-weight chinese women. *J. Nutr.* 2014;144:2034–2040. doi: 10.3945/jn.114.197533.
29. Sun S., Li X., Ren A., Du M., Du H., Shu Y., Zhu L., Wang W. Choline and betaine consumption lowers cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Sci. Rep.* 2016;6:35547. doi: 10.1038/srep35547.
30. Obeid R., Awwad H.M., Knell A.I., Hubner U., Geisel J. Glucose and fat tolerance tests induce differential responses in plasma choline metabolites in healthy subjects. *Nutrients*. 2018;10:1209. doi: 10.3390/nu10091209.
31. Patterson Y.K., Bhagwat A.S., Williams R.J., Howe C.J., Holden M.J. USD Database for The Choline Content of Common Foods, Release 2. Agricultural Research Service; Washington, DC, USA: 2008.
32. Турушева А.В., Моисеева И.Е. Недостаточность питания в пожилом и старческом возрасте // Российский семейный врач. — 2019. — Т. 23. — № 1. — С. 5–15
33. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the united states, 2011–2012. *JAMA*. 2014;311:806–814. doi: 10.1001/jama.2014.732.
34. Via M. The malnutrition of obesity: Micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRNEndocrinol*. 2012;2012:68. doi: 10.5402/2012/103472.
35. Bousquet J.M., Anto G., Iaccarino, et al. Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries? *Clin Transl Allergy*, 10 (2020), p. 16 T.
36. Li Y., Zhang C., Gong, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China *Eur J Clin Nutr*, 74 (6) (2020), pp. 871-875, 10.1038/s41430-020-0642-3.
37. Liu L, Qiao S, Zhuang L, Xu S, Chen L, Lai Q, et al. Choline intake correlates with cognitive performance among elder adults in the united states. *Behav Neurol* (2021) 2021:2962245. doi: 10.1155/2021/2962245.
38. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* (2003) 25:178–93. doi: 10.1016/S0149-2918(03)90023-3.
39. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: An analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev* (2001) 122:2041–55. doi: 10.1016/S0047-6374(01)00312-8.
40. Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res* (2013) 10:1070–9. doi: 10.2174/15672050113106660173.
41. Li X-W, Wang H. Non-neuronal nicotinic alpha 7 receptor, a new endothelial target for revascularization. *LifeSci*. 2006;78:1863–1870. doi: 10.1016/j.lfs.2005.08.031.
42. Kolykhalov I.V., Androsova L.V., Gavrilova S.I. [Clinical and immunological effects of choline alfoscerate in the treatment of amnesic type mild cognitive impairment]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* (2022) 122:59–66. doi: 10.17116/jnevro202212211259.
43. Scapicchio P.L. Revisiting choline alfoscerate profile: A new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci* (2013) 123:444–9. doi: 10.3109/00207454.2013.765870.
44. Zhang L.C., Jin X., Huang Z, Yan Z.N., Li P.B., Duan R.F., Feng H., Jiang J.H., Peng H., Liu W. Protective effects of choline against hypoxia-induced injuries of vessels and endothelial cells. *Exp Ther Med*. 2017 May;13(5):2316-2324. doi: 10.3892/etm.2017.4276. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28565844; PMCID: PMC5443310.

# Сенсорные нарушения при полиневропатиях. Новые подходы к диагностике и лечению

**О.С. Левин**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1)

**А.Ю. Никитина**, врач невролог, медицинская клиника «Будь здоров» (127055, г. Москва, ул. Суцневский вал, 12)

В статье освещается клиническая проблема сенсорных нарушений при полиневропатиях различной этиологии. Описаны новые подходы к диагностике и лечению этого патологического состояния. Даны рекомендации по рациональной фармакотерапии. Особое место уделено применению антихолинэстеразного препарата Нейромидин® в схемах лечения невропатий с нарушением чувствительности.

**Ключевые слова:** полиневропатии, сенсорные нарушения, диагностика, терапия, Нейромидин®.

## Sensory disorders in polyneuropathies. New approaches to diagnosis and treatment

**O.S. Levin**, Dr. med. sciences, professor, head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, FSBEI DPO "Russian Medical Academy of Continuing Medical Education" of the Ministry of Health of Russia (125993, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, p. 1)

**A.Yu. Nikitina**, neurologist, medical clinic "Be healthy" (127055, Moscow, st. Sushchevsky val, 12)

The article highlights the clinical problem of sensory disorders in polyneuropathies of various etiologies. New approaches to the diagnosis and treatment of this pathological condition are described. Recommendations on rational pharmacotherapy are given. Special attention is paid to the use of the anticholinesterase drug Neuromidin® in the treatment of neuropathies with impaired sensitivity.

**Keywords:** polyneuropathies, sensory disorders, diagnostics, therapy, Neuromidin®.

Соматосенсорная система позволяет нашему телу различать давление и прикосновение, горячее и холодное, определять положение мышц и суставов собственного тела, а также соматосенсорная система ответственна за появление такого жизненно важного и необходимого чувства, как боль. Однако, на фоне ряда заболеваний, происходит поражение чувствительных нервных волокон, с развитием как «негативных» симптомов, связанных со снижением чувствительности, так и «позитивных» симптомов [1].

### Методы оценки поверхностной чувствительности

Болевую чувствительность обычно проверяют с помощью иголки. Прежде чем исследовать болевую чувствительность, следует убедиться, что дистальные отделы конечностей пациента согрелись, иначе может сложиться ошибочное впечатление о снижении их чувствительности. Исследование болевой чувствительности следует обязательно дополнять исследованием температурной чувствительности, которое можно проводить с помощью пробирок с горячей и холодной водой. При нормальной температурной чувствительности человек воспринимает как горячее пробирку с водой, температура которой равна 35–36°C, а как холодное — пробирку с температурой 28–32°C.

Тактильную чувствительность исследуют с помощью кусочка ваты, прося закрывшего глаза больного определить, было ли прикосновение или нет. Однако этот тест достаточно грубый. Более тонкое выявление нарушений поверхностной чувствительности возможно с помощью монофиламента.

### Методы оценки глубокой чувствительности

Чтобы оценить суставно-мышечное чувство, больного просят закрыть глаза и проверяют его способность отгадывать направление движения в суставе (вверх или вниз). Вначале исследуют наиболее дистальные суставы на кистях и стопах, а затем, если выявлено нарушение, переходят к более проксимальным суставам.

Нарушение суставно-мышечного чувства обычно отражает довольно грубое поражение. Вибрационная чувствительность страдает на более раннем этапе болезни. Ее исследуют с помощью камертона (обычно 128 Гц), который прикладывают к костным выступам (концевой фаланге большого пальца стопы, плюсневых костям, лодыжке, шиловидному отростку луча, локтевому отростку, головке малоберцовой кости, коленной чашечке, передней верхней ости, акромиону, остистым отросткам позвонков и т.д.). Больного просят определить момент, когда камертон прекратит вибрировать. После этого врач может приставить камертон к своей руке и прове-

речь, сколько он еще будет ощущать вибрацию: чем больше это время, тем грубее нарушена вибрационная чувствительность.

Для оценки вибрационной чувствительности камертон можно прикладывать и к приподнятой кожной складке. Это часто дает более точную информацию о границе нарушения вибрационной чувствительности. Если в дистальном отделе больной не чувствует вибрации, исследование повторяют в более проксимальном отделе. Более точно оценить вибрационную чувствительность можно с помощью градуированного камертона.

Состояние глубокой чувствительности можно также оценить по способности пациента определять направление смещения кожной складки. Этот тест дает более точную информацию, чем традиционная проверка суставно-мышечного чувства.

Выявив нарушение чувствительности, следует представить картину ее распределения и попытаться определить один из типов нарушения чувствительности: проводниковые нарушения (гемигипестезия, спинальный вариант с горизонтальным уровнем на туловище), дерматомный, поли- или мононевропатический варианты.

#### «Позитивные» и «негативные» симптомы

«Позитивные» симптомы связаны со снижением порога возбудимости сенсорных волокон и эктопической генерацией импульсов. Типы нарушения чувствительности представлены в табл. 1.

Таблица 1

#### Типы нарушения чувствительности

| Тип нарушения |  |
|---------------|--|
| Гипестезия    | Снижение чувствительности  |
| Анестезия     | Отсутствие чувствительности  |
| Гиперестезия  | Повышение чувствительности   |
| Гипералгезия  | Повышение болевой чувствительности   |
| Гипоалгезия   | Снижение болевой чувствительности  |
| Аллодиния     | Ощущение боли при неболевом раздражении  |
| Парестезии    | Обычно спонтанные патологические ощущения (покалывание, ползание мурашек и т.д.), не имеющие болезненного характера  |
| Дизестезии    | Спонтанные или индуцированные патологические ощущения, обычно имеющие неприятный болезненный оттенок   |
| Гиперпатия    | Парадоксальное сочетание повышения порога чувствительности при единичном болевом раздражении с длительной интенсивной болевой реакцией, вызываемой суммацией повторных болевых раздражений |

|           |   |
|-----------|---|
| Невралгия | Боль в зоне иннервации нерва, обычно имеющая пароксизмальный, пронизывающий или простреливающий характер  |
| Каузалгия | Стойкие жгучие боли, связанные с повреждением нерва, в основном возникающие в зоне его иннервации и часто сочетающиеся с аллодинией, гиперпатией, вегетативно-трофическими расстройствами |

«Негативные» симптомы связаны со снижением чувствительности, которое больными часто ощущается как онемение и выявляется при осмотре как гипестезия. Сенсорная система имеет довольно большой запас прочности: обычно снижение чувствительности возникает, когда погибает не менее 60% волокон. Поэтому на определенном этапе развития сенсорной полиневропатии субъективные проявления (например, парестезии) могут возникать в отсутствие выраженного снижения чувствительности, в особенности при демиелинизирующих полиневропатиях. Как правило, чем острее течение заболевания, тем выше представленность «позитивных» симптомов, особенно в фазе прогрессирования. При хроническом течении полиневропатии преобладают симптомы выпадения [2].

Исследование чувствительности при сенсорных полиневропатиях включает оценку поверхностной (болевой, температурной) и глубокой (вибрационной суставно-мышечной) чувствительности [1].

#### Подтипы нарушения чувствительности в зависимости от локализации

Для полиневропатии характерно диффузное поражение периферических нервных волокон, проявляющееся двигательными, чувствительными и вегетативными симптомами, которые возникают при поражении соответствующего типа волокон [3].

Существует 3 основных типа волокон:

— толстые миелинизированные нервные волокна, имеющие высокую скорость проведения (10–120 м/с). К ним относятся двигательные волокна, а также волокна глубокой и тактильной чувствительности;

— тонкие слабомиелинизированные нервные волокна, имеющие среднюю скорость проведения (3–30 м/с). К ним относятся волокна болевой, температурной (восприятие холода) и тактильной чувствительности, а также вегетативные преганглионарные волокна;

— тонкие немиелинизированные нервные волокна со скоростью проведения — 2 м/с, к которым относятся волокна болевой, температурной чувствительности (восприятие тепла) и постганглионарные вегетативные волокна.

С диагностической точки зрения, при оценке нарушений чувствительности важно определить, функция



каких сенсорных волокон — толстых или тонких — пострадала в первую очередь. Основные проявления полиневропатий, связанных с поражением волокон различного калибра представлены в табл. 2 [4].

**Симптомы поражения толстых и тонких волокон**

При поражении толстых миелинизированных волокон, в основе которого могут лежать как демиелинизирующая полиневропатия, так и аксонопатия, преимущественно нарушается глубокая чувствительность, тогда как болевая и температурная чув-

ствительность страдают мало. Этот тип нарушения чувствительности исходно был описан при сухотке спинного мозга, но он может также развиваться при других заболеваниях, представленных в табл. 3 [5].

Субъективные проявления при этом типе полиневропатий особенно часто выражаются в парестезиях (ощущениях давления, покалывания, прохождения тока, ползания мурашек и т.д.). При демиелинизирующих полиневропатиях парестезии по своей выраженности могут превосходить объективно выявляемое снижение чувствительности, особенно на раннем этапе заболевания.

Таблица 2

**Симптомы поражения сенсорных волокон разного калибра**

|                     | Полиневропатии с преимущественным поражением толстых сенсорных волокон  | Полиневропатии с преимущественным поражением тонких сенсорных волокон  |
|---------------------|---|--|
| Основные проявления | Жалобы на онемение, парестезии, ощущение «ватности»<br>Нарушения глубокой чувствительности<br>Раннее выпадение сухожильных рефлексов<br>Сенситивная атаксия | Жалобы на жгучие боли<br>Нарушения болевой и температурной чувствительности с явлениями гиперестезии и аллодинии<br>Сухожильные рефлексы могут быть сохранены<br>Вегетативная дисфункция |

Таблица 3

**Состояния, сопровождающиеся симптомами поражения толстых сенсорных нервных волокон**

| Этиологический фактор   | Верификация диагноза  |
|---|---|
| <b>Аутоиммунные заболевания</b>   |   |
| синдром Гийена-Барре  | клиническая картина, временные рамки, исследование цереброспинальной жидкости, ЭНМГ   |
| хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия       | клиническая картина, временные рамки, ЭНМГ  |
| анти-MAG-невропатия   | антитела к гликопротеину миелина олигодендроцитов (anti-MAG)  |
| паранеопластический синдром   | панель антинейрональных антител (Hu (ANNA 1), Yo-1 (PCA1), CV2, Ma2, Ri (ANNA), амфифизин), наличие злокачественной опухоли   |
| цилиакия  | антитела IgA-tTG, генетическое исследование HLA-DQ2/DQ8, ЭГДС   |
| <b>Интоксикации</b>   |   |
| лекарственные препараты   | временная связь с приемом препаратов (химиотерапия препаратами платины, хроническая интоксикация закисью азота)               |
| <b>Дефицит нутриентов</b>   |   |
| дефицит витамина B12  | анализ крови на витамин B12, фолиевую кислоту, гомоцистеин, активную форму B12 (холотранскобаламин)                           |
| дефицит меди  | анализ крови на содержание меди, церулоплазмينا   |
| дефицит фолиевой кислоты  | анализ крови на витамин B9 (фолиевую кислоту), гомоцистеин (повышение)  |
| дефицит витамина B1   | ассоциирован с энцефалопатией Вернике   |
| <b>Наследственные заболевания</b>   |   |
| атаксия Фридрейха   | секвестрирование ДНК гена FXN, увеличение GAA-триплетных повторов   |
| сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия, офтальмопарез (синдром SANDO) | секвестрирование ДНК гена POLG  |
| <b>Инфекционные заболевания</b>   |   |
| сифилис   | реакции прямой геммагглютинации, реакции иммунофлуоресценции, реакции иммобилизации бледных трепонем, иммуноферментный анализ |
| <b>Другие</b>   |   |
| идиопатический  | диагноз исключения  |

Если глубокая чувствительность нарушена в результате демиелинизации, то парестезии наиболее интенсивно ощущаются в ладонях и подошвах, т.е. в наиболее богато иннервированных областях, что, возможно, объясняется более удобными условиями для возникновения эфаптического взаимодействия между идущими рядом демиелинизованными и сохранными волокнами. Кроме того, при демиелинизирующих полиневропатиях довольно рано появляются парестезии в перiorальной области.

При аксональных полиневропатиях, вовлекающих толстые волокна, парестезии по своей выраженности обычно соответствуют и даже уступают объективно выявляемому снижению чувствительности. В связи с опережающим поражением наиболее длинных волокон, нарушения чувствительности первоначально выявляются в дистальных отделах, а затем постепенно распространяются на проксимальные [6].

Особенностью сенсорной нейропатии, при которой также может более или менее избирательно страдать функция толстых сенсорных волокон, является то, что снижение чувствительности и парестезии обычно с самого начала имеют распространенный характер, при этом отсутствует их закономерный переход от дистальных отделов к проксимальным [7].

Для избирательного поражения толстых сенсорных волокон характерно раннее выпадение сухожильных рефлексов. Из различных сенсорных модальностей наиболее ранимой часто оказывается вибрационная чувствительность, снижение которой удается выявить уже на ранней стадии развития заболевания.

Как только утрата глубокой чувствительности достигает критического уровня, развивается синдром сенситивной атаксии. Легкие его проявления становятся явными во время ходьбы по неровной местности, когда вес всего тела время от времени перекладывается на одну из нижних конечностей, а значит, и на меньшую площадь опоры.

Компенсация утраты глубокой чувствительности главным образом происходит за счет увеличения нагрузки на зрительный анализатор. В темноте или при закрывании глаз неустойчивость у больных с сенситивной атаксией резко возрастает. Пытаясь компенсировать дефицит проприоцептивной импульсации, больные нередко с особым усилием опускают стопу на пол, что приводит к так называемой штампующей походке.

Если больного с нарушением глубокой чувствительности в верхних конечностях попросить закрыть глаза и вытянуть руки вперед, то у них появляются своеобразные спонтанные медленные неритмичные «ощупывающие» движения (псевдоатетоз).

При выполнении координаторных проб выявляется неловкость, но без дисметрии или интенционного тремора. Поражение толстых сенсорных волокон

нередко сопровождается вовлечением и моторных волокон с развитием слабости и атрофии мышц стоп и кистей. Патология толстых волокон легко выявляется с помощью ЭНМГ [8,9].

Преимущественное поражение тонких немиелинизированных или слабомиелинизированных волокон обычно наблюдается при аксонопатиях [10]. Состояния, сопровождающиеся симптомами поражения тонких и немиелинизированных сенсорных нервных волокон представлены в табл. 4.

В случае преимущественного поражения тонких немиелинизированных и слабомиелинизированных волокон в первую очередь страдают волокна, несущие болевую и температурную чувствительность; рефлексы могут быть сохранены, парезы выражены минимально. Нарушения глубокой чувствительности отсутствуют. Часто наблюдаются жгучие боли, которые иногда бывают основной жалобой пациентов, но по мере прогрессирования полиневропатии и дальнейшей утраты чувствительности они могут стихать, что создает ложное впечатление улучшения. Переход от зоны нормальной чувствительности к зоне со сниженной чувствительностью обычно бывает постепенным. Если врач, проверяющий чувствительность, слишком быстро переходит иглой от одной точки к другой, то вследствие временной суммации раздражения в переходной зоне может возникать длительное интенсивное болевое ощущение, обычно с крайне неприятным оттенком (гиперпатия).

В связи с опережающим поражением наиболее длинных аксонов, снижение чувствительности обычно начинается с пальцев ног, постепенно доходит до уровня колена и лишь затем появляется в пальцах кистей.

Подобная закономерность прослеживается и при вовлечении туловища — более длинные волокна, следующие к передней части живота и грудной клетки, поражаются раньше, чем более короткие, идущие к боковой части туловища. Причем в нижней части живота зона нарушенной чувствительности шире, чем в области грудной клетки, что придает ей каплевидную форму. Подобное распространение гипестезии иногда ошибочно принимается за наличие горизонтального уровня нарушения чувствительности, свойственного поражениям спинного мозга [11].

При преимущественном поражении тонких волокон двигательные симптомы часто отсутствуют, зато, как правило, вовлекаются вегетативные волокна, что может вызывать широкий спектр расстройств — от соматовегетативных (нарушения потоотделения, вазомоторные нарушения) до висцеровегетативных (дисфункция сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой и иных систем). Грубое выпадение болевой чувствительности при относительной сохранности двигательных функций может быть причиной постоянной травматизации стоп и сопровождаться развитием плохо заживающих трофических язв на стопе. Стандартное электрофизиологическое

## Состояния, сопровождающиеся симптомами поражения тонких и немиелинизированных сенсорных нервных волокон

| Этиологический фактор                               | Верификация диагноза  |
|---|---|
| <b>Метаболические нарушения</b>                     |   |
| нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет | глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин, определение уровня глюкозы в крови                                       |
| <b>Интоксикации</b>                                 |   |
| лекарственные препараты                             | временная связь с приемом лекарств (антиретровирусные препараты, амиодарон, флекаинид, метронидазол, нитрофурантион и др.)  |
| алкоголь  | временная связь с продолжительным приемом алкоголя  |
| <b>Инфекционные заболевания</b>                     |   |
| ВИЧ   | антинела к ВИЧ  |
| гепатит С   | антитела к антигенам вируса гепатита С  |
| <b>Наследственные заболевания</b>                   |   |
| болезнь Фабри                                       | секвестрирование ДНК гена GLA   |
| наследственный амилоидоз                            | секвестрирование ДНК гена TTR   |
| порфирия  | ОАК, скрининговая проба Эрлиха, определение содержания порфиринов в моче  |
| <b>Аутоиммунные заболевания</b>                     |   |
| саркоидоз   | рентген органов грудной клетки, трансбронхиальная биопсия, ангиотензин-превращающий фермент в сыворотке крови               |
| синдром Шегрена                                     | антинуклеарные антитела (антитела к антигенам SS-A (Ro) и SSB (La), проба Ширмера, сиалометрия, биопсия слюнных желез       |
| системная красная волчанка                          | антинуклеарные антитела (ANA), анализ крови на антифосфолипидный синдром  |
| целиакия  | антитела IgA-tTG, генетическое исследование HLA-DQ2/DQ8, ЭГДС   |
| болезнь Крона                                       | ОАК, с-реактивный белок, антитела к ASCA, колоноскопия  |
| паранеопластический синдром                         | панель антинейрональных антител (Hu (ANNA 1), Yo-1 (PCA1), CV2, Ma2, Ri (ANNA), амфифизин), наличие злокачественной опухоли |
| <b>Другие</b>                                       |   |
| фибромиалгия  | клиническая картина, соответствующая критериям фибромиалгии   |
| спорадический амилоидоз                             | рутинные лабораторные и инструментальные исследования, биопсия почек, прямой кишки, желудка, лимфоузлов и т.д.              |
| идиопатический                                      | диагноз исключения  |

исследование при патологии тонких волокон может не выявлять изменений, и ее объективизация возможна с помощью количественной оценки чувствительности, исследования вегетативных функций или биопсии кожи.

Следует подчеркнуть, что во многих случаях наблюдается сочетанное поражение как тонких, так и толстых сенсорных волокон. Соответственно, в клинической картине будут наблюдаться симптомы, связанные с поражением волокон разного калибра [12].

Наиболее дезадаптирующим симптомом при полиневропатии является болевой синдром. Боль, в большинстве случаев полиневропатий, непосредственно связана с повреждением нервных волокон и относится к категории невропатической боли [13,14].

Выраженные болевые ощущения чаще возникают при аксональных невропатиях, протекающих с преимущественным поражением тонких волокон,

поэтому они часто сопровождаются изменением болевой и температурной чувствительности (по типу гиперестезии, гипестезии, дизестезии и т.д.). Перечень полиневропатий, для которых особенно характерен выраженный болевой синдром, представлен в табл. 5.

Для полиневропатии наиболее характерна постоянная жгучая или зудящая боль, либо более острая пронизывающая или колющая боль.

Боль бывает спонтанной или вызванной. В последнем случае относительно интенсивная боль может индуцироваться:

- сравнительно слабым болевым раздражением — механическим, химическим или термическим (гипералгезия);
- неболевым раздражением (аллодиния) — прикосновением или легким давлением (механическая аллодиния) либо воздействием слабого термического раздражителя, который в норме не вызывает ощущения боли (термическая аллодиния) (например,

прикосновение теплого предмета больные могут ощущать как контакт с «раскаленным металлом»).

Таблица 5

**Полиневропатии с выраженным болевым синдромом**

**Идиопатические (криптогенные) полиневропатии**

- Диабетическая полиневропатия
- Алкогольная полиневропатия
- Амилоидная полиневропатия
- СГБ
- Паранеопластическая полиневропатия
- Полиневропатия при саркоидозе
- Уремическая полиневропатия
- Лекарственные полиневропатии (вызванные метронидазолом, нитрофуранами, сурамином, таксолом, талидомидом, нуклеозидами)
- Токсические полиневропатии (вызванные мышьяком, таллием)
- Алиментарные полиневропатии (при дефиците витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, пантотеновой кислоты)
- Полиневропатия, связанная с ВИЧ-инфекцией
- Полиневропатия (менингоградикулоневропатия) при клещевом боррелиозе
- Лепра
- Полиневропатия (множественная мононевропатия) при васкулитах
- Порфирийная полиневропатия
- Наследственные сенсорно-вегетативные невропатии
- Болезнь Фабри
- Танжерская болезнь

При полиневропатиях боль чаще всего начинается с наиболее дистальных отделов — подошвенной поверхности стоп. По мере прогрессирования и углубления гипестезии она может замещаться онемением, а болезненный участок может смещаться в проксимальном направлении.

Поскольку при избирательном поражении толстых волокон боль часто отсутствует, ее возникновение нельзя связать с нарушением воротного механизма в спинном мозге. Причиной боли и таких сопровождающих ее явлений, как гиперпатия, гипералгезия, дизестезия и аллодиния, чаще всего является повреждение волокон Аδ и С. Феномены выпадения и раздражения при этом бывают причудливо переплетены. Вероятно, важное значение имеет не только периферическое повреждение, но и вторичная функциональная реорганизация центральных нейронов под действием усиленной периферической афферентации.

Таким образом, проявления сенсорных нарушений при полиневропатии очень разнообразны и зависят от типа пораженного нервного волокна, эти-

ологического фактора, который привел к появлению симптомов и продолжительности его воздействия.

**Лечение полиневропатий**

Общие принципы лечения полиневропатий представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Основные лечебные мероприятия при полиневропатиях**

1. Поддержать жизненно важные функции организма.
2. Удалить возможные токсические факторы.
3. Провести коррекцию системных метаболических нарушений.
4. Восполнить дефицит витаминов и питательных веществ.
5. При идиопатических воспалительных невропатиях и васкулитах назначить иммулотропную терапию (плазмаферез, в/в иммуноглобулин, кортикостероиды, цитостатики).
6. Рассмотреть целесообразность назначения нейрометаболических и нейротрофических средств.
7. Адекватно контролировать болевой синдром.
8. Проводить коррекцию вегетативной дисфункции и предупреждать соматические осложнения.
9. Осуществлять активную поэтапную реабилитацию, включающую лечебную гимнастику, массаж, методы физиотерапии.
10. Обеспечить психологическую поддержку больного.

Многие варианты полиневропатий связаны с метаболическими расстройствами, поэтому быстрая скрупулезная комплексная коррекция метаболического и эндокринного статуса — неременный компонент лечения. Один из важных элементов коррекции метаболических нарушений — восполнение дефицита витаминов и других питательных веществ, который может быть связан не только с ограничением их поступления с пищей, но также с патологией ЖКТ и их повышенным расходом. Поскольку дефицит витаминов может протекать скрыто или атипично, следует иметь в виду возможность пробной терапии.

Так как под маской полиневропатии неясного происхождения может скрываться дизиммунная воспалительная невропатия или невропатия, связанная с васкулитом, при которых эффективна иммулотропная терапия (кортикостероиды и/или плазмаферез и в/в иммуноглобулин), следует тщательно исключать эти заболевания. При малейших клинических проявлениях, заставляющих их заподозрить, возможно проведение пробной иммулотропной терапии.

Развитие полиневропатий различной природы может быть опосредовано некоторыми универсаль-



ными механизмами, связанными с нарушениями метаболических процессов в теле нейронов и их аксонах (в частности, окислительным стрессом), расстройством аксоплазматического тока, дефицитом трофических факторов. Например, как показывают экспериментальные данные, нарушение окислительно-восстановительных процессов играет важную роль в развитии столь этиологически различных состояний, таких как диабетическая, печеночная или порфирийная полиневропатия. В связи с этим, для лечения полиневропатий могут применяться препараты патогенетического действия, способные повлиять на эти универсальные процессы. Например, бенфотиамин, превращаясь внутри нейрона в тиаминпирофосфат, может оптимизировать окислительное фосфорилирование и утилизацию глюкозы клеткой. Препараты с антиоксидантным действием, в том числе препараты тиоктовой кислоты (например, тиогама) или токоферола, способны ослаблять проявления окислительного стресса. Потенциально полезными, особенно при первичных или вторичных аксональных дегенерациях, могут быть препараты с нейротрофическим действием (например, церебролизин или актовегин). К сожалению, доказательства эффективности нейротрофических или нейрометаболических веществ в контролируемых исследованиях получены лишь в отношении отдельных вариантов полиневропатий.

#### Особенности лечения сенсорных симптомов при полиневропатиях

Лечение сенсорных симптомов должно включать комплекс медикаментозных средств, физических и психотерапевтических методов. Частым и наиболее дезадаптирующим сенсорным симптомом при полиневропатии является боль, и именно болевой синдром в большей степени нуждается в коррекции.

Для адекватного лечения болевого синдрома, помимо нестероидных противовоспалительных средств

(НПВС), применяют антидепрессанты, антиконвульсанты, препараты местных анестетиков, опиоидные анальгетики и некоторые другие средства. Выбор препарата для лечения боли проводится с учетом особенностей его терапевтического и побочного действия, имеющих у больных сопутствующих заболеваний, индивидуальной переносимости. По некоторым данным, антидепрессанты несколько более эффективны при постоянных жгучих болях, тогда как антиконвульсанты — при пароксизмальных болях. Однако это положение не удалось доказать в контролируемых исследованиях.

У больных с сопутствующей депрессией и нарушением сна приоритет следует отдать трициклическим антидепрессантам с седативным действием. В то же время, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, эти препараты следует применять с большой осторожностью. Хотя число одновременно принимаемых пациентом лекарственных средств следует максимально ограничить, в ряде случаев целесообразна комбинация двух и более препаратов с различным механизмом действия. Но следует учитывать, что при этом повышается вероятность получения побочного эффекта и затрудняются поиски его непосредственного «виновника». Основные препараты для лечения болевого синдрома при полиневропатиях представлены в табл. 7.

В комплекс лечения сенсорных симптомов при полиневропатиях включают также психотерапию, ЧЭНС, рефлексотерапию, бальнеолечение и другие физиотерапевтические процедуры, электростимуляцию спинного мозга.

Кроме того, возможно применение Нейромидина® для лечения сенсорных симптомов при полиневропатиях. Нейромидин® (ипидакрин) — антихолинэстеразный препарат с двойным механизмом действия: обратимым ингибированием ацетилхолинэстеразы и блокадой калиевых каналов пресинаптической мембраны, что, в свою очередь,

Таблица 7

Лечение сенсорных симптомов при полиневропатиях

| Группа  | Препараты    | Суточная доза |
|---|--------------|---------------|
| Антиконвульсанты  | Габапентин   | 900–3600 мг   |
|   | Прегабалин   | 150–600 мг    |
|   | Карбамазепин | 200–800 мг    |
|   | Ламотриджин  | 200–400 мг    |
|   | Клоназепам   | 1–6 мг        |
| Трициклические антидепрессанты                          | Амитриптилин | 25–150 мг     |
|   | Имипрамин    | 25–250 мг     |
| Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина | Венлафаксин  | 37,5–150 мг   |
|   | Дулоксетин   | 30–60 мг      |
| Антиаритмические средства (мембраностабилизаторы)       | Лидокаин     | 5 мг/кг в/в   |
| Опиоидные анальгетики                                   | Трамадол     | 50–400 мг     |

приводит к увеличению выброса нейромедиатора в синаптическую щель и усиленному поступлению ионов кальция в аксоны [15]. В результате реализуется спектр ацетилхолин-опосредованных эффектов: ускорение проведения нервного импульса, регенерация поврежденных нервных волокон и улучшение нервно-мышечной передачи. Обсуждается обезболивающее действие Нейромидина®, которое может быть связано с его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и холинергическим модулированием боли как на спинальном, так и центральном уровне. Длительность антихолинергического эффекта краткосрочна, около 20–30 минут, блокада калиевых каналов длится около 2–3 часов [16]. Ацетилхолин, активируя холинергические рецепторы макрофагов, ингибирует синтез фактора некроза опухоли (ФНО) и провоспалительных цитокинов [18]. Таким образом, патогенетически обоснованным считается назначение Нейромидина® при периферических нейропатиях различного генеза, так как на фоне терапии отмечается восстановление чувствительности, уменьшение боли и мышечной слабости.

Наиболее оправданной является ступенчатая схема терапии Нейромидином®: подкожное или внутримышечное введение раствора 15 мг в сутки в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированную форму 60 мг в сутки сроком до двух месяцев. Такая схема лечения позволяет добиться наилучшего результата и способствует сокращению сроков лечения [15, 18].

В одном из исследований, где изучалось влияние комбинации Нейромидина® и стандартной терапии в сравнении с только стандартной терапией при лечении диабетической полиневропатии, было отмечено статистически значимое улучшение поверхностной и глубокой чувствительности в сравнении с группой контроля [18]. В тоже время, в целом ряде исследований было показано, что включение Нейромидина® в схему комплексного лечения приводит к статистически более значимому улучшению скорости проведения нервного импульса по скомпрометированным, в первую очередь, сенсорным нервным волокнам [19–21]. Эти исследования, изучающие эффект Нейромидина®, подтверждают мнение о том, что его использование может быть перспективным подходом для лечения хронической боли.

#### Литература

1. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. МИА. 2016. 480с.
2. Itani M, Gylfadottir SS, Krøigård T et al. Small and large fiber sensory polyneuropathy in type 2 diabetes: Influence of diagnostic criteria on neuropathy subtypes. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2021;26(1):55-65.
3. Левин О.С., Никитина А.Ю., Чимагомедова А.Ш. Современные принципы диагностики и лечения полиневропатий. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2021;46-55.
4. Левин О.С. Общие подходы к лечению полиневропатий. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2018;4-12.
5. Freeman R, Gewandter J, Faber GH et al. Idiopathic distal sensory polyneuropathy: ACTION diagnostic criteria. *Neurology*. 2020; 95(22):1005-1014.
6. Hanewinkel R, Oijen M, Ikram MA, Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *European journal of epidemiology*. 2016; 31:5-20.
7. Rodríguez Y, Vatti N, Ramírez-Santana C et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease. *Journal of autoimmunity*. 2019;102:8-37.
8. Elafros MA, Kvalsund MP, Callaghan BC. The global burden of polyneuropathy—in need of an accurate assessment. *JAMA neurology*. 2022;79(6):537-538.
9. Koike H, Katsuno M. Pathophysiology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: insights into classification and therapeutic strategy. *Neurology and Therapy*. 2020; 9(2):213-227.
10. Gwathmey KJ, Pearson KT. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. *BMJ*. 2019; 365.
11. Lawson VH, Grewal J, Hackshaw KV et al. Fibromyalgia syndrome and small fiber, early or mild sensory polyneuropathy. *Muscle & Nerve*. 2018;58(5):625-630.
12. Hanewinkel R, Drenthen J, Oijen M et al. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*. 2016;87(18):1892-1898.
13. Gylfadottir SS, Itani M, Kristensen AG et al. The characteristics of pain and dysesthesia in patients with diabetic polyneuropathy. *Plos one*. 2022;17(2):e0263831.
14. Devigili G, Cazzato D, Lauria G. Clinical diagnosis and management of small fiber neuropathy: an update on best practice. *Expert review of neurotherapeutics*. 2020;20(9):967-980.
15. ИМП Нейромидин® таб. 20 мг от 20.01.2022, ИМП Нейромидин® р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022
16. Burov Y, Cadysheva L, Rodakidze T, Peganov E, Voronin A, Parvez H. Pharmacological effects of amiridin. *Eur J Pharmacol* 1990;183:1464
17. Winek K, Soreq H, Meisel A. Regulators of cholinergic signaling in disorders of the central nervous system. *J Neurochem*. 2021;158(6):1425-1438. doi:10.1111/jnc.15332
18. Ромейко Д.И. с соавт. Эффективность применения Нейромидина® в терапии диабетической дистальной полиневропатии. *Медицинские новости*. — 2009 — №6. — С. 82-85.
19. Влияние ипидакрина (нейромидин) на электронейромиографические показатели в условиях искусственной компрессии (клинико-инструментальное исследование) / Е.В. Бахтерева, В.А. Широков, Е.Л. Лейдерман [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2017. — Т. 117, № 1. — С. 25-28.
20. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Клинико-электронейромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9):17-22.
21. Живолупов С.А. и соавт. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. *Журнал неврологии и психиатрии*, 8, 2014. с.25-31

# Адъювантная терапия депрессий препаратом габапентин

**В.И. Фролова**<sup>1,2</sup>, канд. мед наук, доцент

**Е.В. Гушанская**<sup>1,3</sup>, канд. мед наук, доцент

**В.Э. Медведев**<sup>1,4</sup>, канд. мед наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы (Medvedev\_ve@pfur.ru)

<sup>1</sup> Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы (109559 г. Москва, ул. Ставропольская, 27)

<sup>2</sup> Международный институт психосоматического здоровья (107031 г. Москва, ул. Неглинная, 14, стр. 1а, подъезд 7)

<sup>3</sup> Психиатрическая клиническая больница № 13 (109559 г. Москва, ул. Ставропольская, 27)

<sup>4</sup> Клиническая больница №1 УДП РФ (121352 г. Москва, ул. Старовольнская, д. 10)

В статье приведены результаты сравнительного исследования терапевтической эффективности и переносимости назначения габапентина в качестве адъювантного средства при терапии депрессий, протекающих с алгическим симптомокомплексом. В исследовании были получены достоверные данные о том, что включение габапентина (Габапентин — СЗ, Северная Звезда) в дозе 1500 мг/сут в 12-недельную комплексную антидепрессивную терапию пароксетином (Пароксетин — СЗ, Северная Звезда) (20 мг/сут), статистически достоверно способствует уменьшению тяжести симптомов депрессии, тревоги, алгии и улучшению когнитивных функций на фоне благоприятного профиля безопасности.

**Ключевые слова:** адъювантная терапия, депрессия, алгический симптомокомплекс, Габапентин — СЗ, Пароксетин — СЗ.

## Adjuvant treatment of depression with gabapentin

**V.I. Frolova**<sup>1,2</sup>, cand. med sciences, associate professor

**Ye.V. Gushanskaya**<sup>1,3</sup>, cand. med sciences, associate professor

**V.E. Medvedev**<sup>1,4</sup>, cand. med sciences, associate professor, head of the department of psychiatry, psychotherapy and psychosomatic pathology of the FNMO MI RUDN named after Patrice Lumumba (Medvedev\_ve@pfur.ru)

<sup>1</sup> The Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the FNMO MI RUDN named after Patrice Lumumba (109559 Moscow, Stavropolskaya St., 27)

<sup>2</sup> International Institute of Psychosomatic Health (14 Neglinnaya St., Moscow, 107031, page 1a, entrance 7)

<sup>3</sup> Psychiatric Clinical Hospital No. 13 (27 Stavropolskaya St., 109559 Moscow)

<sup>4</sup> Clinical Hospital No. 1 of the UDP of the Russian Federation (121352 Moscow, Starovolynskaya St., 10)

The article presents the results of a comparative study of the therapeutic efficacy and tolerability of gabapentin as an adjuvant in the treatment of depressions occurring with algic symptomomomlex. The study provided reliable data that the inclusion of gabapentin (Gabapentin-SZ) at a dose of 1500 mg/day in a 12-week comprehensive antidepressant therapy with paroxetine (Paroxetine-SZ) (20 mg/day), statistically pro-coveted reduces the severity of symptoms of depression, anxiety, algia and improvement of cognitive functions against the background of a favorable safety profile.

**Keywords:** adjuvant therapy, depression, algic symptom-complex, Gabapentin — SZ, Paroxetine — SZ

По данным исследований до 80 % депрессивных состояний протекают с жалобами на болевой синдром [1–4]. При этом коморбидность хронического болевого синдрома органического генеза с депрессией достигает 90 % [5]. В связи с этим критерии выбора современной антидепресс-

сивной терапии должны включать эффективность в отношении психалгического синдрома.

Несмотря на то, что антидепрессантами первого выбора сегодня считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), далеко не все из них обладают убедитель-

тельным действием в отношении болевого симптомокомплекса или реализуют его в полной мере в хорошо переносимой дозировке [6–10]. В этих клинических ситуациях в качестве альтернативы замены антидепрессанта на другой имеется возможность аугментации [11–12].

Одним из препаратов, ранее зарекомендовавшим себя в комплексном лечении аффективных расстройств (БАР) и обладающим противоалгическим эффектом, является габапентин [13–15].

Химическая структура габапентина аналогична структуре нейромедиатора гамма - аминокислотной кислоты (ГАМК), однако механизм его действия отличается от других активных веществ, взаимодействующих с синапсами ГАМК, таких как вальпроаты, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансаминазы, ингибиторы обратного захвата ГАМК, агонисты ГАМК. В исследованиях *in vitro* с меченым радиоизотопом габапентином в головном мозге крыс были обнаружены новые области связывания препарата с белками, в том числе неокортексе и гиппокампе, что может иметь отношение к анальгетической активности габапентина и его производных [16].

После приема внутрь максимальная концентрация габапентина в плазме крови достигается в течение 2 — 3 часов. Абсолютная биодоступность при приеме капсул дозировки 300 мг составляет приблизительно 60 %.

Габапентин не связывается с белками плазмы крови, и его объем распределения составляет 57,7 л. Габапентин не вызывает индукции неспецифических оксидаз печени, ответственных за метаболизм лекарственных средств.

Выводится препарат в неизменном виде исключительно путем почечной экскреции. Период полувыведения габапентина не зависит от принятой дозы и составляет в среднем от 5 до 7 часов [16–17].

Таким образом, габапентин обладает уникальным механизмом действия и фармакокинетическими свойствами, обуславливающими малые вероятности интеракции с другими лекарственными веществами и хорошую переносимость, что подтверждено в ряде клинических исследований [18–20]. Однако, исследований по применению габапентина в комплексной терапии депрессий, протекающих с/на фоне алгического синдрома, не проводилось.

**Целью** натуралистического сравнительного исследования, проведенного на клинических

базах кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования РУДН им. Патриса Лумумбы, являлось изучение терапевтической эффективности и переносимости назначения габапентина в качестве адъювантного средства при терапии депрессий, протекающих с алгическим симптомокомплексом.

### Материалы и методы

В исследование включались пациенты обоого пола в возрасте старше 18 лет, обратившиеся в связи с депрессией, протекающей с болевым симптомокомплексом, за консультацией в психиатрическую клиническую больницу №13 г. Москвы (или ее филиалы), Клиническую больницу №1 УДП РФ и ООО “Международный институт психосоматического здоровья” (Москва), не получавшие психотропную терапию на протяжении предшествующих 6 мес, и давшие информированное согласие на участие в исследовании.

С целью снижения вероятности наличия и/или влияния на психическое состояние латентной, манифестирующей или декомпенсированной сопутствующей соматической, неврологической и эндокринологической патологии предельный возраст участия в исследовании был ограничен 55 годами.

В исследование **не включались** больные шизофренией (F20), шизоаффективным расстройством (F25, с депрессивным эпизодом с психотическими симптомами (F32.3; F33.3), со смешанным аффективным состоянием (F31.6), с органическими психическими расстройствами (F00-F09), с зависимостью от психоактивных веществ (F10-F19), расстройствами влечений (F50-F59), а также при наличии в статусе суицидальных намерений, суицидального поведения или суицидальных попыток в анамнезе, беременные и кормящие.

Также критериями исключения являлись любые органические заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, кардиомиопатии, острая фаза геморрагического инсульта, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция и др.); любые не сердечно-сосудистые соматические заболевания (особенно печени и почек) в стадии декомпенсации, органная (легочная,



печеночная и почечная) недостаточность, злокачественные новообразования, неврологические заболевания (эпилепсия, нейропатическая боль, паркинсонизм и т.п.).

Из включенных в исследование пациентов были сформированы 2 группы по 30 наблюдений каждая. Базовая антидепрессивная терапия осуществлялась тимолептиком из группы СИОЗС пароксетином (Пароксетин — СЗ, Северная Звезда) в стандартной дозировке 20 мг/сут. В основной группе в качестве дополнительного средства назначался габапентин (Габапентин — СЗ, Северная Звезда) в фиксированной дозе 1500 мг/сут, достигавшейся титрацией с 900 до 1500 мг/сут в течение первых 5 дней. В группе сравнения пациенты получали монотерапию пароксетином. Длительность терапии составляла 3 мес.

Эффективность терапии оценивалась на плановых визитах: Н(неделя)0, Н2, Н4, Н8, Н12 по шкале депрессий Гамильтона (HDRS-21), шкале общего клинического впечатления (CGI) и госпитальному опроснику тревоги и депрессии (HADS).

Достигшими ремиссии (ремиттеры) считались пациенты со снижением показателей по Шкале Гамильтона до 7 баллов и менее 14 баллов по HADS. В качестве респондеров рассматривались больные с более чем 50 % снижением первоначальной суммы баллов.

Для определения динамики выраженности алгического симптомокомплекса использовалась Визуальная аналоговая шкала (ВАШ), для оценки когнитивных нарушений — батарея тестов: беглости речевых ответов, Струпа, ассоциативные ряды.

Безопасность и переносимость терапии оценивались на основании спонтанных жалоб больного и данных клинических и параклинических соматических исследований, включавших регистрацию ЧСС, систолического и диастолического АД в положении сидя, ортостатическую пробу, клинический и биохимический анализы крови, стандартную 12-канальную ЭКГ в покое.

Дополнительно оценивалась приверженность терапии по показателю соблюдения режима и дозировки назначенного препарата.

Полученный материал обрабатывался с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США). Достоверность различий рассчитывалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова.

### Результаты исследования

В исследование были включены 60 пациентов (по 30 в основную и контрольную группы). Средний возраст больных в основной группе составил  $37,5 \pm 2,8$  лет, в контрольной —  $38,1 \pm 1,9$  лет. Средняя длительность актуального депрессивного эпизода —  $7,4 \pm 0,8$  мес и  $7,3 \pm 0,7$  мес соответственно.

Основные социо-демографические характеристики пациентов двух групп представлены в табл. 1.

Сопоставимые социо-демографические (пол, средний возраст) характеристики пациентов обеих групп (табл. 1) позволяют рассчитывать на валидность полученных результатов.

Таблица 1

### Социо-демографические характеристики пациентов двух групп (n = 60)

| Параметр                | Характеристика      | Группа   |      |           |      |
|-------------------------|---------------------|----------|------|-----------|------|
|                         |                     | Основная |      | Сравнения |      |
|                         |                     | Абс.     | %    | Абс.      | %    |
| Пол                     | Мужчины             | 11       | 36,7 | 12        | 40   |
|                         | Женщины             | 19       | 63,3 | 18        | 60   |
| Возраст                 | Менее 30 лет        | 10       | 33,3 | 8         | 26,7 |
|                         | От 30 до 39 лет     | 16       | 53,3 | 15        | 50   |
|                         | От 40 до 49 лет     | 3        | 10   | 5         | 16,7 |
|                         | От 50 до 55 лет     | 1        | 3,3  | 2         | 6,6  |
| Образование             | Среднее             | 1        | 3,3  | 0         | 0    |
|                         | Среднее специальное | 2        | 6,6  | 3         | 10   |
|                         | Неполное высшее     | 2        | 6,6  | 1         | 3,3  |
|                         | Высшее              | 25       | 83,3 | 26        | 86,7 |
| Семейный статус         | В браке             | 22       | 73,3 | 21        | 70   |
|                         | В разводе           | 5        | 16,7 | 5         | 16,7 |
|                         | Одинок/а            | 2        | 6,6  | 3         | 10   |
|                         | Вдов/а              | 1        | 3,3  | 1         | 3,3  |
| Профессиональный статус | Работает            | 22       | 73,3 | 24        | 80   |
|                         | Домохозяйка         | 7        | 23,3 | 5         | 16,7 |
|                         | На пенсии           | 1        | 3,3  | 1         | 3,3  |
|                         | Инвалид             | 0        | 0    | 0         | 0    |

Распределение больных в обеих группах по виду аффективной патологии согласно рубрикам МКБ-10 приведено в табл. 2.

Таблица 2

### Депрессивные расстройства в выборке (n = 60)

| Рубрика МКБ-10, шифр   | Основная группа (n = 30) |            | Контрольная группа (n = 30) |            |
|--|--------------------------|------------|-----------------------------|------------|
|  | Количество больных       |            |                             |            |
|  | Абс.                     | %          | Абс.                        | %          |
| Депрессивный эпизод легкой или средней степени тяжести с соматическими симптомами (F32.01, F32.11)                                 | 19                       | 63,3       | 21                          | 70         |
| Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии с соматическими симптомами (F31.31)             | 2                        | 6,6        | 1                           | 3,3        |
| Рекуррентное депрессивное расстройство, депрессивный эпизод легкой или средней степени с соматическими симптомами (F33.01, F33.11) | 6                        | 20,2       | 5                           | 16,8       |
| Циклотимия (F34.0)   | 2                        | 6,6        | 2                           | 6,6        |
| Дистимия (F34.1)   | 1                        | 3,3        | 1                           | 3,3        |
| <b>Всего:</b>  | <b>30</b>                | <b>100</b> | <b>30</b>                   | <b>100</b> |

Среди пациентов с депрессивными эпизодами аффективные расстройства реализовались по механизму психогении (нозогенная реакция — 8 набл., в основной и 7 — в контрольной группе соответственно: конфликтные ситуации на работе — по 7 набл., в семье — 4 набл., и 3 набл. соответственно, финансовые потери — 4 набл., утрата близкого — по 1 набл.) в рамках патохарактерологической динамики личности.

Важно отметить, что соотношение аффективной и алгической симптоматики у пациентов носило гетерогенный характер в каждой группе. Так, в основной группе депрессии с первичными или присоединившимися психалгиями диагностированы у 21 (70 %) пациентов; депрессии, осложнившие синдром хронической боли —

у 9 (30 %) пациентов. В контрольной группе — 22 (73,3 %) и 8 (26,7 %) пациентов соответственно.

Помимо этого, в клинической картине депрессий помимо синдрома хронической боли отмечалась тревожно-ипохондрическая симптоматика (25 набл. в основной и 23 набл. — в контрольной группе). У остальных пациентов диагностирован астено-апатический (5 набл., и 7 набл., соответственно) симптомокомплекс.

Редукция депрессивной симптоматики по шкале для оценки депрессии Гамильтона (HDRS) в обеих группах достигала статистически значимых значений — к концу второй недели терапии (визит 3) ( $p < 0,001$ ) и в дальнейшем становилась более выраженной с непрерывным улучшением показателей вплоть до Д42. Однако, начиная с четвертой недели лечения, положительная динамика состояния больных, принимающих наряду с антидепрессантом габапентин, статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превосходила таковую в контрольной группе (рис. 1.).

Аналогичная динамика отмечена при анализе изменений величины среднего балла по подшкалам депрессии и тревоги шкалы HADS. К моменту завершения исследования отмечено уменьшение выраженности депрессии на 63 % ( $p < 0,001$ ), тревоги — на 70,2 % ( $p < 0,001$ ) от исходного в основной группе и на 48,2 % и 46,7 % соответственно в контрольной ( $p < 0,001$ , рис. 2). Таким образом, по установленным в исследовании критериям именно в основной группе отмечено достижение устойчивого респонса.

По ВАШ статистически достоверно более выраженная положительная динамика состояния также выявлена в основной группе ( $p < 0,001$ , рис. 3.).

Необычной находкой в ходе исследования стало положительное влияние адьювантной терапии габапентином на показатели нарушенных при депрессии когнитивных функций у пациентов. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о достоверно более выраженном положительном эффекте терапии в основной группе ( $p < 0,001$ , рис. 4 — 5).

Согласно шкале CGI-S в основной группе статистически значимое уменьшение выраженности психопатологических расстройств фиксируется на 2-ой неделе, в то время как

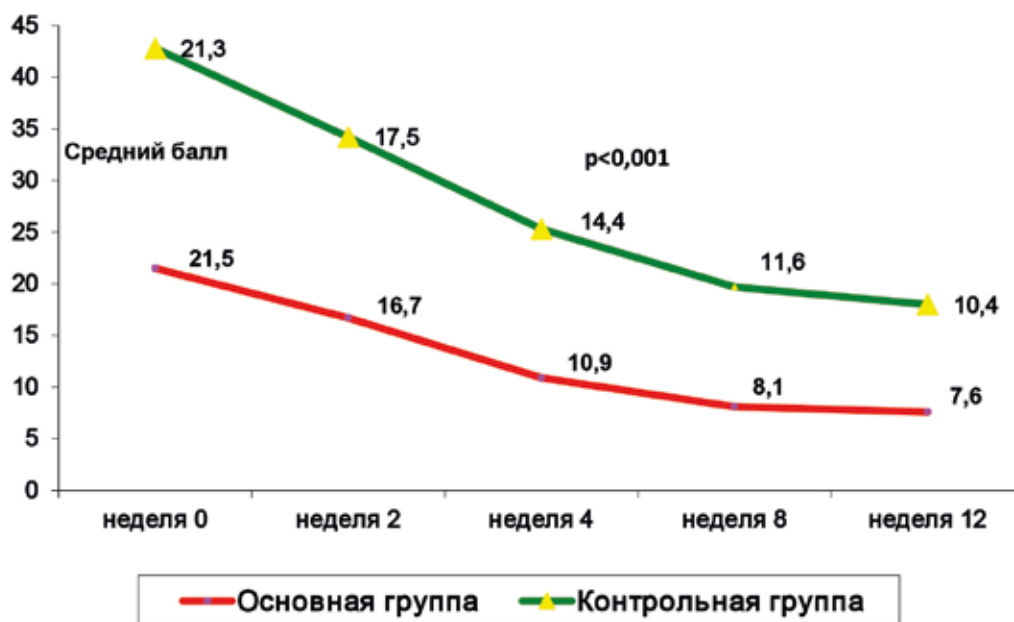


Рисунок 1. Динамика средних суммарных баллов шкалы депрессии HDRS в течение 12 недель терапии в основной ( $n = 30$ ) и контрольной ( $n = 30$ ) выборках

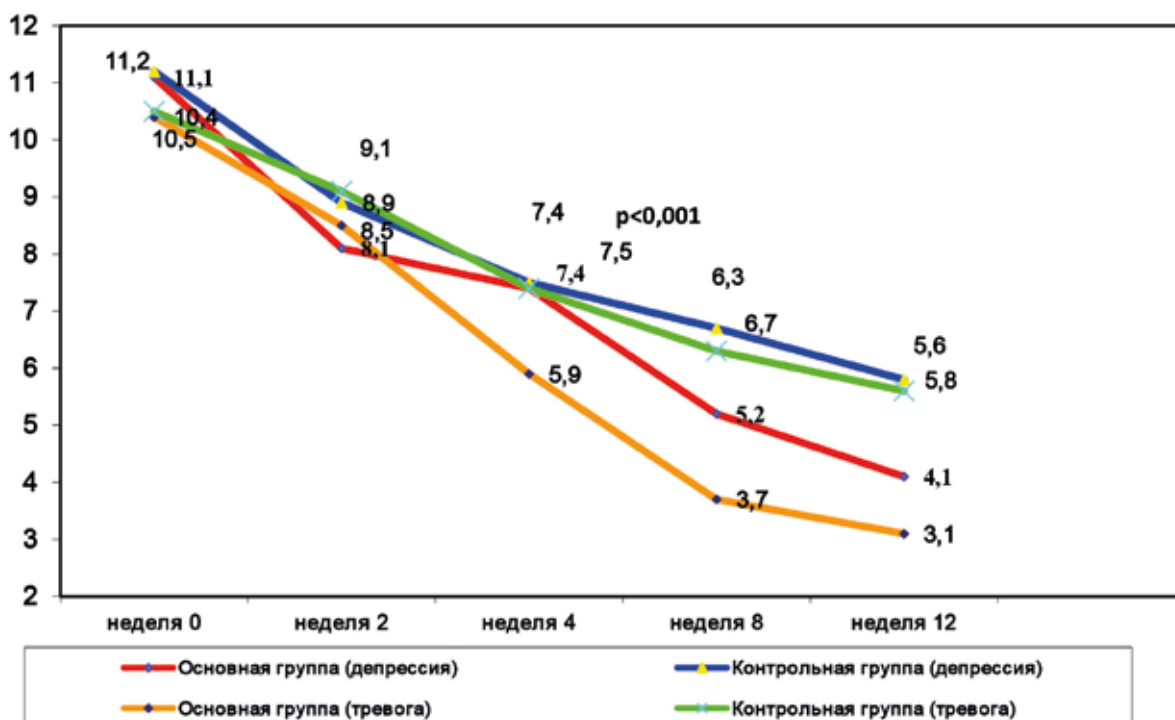


Рисунок 2. Динамика среднего балла по подшкалам депрессии и тревоги HADS в основной ( $n = 30$ ) и контрольной ( $n = 30$ ) группе

в контрольной группе — на 4-й неделе терапии. В целом, к окончанию терапии показатель уменьшения тяжести состояния больных в основной группе достоверно превосходит таковой в контрольной (– 14,6 % vs — 8,9 %,  $p < 0,05$ ) (рис. 6.).

Количество больных в тяжелом состоянии в основной группе к окончанию исследования снижается достоверно более значимо, чем в контрольной группе (– 94,6 % vs — 61,3 %,  $p < 0,001$ ).

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей. Связанных с препаратами неже-

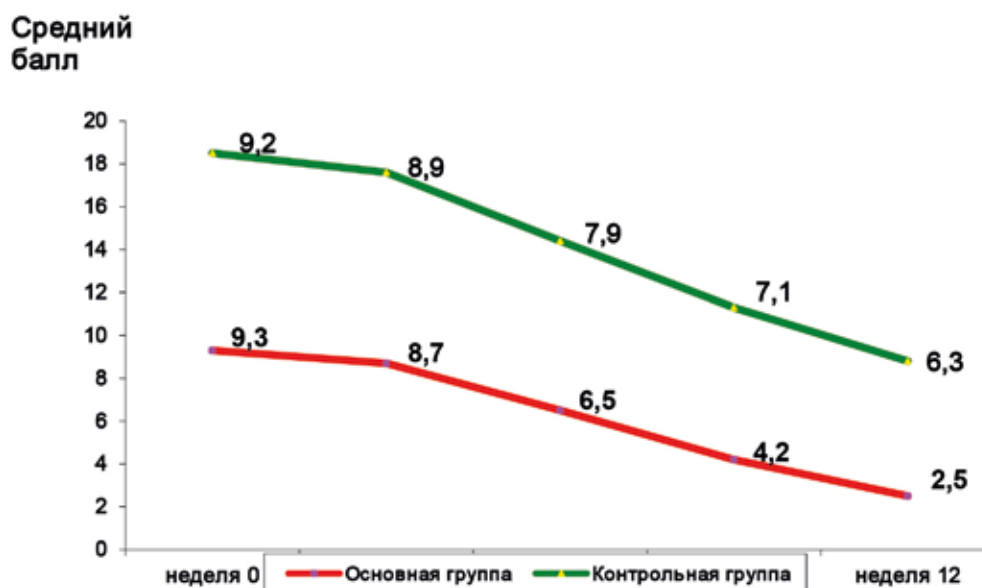


Рисунок 3. Динамика выраженности алгического синдрома по ВАШ группе

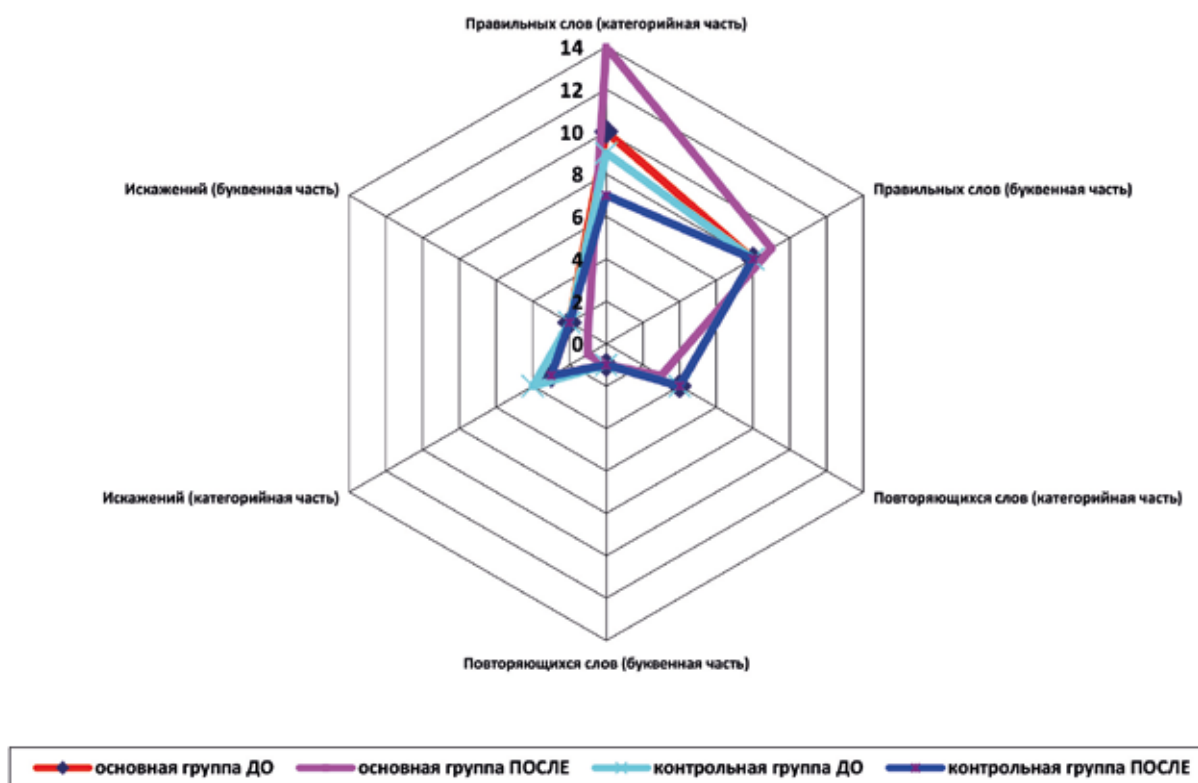


Рисунок 4. Динамика показателей теста беглости речевых ответов

лательных явлений (НЯ), послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, не отмечалось. Все НЯ носили транзиторный и/или дозозависимый характер. Отмена терапии в результате завершения участия в исследовании (12 и 14 набл.) ни в одном случае

не сопровождалась развитием признаков синдрома отмены (физический дискомфорт, головные и мышечные боли, раздражительность, нарушения сна, усиление тревоги). В тоже время спектр НЯ в группах отличался (табл. 3).



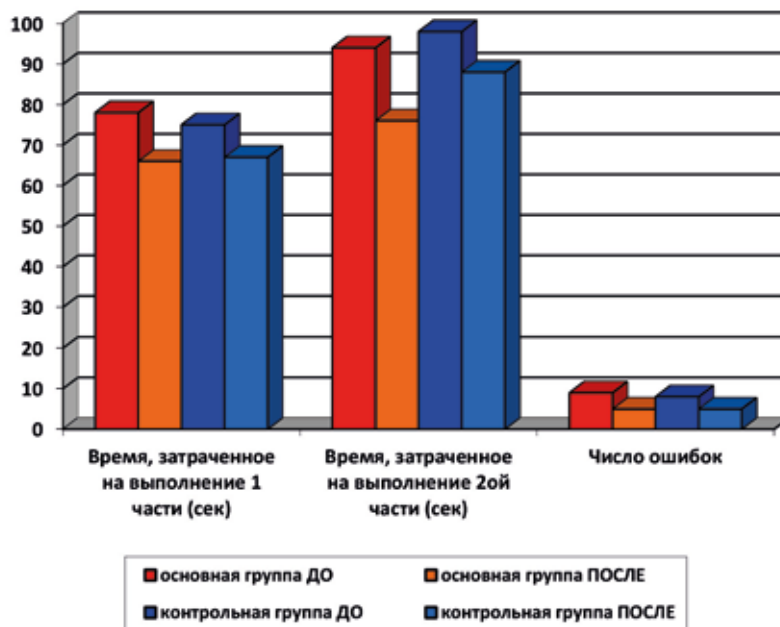


Рисунок 5. Динамика показателей теста Струпа

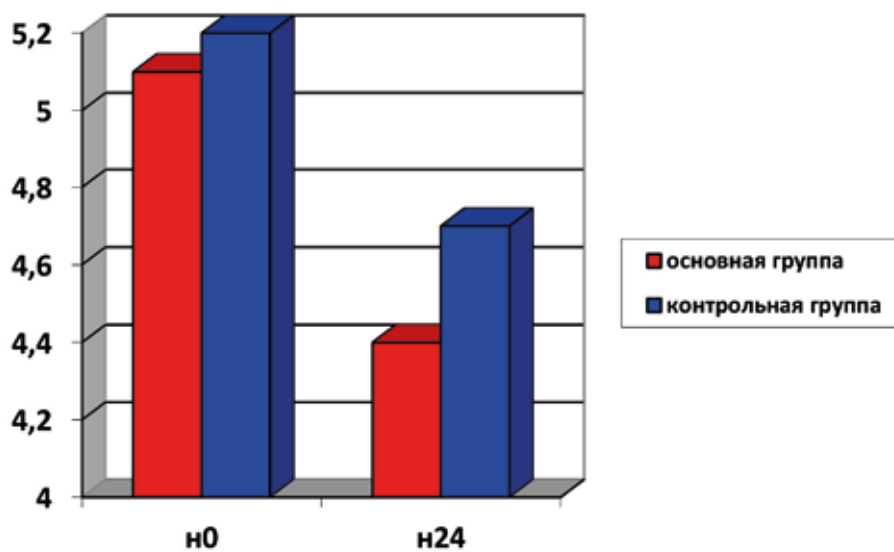


Рисунок 6. Динамика тяжести состояния пациентов по CGI

Таблица 3

Переносимость терапии

|                     | Основная группа (%) | Группа сравнения (%) | p         |
|---------------------|---------------------|----------------------|-----------|
| Доля пациентов с НЯ | 23,3                | 26,7                 | Н.д.*     |
| Диспепсия           | 13,3                | 10,0                 | p < 0,05  |
| Головная боль       | 0                   | 3,3                  | Н.д.      |
| Головокружение      | 10,0                | 0                    | p < 0,001 |
| Усиление тревоги    | 3,3                 | 6,7                  | Н.д.      |
| Тахикардия          | 3,3                 | 0                    | Н.д.      |

\*Н.д. — не достоверно

Исходя из данных, представленных в табл. 3, можно отметить, что дополнительный прием габапентина достоверно не повышал вероятность возникновения НЯ.

### Заключение

В ходе проведенного натуралистического сравнительного исследования получены достоверные данные о том, что включение габапентина (Габапентин-СЗ, Северная Звезда) в дозе 1500 мг/сут в 12-недельную комплексную антидепрессивную терапию пароксетином (Пароксетин-СЗ, Северная Звезда)

(20 мг/сут), статистически достоверно способствует уменьшению тяжести симптомов депрессии, тревоги, алгии и улучшению когнитивных функций.

Повышение эффективности и переносимости антидепрессивной терапии в перспективе позволит достичь достоверно более значимого улучшения качества жизни больных.

Таким образом, габапентин (Габапентин-СЗ, Северная Звезда) может быть рекомендован в качестве адъювантного средства при терапии депрессий с алгическим симптомокомплексом.

### Литература

1. Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med.* 2004 Aug;19(8):813-8.
2. Медведев В.Э., Фролова В.И., Котова О.В. Терапия кардионевроза современными антидепрессантами в общей медицинской сети. *Медицинский алфавит.* 2021;(25):26-32.
3. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Терапия невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью препаратом Пантогам актив. *Российский психиатрический журнал.* 2011;1:55-61.
4. Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И. Психофармакотерапия и психотерапия патологических телесных ощущений в челюстно-лицевой области. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2021; №3; с.44-55.
5. Borsook D. A future without chronic pain: neuroscience and clinical research. *Cerebrum.* 2012 May;2012:7. Epub 2012 Jun 27.
6. Stahl S.M. Serotonin antagonism and reuptake inhibition; pharmacology and physiology of CNS serotonin housekeeping. *Int J Neuropsychopharmacology.* 2004;7(Suppl.1): 117.
7. Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2018;118(11): 109-117.
8. Медведев В.Э. Терапия психических расстройств генеративного цикла у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(2):84-90.
9. Медведев В.Э., Кардашян Р.А., Фролова В.И., Бурно А.М., Некрасова С.В., Салынец И.В. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.* 2020; 2; с.48-56.
10. Медведев В.Э. Проблемы терапии расстройств тревожно-депрессивного континуума. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2014;4:58-60.
11. Медведев В.Э. Дифференцированный подход к терапии депрессий. *Психическое здоровье.* 2015;3:45-53.
12. Медведев В.Э., Тер-Исраелян А.Ю., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Бурно А.М., Некрасова С.В., Салынец И.В., Зуйкова Н.Л. Оптимизация терапии психических расстройств с мультисиндромальной клинической картиной. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2020; 1; с.23-27.
13. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020 May 15;269:154-184.
14. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice ASC, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD007938.
15. Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM, Harrison PJ, Cipriani A. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry.* 2022 Mar;27(3):1339-1349..
16. Инструкция по применению Габапентин-сз 300мг 50 шт. капсулы [https://www.asna.ru/cards/gabapentin-sz\\_300mg\\_n50\\_kaps\\_severnaya\\_zvezda.html?utm\\_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F](https://www.asna.ru/cards/gabapentin-sz_300mg_n50_kaps_severnaya_zvezda.html?utm_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F)
17. Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, Sharp DJ, Fazel S. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *BMJ.* 2019 Jun 12;365:l2147.
18. Gabapentine et pr gabaline dans les douleurs neurog nes. *Rev Prescrire* 2023; 43 (472) : 131-133.
19. Картапольцева Н.В., Русанова Д.В., Лахман О.Л. Эффективность габапентина в лечении профессиональной полиневропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(1):88-90.
20. Николаева Н.С., Фролов А.А., Данилов А.Б. Эффективность терапии хронической отраженной соматической боли в спине препаратом Катэна (габапентин). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2013; 04: с.60-64.

# ЛЕЧЕНИЕ РАЗНЫХ ВИДОВ

# БОЛИ

**10**

**9**

**8**

**7**

**6**

**5**

**4**

**3**

**2**

**1**

**0**

**Нейропатическая боль**

**Ипидакрин-С3**  
Индолрин  
Таблетки  
100 таблеток по 20 мг

**Ипидакрин-С3**  
Индолрин  
Таблетки  
50 таблеток по 20 мг

**Габалентин-С3**  
Габалентин  
300 мг  
100 капсул

**20 мг №50, №100**      **300 мг №50, №100**

**Боль в суставах при остеоартрозе  
Противовоспалительное действие**

**Диацереин-С3**  
Диацереин  
30 капсул по 50 мг

**Диацереин-С3**  
Диацереин  
60 капсул по 50 мг

**50 мг №30, №60**

**Купирование приступов мигрени**

**ЗОЛМИТРИПА**  
Золмитрипан  
4 таблетки по 2,5 мг

**ЗОЛМИТРИПАН-С3**  
Золмитрипан  
10 таблеток по 2,5 мг

**2,5 мг №4, №10**

**Для лечения подагры**

**Фебуксостат-С3**  
Фебуксостат  
30 таблеток по 80 мг

**80 мг №30**

**Устраняет стойкий болезненный мышечный спазм**

**Толперизон-С3**  
Толперизон  
30 таблеток по 150 мг

**150 мг №30**

**Боль при воспалительных заболеваниях суставов**

**Эторикоксиб-С3**  
Эторикоксиб  
7 таблеток по 60 мг

**Эторикоксиб-С3**  
Эторикоксиб  
7 таблеток по 90 мг

**Эторикоксиб-С3**  
Эторикоксиб  
7 таблеток по 120 мг

**60 мг №14**  
**90 мг №7, №28**  
**120 мг №7**

Северная  
**ЗВЕЗДА**  
Нам доверяют!

ОТПУСКАЮТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



# Применение методов арт-терапии в комбинированном лечении пациентов с психическими заболеваниями (клинический случай)

И.И. Юдина<sup>1</sup>, врач-психотерапевт, медицинский психолог;  
Ю.В. Ушаков<sup>1</sup>, д-р мед. наук, врач-психиатр;  
Э.Э. Даниелян<sup>1</sup>, врач-психиатр;  
О.О. Ионова<sup>2</sup>, студент III курса филологического факультета (психология)

<sup>1</sup> Филиал ГБУЗ ПКБ N 1 им. Н.А. Алексеева ПНД N 13, (117209, г. Москва, ул. Зюзинская, д. 1).

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

В статье рассматривается использование методов арт-терапии в комбинированном лечении пациента с психическим заболеванием. На фоне лечения налажился процесс коммуникации с социумом, повысились адаптационные способности к повседневной жизни и уровень мотивации к продуктивной деятельности.

**Ключевые слова:** психическое заболевание, арт-терапия, комбинированное лечение

## Application of art-therapy methods in the combined treatment of patients with mental illnesses (clinical case)

I.I. Yudina<sup>1</sup>, psychotherapist, medical psychologist  
Yu.V. Ushakov<sup>1</sup>, Doctor of Medical Sciences, psychiatrist  
E.E. Danielyan<sup>1</sup>, psychiatrist  
O.O. Ionova<sup>2</sup>, third-year student of the Faculty of Philology (Psychology)

<sup>1</sup> Filial GUZ PKB N 1 named after N.A. Alekseeva PND N 13 (117209, Moscow, Zyuzinskaya str., 1).

<sup>2</sup> FGAOU VO Peoples' Friendship University of Russia (117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6).

The article discusses the use of art-therapy methods in the combined treatment of a patient with a mental illness. Against the background of treatment, the process of communication with society has improved, adaptation abilities for everyday life and the level of motivation for productive activities have increased.

**Keywords:** mental illness, art-therapy, combined treatment

Ниже приводится случай пациента С. 1981 г.р., первично проходившего лечение в дневном стационаре ПНД № 21 г. Москвы в ноябре 2002 года. Пациент родился в полной семье, единственный ребенок, родители развелись, когда пациенту было 11 лет, воспитывался матерью. Раннее развитие, без особенностей. В школу пошел с 7 лет, в процессе обучения ему лучше давались гуманитарные предметы. После 9 класса, поступил в художественное училище, не окончил его, т.к. был призван в ряды ВС РФ (в последствии, он утверждал, что не умеет рисовать). Друзей было мало. Свободное время

предпочитал проводить дома, много рисовал, испытывал при этом чувство радости. Со слов пациента во время прохождения службы в армии, сослуживцы постоянно издевались и унижали его. После демобилизации из ВС РФ, в ноябре 2002 года обратился к участковому психиатру в ПНД №21 г. Москвы с жалобами на ненависть к себе, апатию, невозможность выходить на улицу, отсутствие эмоций, «мир вокруг перестал существовать», зрительный контакт не поддерживал. Пациент проходил лечение в дневном стационаре с ноября 2002 года по январь 2003 года, где ему был выставлен



диагноз: Острое полиморфное расстройство с симптомами шизофрении с ассоциированным стрессом (F 23. 06). В начале лечения пациент посещал ПНД в сопровождении матери (больше никуда не выходил). Лечение включало в себя комбинацию фармакотерапии (трифтазин 5 мг 2 раза в сутки, тригексифенидил 2 мг 2 раза в сутки, хлорпротиксен 50 мг на ночь) и психосоциальных коррекционных мероприятий: применялись психотерапевтические методы, когнитивно-поведенческая терапия, семейная терапия, социальная адаптация, реабилитация и арт-терапия. Сессии проходили 3 раза в неделю.

Комбинированное лечение привело к явному улучшению состоянию пациента, что наглядно отразилось, как в клиническом улучшении, так и в динамике психологического состояния.

Первые сессии с пациентом С. были очень важным моментом при лечении негативных установок, поскольку для него задача была найти возможное быстрое решение своей проблемы, т. к. пациент потерял веру в то, что возможно изменить своё болезненное состояние. Поэтому было решено как можно раньше начать использовать сфокусированные терапевтические методы, быстро задействуя индивида в проект изменения. Во время первой сессии, внимательно выслушав описание проблемы и придя к соглашению о целях терапии, — используя в этой фазе для установления функционального терапевтического сотрудничества технику «копирования», — психолог перешла к реструктурированию системы межличностных отношений, в которой живет пациент. С первых сессий в числе множества методов использовалась терапия отвлекающими впечатлениями, терапия занятостью (с целью обучения пациента и отвлечения его от переживаний, связанных с болезнью), арт-терапия — как особая форма психотерапии посредством визуального, пластического искусства (акцент на творческую деятельность, гармонизацию и общее оздоровление личности и на взаимодействие между психологом и пациентом с лечебными целями).

Показаниями для проведения арт-терапевтической работы явились:

1. Негативная «Я-концепция» пациента, дисгармоничная, искажённая самооценка и его низкая степень самопринятия.
2. Повышенная тревожность, страхи, признаки самоагрессии.
3. Переживания эмоционального отвержения, чувство одиночества, стрессовые состояния, депрессия.

«Занимаясь визуальным искусством, люди реализуют свою способность к оригинальному действию и творчеству» (С. Скейфи).

Вместе с тем, в работе с сознанием и под-сознанием личности необходимо соблюдать особую осторожность, быть по-настоящему честным и чувствительным (Ф. С. Сомер, С. Хоган).

Взаимодействие с другими людьми, оказание им психологической помощи и поддержки требуют от специалиста понимания самого себя, своего внутреннего мира, собственных мотивов, потребностей, противоречий, осознания зоны эмоциональных проблем и позитивных сторон своей личности. «Если я не слышу, что происходит во мне., тогда и приходит неудача» (К. Роджерс).

В результате проекции при работе с изобразительным материалом, субъективный опыт человека становится доступным для восприятия и осознания. Зигмунд Фрейд рассматривал названное понятие как неосознанный перенос на других лиц или внешние предметы тех переживаний и свойств, носителем которых является сам субъект, по какой-либо причине неспособный принять в себе эти переживания и свойства. Арт-терапия дает человеку возможность одновременно выступать в качестве «свидетеля» и «непосредственного участника» изобразительного процесса, проводить рефлексию своего травматического опыта, «переводя» информацию о нем с эмоционального на когнитивный уровень (Р. Гудман).

**Первая серия рисунков (рис. 1, 2).** По утверждению Д. Джонсона, *из-за диссоциации травмирующих воспоминаний у пострадавшего нарушается способность к словесному выражению чувств, в силу мощной психологической защиты и особенностей нервных процессов, связанных с впечатлениями от драматических событий.* При этом, отмечает автор, образы запечатлеваются как «вспышки», передающие, словно фотография, все мельчайшие подробности. Именно потому они могут быть воспроизведены лишь посредством визуального канала коммуникации, т. е. изобразительные средства предоставляют уникальную возможность для отражения, осознания и переработки травматических воспоминаний.

Во время сессии пациент изображает свои чувства: начало сессии (рис. 1) — чувства подавленности и унижения, испытываемые в армии — на рисунке можно увидеть много грязных, холодных оттенков, хаотичные линии, словно символы непонимания и хаоса.



Рис. 1. Первая серия рисунков.  
Начало сессии

В завершении сессии пациент рисует дачный домик, огороженный забором, деревья. Однако все это еще изображено без четких очертаний и расплывчато.

**Вторая серия рисунков (рис. 3–5).** В процессе рисования пациенту удается наблюдать драматические события как бы со стороны, отвлеченно. Для этого использовались техники графического моделирования ситуаций, рассказы в картинках, ретроспективный обзор работ, сочинение историй и другие.

Рисунки содержат описание ощущений пациента: признаки агрессии и сомнения, однако начинает формироваться некий стержень. С этого периода состояние пациента стабилизируется.

**Третья серия рисунков.** С точки зрения К. Тисдейл, «задача арт-терапевтической работы — побудить пациента к изучению внутренних ощущений, посредством того опыта, который ранее не был им осознан и «вскрывать» логику и доводы, тех или иных, ранее неосознаваемых, поступков. Чем более понятным человек станет для себя самого, чем лучше постигнет эффекты воздействия собственной личности на окружающих, тем более он будет способен к осмыслению возможных отклонений в своем поведении».

В ходе 3 этапа пациент изображает на рисунке деревенские просторы: поля, заборы, деревья в цвете, со значительными очертаниями (рис. 6).



Рис. 2. Первая серия рисунков. Завершение сессии



Рис. 3. Вторая серия рисунков.  
Начало сессии



Рис. 4. Вторая серия рисунков.  
Середина сессии

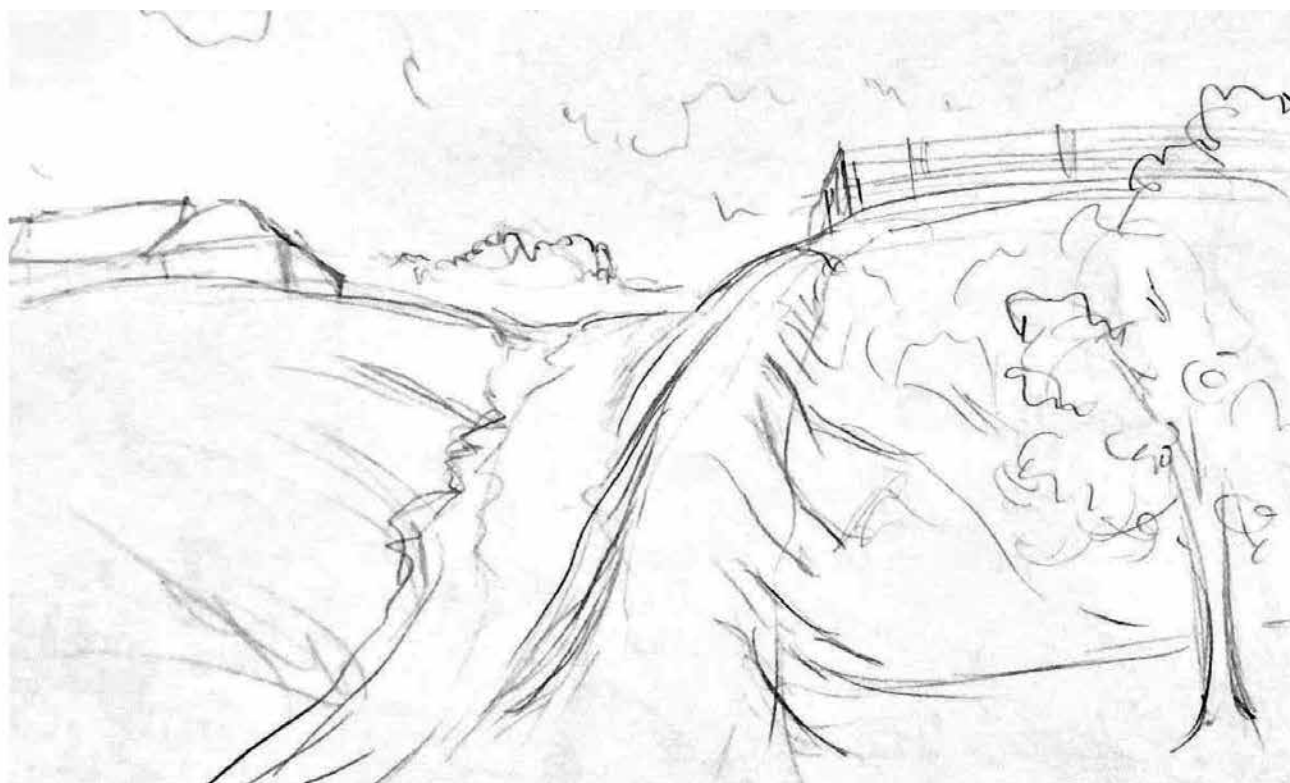


Рис. 5. Вторая серия рисунков. Завершение сессии





Рис. 6. Третья серия рисунков

#### Четвертая серия рисунков (рис. 7, 8).

В ходе последующих сессий можно заметить на рисунках появление ярких красок, уверенные штрихи и четкие очертания объектов. Серия рисунков завершается изображением зимнего вечера, со слов пациента, отражающее внутреннее спокойствие пациента, — горящий свет в домиках, дети везущие санки — спокойствие и умиротворение.

В спонтанном рисунке бессознательное, скрываемое «внутренней цензурой», не только проявляется, но и осознается. Узнавая что-то новое о себе, субъект развивается интеллектуально и эмоционально. Побочный продукт арт-терапии, по словам К. Рудестама, — чувство удовлетворения, которое возникает в результате выявления скрытых талантов и их развития. Искусство приносит радость.

#### Заключение

Самую большую помощь, как тонко подметила Н. Роджерс, мы оказываем человеку тогда, когда искренне «вслушиваемся» и проявляем уважение к его способности найти свой собственный ответ.

Результатом контакта участника арт-терапии (пациента) с изобразительными средствами и материалами в процессе «спонтанной твор-



Рис. 7. Четвертая серия рисунков





Рис. 8. Четвертая серия рисунков

ческой деятельности» являются различные способы самовыражения, проявления бессознательного, символические образы, отражённые в изобразительном продукте. Это не только рисунки, живопись, но и композиции из различных природных и поделочных материалов.

«Когда мы используем различные виды искусства для самооздоровления или в терапевтических целях, то не беспокоимся относительно красоты произведений, грамматической или стилистической правильности текста или гармоничности звучания песни. Мы используем искусство в целях высвобождения, выражения, облегчения. Мы можем также получить интуитивное откровение, инсайт, если обратимся к символическим или метафорическим смыслом, содержащимся в собственных произведениях...» (Н. Роджерс).

Результаты, полученные в ходе индивидуальной психокоррекции с использованием арт-терапии:

1. Создание положительного эмоционального настроения.

2. Налаживание процесса коммуникации с социумом.

3. Возможность обратиться к тем реальным проблемам или фантазиям, которые по каким-либо причинам затруднительно было обсуждать вербально.

4. Арт-терапевтическая работа дала возможность на символическом уровне экспериментировать с самыми разными чувствами, исследовать и выражать их в социально приемлемой форме. «Работа над рисунками, картинами, скульптурами — безопасный способ разрядки разрушительных и саморазрушительных тенденций» (К. Рудестам). Позволила проработать мысли и эмоции, которые пациент привык подавлять.

5. Отмечается повышение адаптационных способностей пациента к повседневной жизни. Снижился уровень утомления, тревожности, а так же, негативные эмоциональные состояния и их проявления.

6. Занятия арт-терапией помогли пациенту осознать личностные ресурсы, качества и ценности, которые способствовали повышению самооценки и уверенности в своих силах и действиях.

7. Повысился уровень мотивации к продуктивной деятельности (стал самостоятельно передвигаться по городу и посещать культурные мероприятия, принял решение поступать на обучение в МГАХИ им. В.И. Сурикова). Пациент сознательно использует изобразительную деятельность для эффективного эмоционального реагирования.

8. Повысилась познавательная и речевая активность. Заметно активизировались коммуникативные навыки.

#### Используемая литература

1. Копыгин А.М. Системная арт-терапия. СПб.: Питер, 2001.
2. Лебедева Л.Д. Практика арт-терапии: подходы, диагностика, система занятий. — СПб.: Речь, 2003. — 256 с. Серия — психологический практикум. ISBN5-92G8-0163-X
3. Свистовская Е. Арт-терапевтические шкалы формальных элементов: пилотажное интеркультуральное исследование. // Исцеляющее искусство. Журнал арт-терапии, № 2, 2000. С. 54-78.
4. Ekrenzweig A. The Psychoanalysis of Artistic Vision and hearing. London: Routledge, 1953.
5. Kramer E. Childhood and Art Therapy. Notes on Theory and Application. NewYork: Schocken Books, 1979.

## Представления о причинности психических заболеваний у лиц с наличием и отсутствием психического заболевания

**Н.Д. Семенова<sup>1,2</sup>**, канд. психол. наук, ведущий научный сотрудник; доцент кафедры клинической психологии Института клинической психологии и социальной работы;

**С.А. Годунова<sup>2</sup>**, студент Института клинической психологии и социальной работы.

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава РФ (107076, г. Москва, ул. Потешная, д.3, к. 10).

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава РФ (117997, РФ, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1).

В данной работе освещаются представления о причинности психических заболеваний у лиц с наличием и отсутствием психического заболевания. Биомедицинская модель психического заболевания (психическое заболевание как заболевание мозга) признается единственно верной и эффективной в плане снижения стигматизации больных. В нашем разведочном исследовании тридцать пациентов стационара психиатрической больницы, а также лица без психического заболевания, были опрошены на предмет восприятия ими природы и причин психических заболеваний. Пациенты, страдающие шизофренией, придавали большое значение магическим, фаталистическим и социальным причинам возникновения психических заболеваний, а биомедицинская модель не доминировала их сознании. Объяснительные модели пациентов весьма важны и должны быть приняты во внимание как ресурс преодоления самостигматизации психически больных.

**Ключевые слова:** субъективные оценки, атрибуции, психическое заболевание, стигматизация.

## Ideas about the causality of mental illness in persons with and without mental illness

**N.D. Semenova<sup>1,2</sup>**, Candidate of Psychological Sciences, Lead Researcher; Associate Professor of the Department of Clinical Psychology of the Faculty of Clinical Psychology and Social Work;

**S.A. Godunova<sup>2</sup>**, student of the Institute of Clinical Psychology and Social Work.

<sup>1</sup> Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky of the Ministry of Health of the Russian Federation (107076, RF, Moscow, Poteshnaya str., 3, room 10).

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 Ostrovityanova str., Moscow, RF, 117997).

This paper highlights ideas about the causality of mental illness in individuals with and without a mental illness. The biomedical model of mental illness (mental illness as a disease of the brain) is recognized as the only true and effective one in reducing patients' stigmatization. In our exploratory study, thirty inpatients in a psychiatric hospital and individuals without mental illness were asked about their perceptions of the nature and causes of mental illness. Patients who have schizophrenia attached great importance to the magical, fatalistic, and social causes of mental illness, and the biomedical model did not dominate their minds. Explanatory models of patients are essential and should be considered as a resource for overcoming the self-stigmatization of the mentally ill.

**Keywords:** subjective accounts, attributions, mental illness, stigmatization

### Введение

Представления людей о здоровье и болезни меняются по мере развития медицинской науки в связи с широким распространением информации о болезнях и их лечении, а также в связи с большей осведомленностью населения за счет обращения к различным интернет-ресурсам.

Успешность оказания медицинской помощи во многом зависит от этих представлений людей, настоящих и потенциальных пациентов, клиентов медицинских учреждений и служб. Исследователи изучают разные грани данной проблемы, например, общие представления о критериях здоровья тех или иных слоев насе-

ления, и в качестве выборки часто выступают студенты [1, 3], представления о здоровье и болезнях пациентов различных клинических групп (в частности, лиц с зависимостью от психоактивных веществ [2]) и т.п. Особый интерес в этой связи, а также в связи с противостоянием стигматизации, представляют мнения и суждения людей о психическом здоровье, психических болезнях и психически больных. Изучаются обыденные представления о психически больных в среде здоровых лиц и лиц с психическими заболеваниями [1, 9]. Исследователи задаются вопросом, всегда ли биомедицинская модель психических заболеваний (как оптимальная парадигма современных биомедицинских исследований [5] и как руководящий принцип деятельности многих практических врачей) доминирует в сознании людей и, особенно, лиц с психическими заболеваниями. Все это определяет актуальность дальнейшего изучения этой проблемы.

**Целью** данного разведочного пилотного исследования было определение того, как понимают причинность психических заболеваний лица без психических заболеваний, а также пациенты с психиатрическим диагнозом (в данной работе это были пациенты с диагнозом шизофрения, шизотипическое и шизоаффективное расстройство). Одной из задач исследования было выявить, определяют ли люди с диагнозом психического заболевания свое состояние как биологически обусловленное, либо определяют его как вызванное социальными, психологическими или иными факторами.

Выборку составили 30 пациентов в возрасте от 18 до 44 лет, проходивших лечение в ГБУЗ ПКБ № 4 ДЗМ, давших добровольное согласие на участие в исследовании, и на момент исследования находившихся в стабилизированном состоянии. Наличие у некоторых из них негрубой подострой или резидуальной симптоматики существенно образом не влияло на их поведение и позволяло участвовать в исследовании. Группу сравнения составили лица без психического заболевания; в нее вошли студенты и сотрудники ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России соответствующей возрастной категории.

Методический арсенал исследования включал **Авторскую анкету «Понимание причин возникновения психических заболеваний»** (Приложение 1). Анкета состоит из 11 пунктов, позволяющих оценить степень осведомленно-

сти респондентов о психических заболеваниях и их причинах, об источниках знаний о психических заболеваниях.

Для выявления ведущих, по мнению респондентов, причин развития психических заболеваний использовался **Опросник понимания причин возникновения психических заболеваний** (Приложение 2). Опросник представляет собой модифицированную версию аналога — Личностные причинные атрибуции в связи с болезнью (Beutel, Späte 1992 — Цит. по [10]), широко используемого в работах немецких коллег (с привлечением русскоязычной выборки) [10], а также дополнительно апробированного в работе Чинчаркиной В.О. [8]. Опросник состоит из 34 пунктов, позволяющих определить, во-первых, основные, по мнению респондентов, причины возникновения психических заболеваний и, во-вторых, факторы, выделяемые респондентом как способствующие лечению психических расстройств и восстановлению.

В исследовании также ставилась дополнительная задача — выявить, как понимание причинности психических заболеваний связано с направленностью локуса контроля и самоэффективностью. Для этого использовалась **Методика диагностики локуса контроля причин болезни и лечения и самоэффективности в отношении лечения** [7]. *Методика локуса контроля причин болезни и лечения* включает 31 пункт для оценки внутреннего, внешнего и безличного локуса контроля причин болезни и лечения соответственно. *Методика самоэффективности в отношении лечения* включает 8 пунктов.

### Результаты

Разведочный характер исследования позволяет нам лишь фрагментарно представить результаты, выделив основные моменты. При статистической обработке данных посредством непараметрического U-критерия Манна-Уитни для несвязных выборок был получен ряд результатов. В таблице 1 выведены показатели, где подтвердились альтернативные гипотезы о различии показателей двух групп ( $\alpha = 0,05$ ),  $p$ -value.

Статистический анализ показал значимые различия между группами пациентов стационара психиатрической больницы и лиц без психического заболевания по значениям шкалы



Таблица 1

**Различающиеся показатели двух групп**

| Группа факторов   | p-value |
|---|---------|
| Внутренний локус контроля причин болезни и лечения            | 0,0002  |
| Фаталистические причины возникновения психических заболеваний | 0,0162  |
| Социальные причины возникновения психических заболеваний      | 0,0095  |
| Магические причины возникновения психических заболеваний      | 0,0421  |

внутреннего локуса контроля причин болезни (по Методике диагностики локус контроля причин болезни и лечения и самооффективности в отношении лечения) ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,05$ ). При статистическом анализе Опросника понимания причин возникновения психических заболеваний и эффективности лечения ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,05$ ) выявлены значимые различия между группами по значениям шкалы социальных причин возникновения психических заболеваний («Супружеские (партнерские) и семейные перегрузки (проблемы)»), шкалы магических причин возникновения психических заболеваний («Колдовство / сглаз») и шкалы фаталистических причин возникновения психических заболеваний («Судьба»). При анализе других показателей различия не были статистически значимыми.

**Обсуждение**

Результаты проведенного исследования, собственный клинический опыт и анализ данных литературы позволяют нам говорить о том, что пациенты, страдающие шизофренией, придают большое значение магическим, фаталистическим и социальным причинам возникновения психических заболеваний. Ограничение исследования по количеству испытуемых не дает оснований подтвердить или опровергнуть гипотезу о взаимосвязи между пониманием причинности психических заболеваний и направленностью локус контроля. Необходимо также соотнесение клинико-демографических характеристик групп и более пристальный учет социальных факторов: уровень образования, уровень осведомленности о психических заболеваниях и др. Особую роль в данном случае имеет и профессиональная принадлежность респондента (в группу сравнения вошли студенты и сотрудники медицинского университета). Что касается группы психически

больных, то следует также учитывать, признает ли человек, на момент исследования проходивший лечение в больнице, себя больным. Речь идет об известной не критичности психически больных. В Авторской анкете мы старались обойти данный момент — и вопрос анкеты ставился так: «Согласно медицинской документации, у меня есть психическое расстройство (Да / Нет)». Разведочный характер и недостаточная, в связи с этим, его методологическая мощность, позволяет, однако, соотнести его результаты с теми, что представили коллеги из США [9]. Ими было опрошено 50 пациентов психиатрического стационара и подавляющее большинство из них, независимо от диагноза, подчеркивали, что именно болезненные жизненные переживания, вызванные другими людьми и событиями, не зависящими от них самих, — суть основная причина их заболевания и последующего нахождения в стационаре. То есть, пациенты понимают болезнь не с позиций биомедицинской модели (или модели болезни), а склоняются, скорее, к «психосоциальной» рамочной модели, если воспользоваться соответствующим содержательным наполнением, предложенным Г.В. Залевским [4]. Все это еще раз свидетельствует в пользу биопсихосоциального подхода к пониманию и врачам, и пациентами здоровья и болезни [6], и указывает на недостаточность биомедицинской модели в плане снижения стигматизации больных. Объяснительные модели пациентов весьма важны и должны быть приняты во внимание как ресурс преодоления самостигматизации психически больных.

**Заключение**

Несмотря на проблемы и ограничения, присущие опросам людей, находящихся на лечении в психиатрической больнице, мы считаем, что слышать их голоса в плане понимания причин психических заболеваний — важно и необходимо. Будущие исследования должны продолжать ориентироваться на эту популяцию, изучать эволюцию причинных атрибуций с течением времени, а также связанных с ней локусов контроля причин болезни и лечения. Восприятие природы и причин психических заболеваний пациентами, а также лицами без психического заболевания, следует соотносить на предмет поиска путей снижения стигматизации больных, усиления приверженности лечению и личностно-социального восстановления после перенесенного заболевания.



## Литература

1. Бовина И. Б., Панов М. С. Обыденные представления о психически больных в студенческой среде //Социологический журнал. — 2005. — №. 3. — С. 103-117.
2. Бузина Т., Гаряев Д. Представления о здоровье и болезни у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ //Психологические исследования. — 2022. — Т. 15. — №. 83. — С. 4-4.
3. Дудченко З. Ф., Никифоров Г. С., Цветкова Н. А. Представления студентов о критериях здоровья //Ученые записки Российского государственного социального университета. — 2017. — Т. 16. — №. 2. — С. 55-63.
4. Залевский Г. В. От «демонической» до «биопсихосоциоэтической» модели психического расстройства //Сибирский психологический журнал. — 2009. — №. 32. — С. 57-64.
5. Незнанов Н. Г. и др. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований //Обзор психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева. — 2020. — №. 2. — С. 3-15.
6. Рассказова Е. И., Тхостов А. Ш. Биопсихосоциальный подход к пониманию здоровья и болезни //Обзор психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева. — 2015. — Т. 2. — С. 17-21.
7. Рассказова Е. И., Тхостов А. Ш. Апробация методик диагностики локуса контроля причин болезни и лечения и самоэффективности в отношении лечения //Психология. Психофизиология. — 2016. — Т. 9. — №. 1. — С. 71-83.
8. Чинчаркина В. О. Социально-психологические установки взрослых «пациентов и «не пациентов» в отношении социально-значимых заболеваний. — 2022. Выпускная квалификационная работа, Институт клинической психологии и социальной работы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
9. Elliott M., Maitoza R., Schwinger E. Subjective accounts of the causes of mental illness in the USA //International Journal of Social Psychiatry. — 2012. — Т. 58. — №. 6. — С. 562-567.
10. Kirkcaldy B. D. et al. A comparison of general and illness-related locus of control in Russians, ethnic German migrants and Germans //Psychology, health & medicine. — 2007. — Т. 12. — №. 3. — С. 364-379.

**АВТОРСКАЯ АНКЕТА****«Понимание причин возникновения психических заболеваний»****Представления людей  
о здоровье и болезнях**

Представления людей о психическом здоровье и психических болезнях меняются по мере появления новых знаний в медицинской науке, в связи с распространением информации о психических болезнях и их лечении, в связи с большей осведомленностью населения (Internet). Успешность оказания медицинской помощи во многом зависит от этих представлений людей, пациентов врача и клиентов медицинских учреждений и психиатрических служб. Развитие ис-

**1. Я считаю, что причины появления психических заболеваний определить труднее, нежели причины соматических заболеваний**

- Совершенно не согласен(-а)
- Не согласен(-а)
- Затрудняюсь ответить
- Скорее всего да
- Определенно да

**2. Согласно медицинской документации, у меня есть психическое расстройство**

- Да
- Нет

**3. В моем окружении есть люди с психическими расстройствами**

- Да
- Нет

**4. Как Вы оцениваете свои знания о том, что является причиной психического заболевания, что вызывает данную болезнь?**

- Совершенно не знаю
- Мало знаю
- Немного осведомлен(-а)
- Осведомлен(-а)
- Очень осведомлен(-а), изучаю

**5. Откуда Вы черпаете свои знания о психических заболеваниях (причинах, лечении)?**

- СМИ
- Книги и фильмы
- Учебники

следований в данной области чрезвычайно важно.

В связи с этим Вам предлагается участие в научном исследовании, целью которого является изучение Ваших представлений о психическом здоровье и психических болезнях.

Данное исследование анонимно.

Пожалуйста, заполните анкету полностью! Ваши ответы не могут быть правильными или неправильными, хорошими или плохими. Они дают информацию о Ваших убеждениях и установках, которые уникальны и представляют интерес для исследователя.

Заранее благодарны Вам за сотрудничество!

- Рассказы знакомых и родственников
- Собственный опыт болезни

**6. Я считаю, что появление психического заболевания зависит, прежде всего, от генетических факторов (наследственность)**

- Да
- Нет

**7. Я считаю, что появление психического заболевания зависит, прежде всего, от социальных факторов**

- Да
- Нет

**8. Я считаю, что появление психического заболевания зависит от пагубных привычек человека**

- Да
- Нет

**9. Хорошее у человека здоровье или плохое — всё это зависит от судьбы**

- Да
- Нет

**10. Я и только я отвечаю за свое здоровье**

- Да
- Нет

**11. Я считаю, что внешние обстоятельства играют определенную роль в возникновении психического заболевания**

- Да
- Нет

## Опросник понимания причин возникновения психических заболеваний

Ваше представление о психических заболеваниях. Пожалуйста, отметьте выбранную Вами графу крестиком.

Насколько существенно, по Вашему мнению, влияют следующие факторы на возникновение психического заболевания?

|        |  | совер-<br>шенно<br>нет | Мало /<br>незначи-<br>тельно | средне | Сильно /<br>значи-<br>тельно | очень<br>сильно |
|--------|--|------------------------|------------------------------|--------|------------------------------|-----------------|
| 12a.1  | Наследственность   |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.2  | Жизненная позиция  |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.3  | Вредные привычки/курение, выпивка, неправильное питание    |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.4  | Отношение к болезни  |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.5  | Профессиональные перегрузки                                |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.6  | Супружеские (партнерские) и семейные перегрузки (проблемы) |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.7  | Судьба   |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.8  | Случай   |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.9  | Ошибки и упущения врачей                                   |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.10 | Влияние других людей                                       |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.11 | Загрязнение окружающей среды                               |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.12 | Стресс и спешка в повседневной жизни                       |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.13 | Случавшиеся ранее болезни/аварии                           |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.14 | Потеря любимых людей                                       |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.15 | Небесные тела, излучение Земли                             |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.16 | Недостаток сил в борьбе с кризисами и перегрузками         |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.17 | Недостаточная способность добиваться своего                |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.18 | Высокие требования к себе/честолюбие                       |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.19 | Душевные проблемы  |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.20 | Бог  |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.21 | Заражение  |                        |                              |        |                              |                 |
| 12a.22 | Колдовство / сглаз   |                        |                              |        |                              |                 |

Насколько существенно, по Вашему мнению, зависит выздоровление от **психического заболевания** и дальнейшее состояние здоровья от следующих факторов?

|        |                                      | совершенно нет | Мало / незначительно | средне | Сильно / значительно | очень сильно |
|--------|--------------------------------------|----------------|----------------------|--------|----------------------|--------------|
| 12a.23 | Случай                               |                |                      |        |                      |              |
| 12a.24 | Умение и профессионализм врачей      |                |                      |        |                      |              |
| 12a.25 | Собственная жизненная позиция        |                |                      |        |                      |              |
| 12a.26 | Собственное отношение                |                |                      |        |                      |              |
| 12a.27 | Поддержка семьи / супруга (партнера) |                |                      |        |                      |              |
| 12a.28 | Поддержка друзей / знакомых          |                |                      |        |                      |              |
| 12a.29 | Умение и профессионализм целителей   |                |                      |        |                      |              |
| 12a.30 | Предназначение судьбы                |                |                      |        |                      |              |
| 12a.31 | Прогресс в медицине                  |                |                      |        |                      |              |
| 12a.32 | Повседневные дела и обязанности      |                |                      |        |                      |              |

12a.33 Знаете ли Вы человека, болеющего **психическим заболеванием**?

- Да
- Нет

12a.34 Кто этот человек? \_\_\_\_\_



## Фильм «КАБИНЕТ ДОКТОРА КАЛИГАРИ»

**Н.Е. Кравченко**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр психического здоровья (115522, Москва, Каширское шоссе, 34).

Комментарий практикующего психиатра посвящен анализу художественного фильма «Кабинет доктора Калигари», снятого в духе немецкого киноэкспрессионизма. Психопатологический пласт картины интересен тем, что в нем визуализируется внутренний мир психически больного героя. Зритель понимает происходящее и видит окружающее только глазами главного героя, и, таким образом, сам обретает «опыт безумия».

**Ключевые слова:** киноэкспрессионизм, замкнутая реальность, «опыт безумия».

### The film "THE CABINET OF DR. CALIGARI"

**N.E. Kravchenko**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher

Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center for Mental Health (Kashirskoe Shosse, 34, Moscow, 115522).

A comment by a practicing psychiatrist is devoted to the analysis of the feature film "The Cabinet of Dr. Caligari," shot in the spirit of German film expressionism. The psychopathological layer of the picture is interesting in that it visualizes the inner world of a mentally ill hero. The viewer understands what is happening and sees the surrounding only through the eyes of the main character, and, thus, finds himself an "experience of madness."

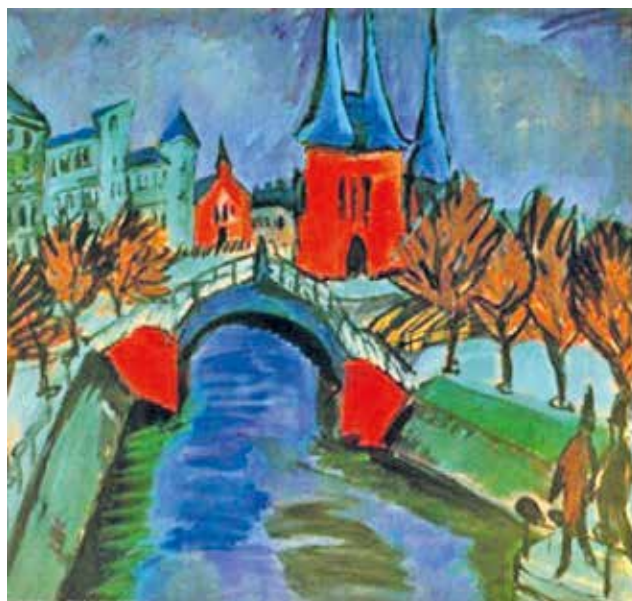
**Keywords:** film expressionism, closed reality, "experience of madness".

Шедевр немецкого киноискусства — фильм «Кабинет доктора Калигари» — был создан в 1920 году. Считается, что эта немая картина является манифестом немецкого киноэкспрессионизма. Режиссер — Роберт Вине, авторы сценария — Карл Майер и Ганс Яновиц, композитор — Джузеппе Бечче. В главных ролях — Вернер Краус (доктор Калигари), Конрад Фейдт (Чезаре), Фридрих Фейер (Френсис). Художественное оформление фильма и использованные в нём декорации создали художники-экспрессионисты из группы «Der Sturm» — Герман Варм, Вальтер Рёриг и Вальтер Райман.

Экспрессионизм (от латинского *expressio* — выражение)



как стиль и направление в искусстве возник в начале прошлого века и выступал в разных художественных формах, включая живопись, архитектуру, музыку, а также кино. Для экспрессионизма характерны отказ от обыденного изображения действительности, яркая образность, предельная контрастность, напряженность, утрированность форм. Считается, что только так возможно изобразить и выразить эмоции, передать чувства и переживания мира автора. Это демонстрация вовне внутренних движений души художника. По мнению экспрессионистов, объективной реальности не существует, ее просто не может быть, так как мир вокруг является проекцией субъективного «Я». Можно рисовать



Красная башня. Людвиг Кирхнер



Прогулка в цветах. Август Маке

чувства и эмоции людей, а не реалистично изображать предметы. К представителям этого течения относят Э.Л. Кирхнера, Э. Мунка, А. Маке, раннего В. Кандинского.

Многие кинокритики указывают на метафоричность образов кинокартины, в которой

Калигари символизирует неограниченную власть, а сомнамбула Чезаре — безвольное немецкое общество, которое, как бездумно подчиняющийся механизм под воздействием тиранической власти, готовится убивать — без чувств, без сомнений, не осознавая до конца свои действия.

Зигфрид Кракауэр, написавший книгу «От Калигари до Гитлера: психологическая история немецкого кино», писал, что образ Калигари как бы предсказал появление Гитлера: «Калигари — своеобразный предшественник Гитлера потому, что пускает в ход гипнотическую власть для полного подчинения пациента своей воле. Его методы — целью и содержанием — предвосхищают те опыты с народной душой, которые первым провел Гитлер в гигантском масштабе».

Однако нас интересует не политический, а психопатологический пласт картины. Фильм необычен, красив, и особенно интересен тем, что в нем визуализируется внутренний мир психически больного героя. Бред, полностью захвативший сознание и не поддающийся коррекции, также переживается и зрителем, несмотря на явное противоречие с действительностью, потому что основывается на вере героя в именно такую картину мира. Зритель, воспринимающий внешнюю реальность и череду событий изнутри души героя, понимает происходящее и видит окружающее только его глазами, и таким образом, сам становится соучастником психоза и обретает ехрeиeиe — «опыт безумия».

Прекрасное художественное оформление, интерьер и визуальные образы артистов создают особую напряженную и зловещую атмосферу. Декорации представлены в фигурах весьма далеких от реальности — острые углы, кривые улицы, покосившиеся домики, резкие спуски и подъемы, искаженные формы пространства, искусственно нарисованные тени — передают иррациональное переживание человека, воспринимающего действительность как опасную и угрожающую. Неба не видно, решетки кривых окон напоминают паутину, а люди, населяющие город, представляются пленниками какого-то inferнального мира. Лица актеров, их мрачный грим, утрированная пантомимика, гротескная жестикаляция и пластика являются главными носителями смысла и кажутся





Герман Варм. Эскиз к фильму

такими же резкими, неестественными, как и изломанные линии декораций. Зритель с первых кадров лицом к лицу сталкивается с чем-то зловещим, непонятым, проникается какой-то растворенной в воздухе угрозой и «переживает волнующий мир больного».

Сам сюжет кинокартины «закольцован», в итоге зрителю предлагается выбор, кому поверить — Френсису или психиатру Калигари. В начале фильма двое мужчин беседуют в саду психиатрической лечебницы и один из них (главный герой) рассказывает другому печальную повесть своей жизни. О том, как однажды два друга Френсис (главный герой) и Алан отправляются на ярмарку, чтобы увидеть, как недавно прибывший в их маленький город Хостенвилль таинственный доктор Калигари демонстрирует собравшимся людям своего подопечного — сомнамбулу Чезаре, который умеет предвидеть будущее. Проспавший много лет, сомнамбула Чезаре по властному приказу доктора просыпается, выходит из своего напоминающего гроб ящика и предсказывает Алану скорую смерть. И в ту же ночь страшная «черная тень» с ножом в руке проникает в дом и закалывает молодого человека. Френсис подозревает в этом преступлении доктора Калигари, так как в городе с его появлением происходят странные убийства. Френсис устраивает слежку

за доктором и Чезаре, предполагая, что днем марионетка-сомнамбула развлекает толпу на ярмарке, а ночью убивает людей по повелению хозяина. В одну из ночей сомнамбула пытается похитить возлюбленную Френсиса, Яне, но его план срывается. После этих событий главный герой полностью убеждается в правоте своих подозрений. Пытаясь поймать неожиданно скрывшегося доктора Калигари, он попадает на территорию психиатрического учреждения и обнаруживает старинный трактат о сомнамбулизме, где рассказана история о некоем Калигари, который в 1703 году в Северной Италии организовал серию убийств руками сомнамбулы Чезаре, а также находит дневник доктора с описанием его опытов и преступлений. Выясняется, что, выпуская ночью сомнамбулу из ящика и отправляя на очередное убийство, доктор Калигари подменял его куклой. В конце концов Френсис добивается ареста Калигари, которого как опасного психически больного преступника помещают под замок в психиатрическую лечебницу. В финале фильма Френсис, Яне, Чезаре оказываются пациентами сумасшедшего дома, директор которого удивительно похож на доктора Калигари. Таким образом, начало фильма и его конец смыкаются, создавая замкнутую на саму себя реальность, из которой нет выхода. Однако остается открытым вопрос, разве не может устами безумца говорить истина? И кто же на самом деле является безумцем, Френсис или Калигари?



Кадр из фильма

## Экстрапирамидные синдромы. Руководство для врачей\*



В 2022 году издано клиническое руководство по экстрапирамидным расстройствам, которое содержит новейшие данные об этиологии, патогенезе, диагностике, лечении самых разнообразных расстройств движений и может быть полезным как для узких специалистов в данной области медицины, так и для начинающих врачей. Авторы руководства — ведущие неврологи нашей страны, признанные корифеи в области диагностики и терапии экстрапирамидных синдромов — Олег Семенович Левин, Сергей Николаевич Иллариошкин и Валерий Леонидович Голубев.

Следуя потребностям клинической практики, авторы построили руководство по синдромальному принципу и подробно рассмотрели трудности диагностики и лечения паркинсонизма, тремора, дистонии, хореи, тиков и других расстройств движений. Рассмотрена современная классификация экстрапирамидных расстройств, детально представлены существующие возможности фармакотерапии, немедикаментозного лечения, стереотаксических интервенций на базальных ганглиях, подходы к реабилитации. Даны подробные сведения о диагностике и коррекции немоторных проявлений экстрапирамидных заболеваний. Руководство предназначено для неврологов, психиатров и врачей других специальностей, оказывающих помощь пациентам с расстройствами движений, а также для студентов медицинских вузов и клинических ординаторов. На сегодняшний день — это уникальное российское издание, вобравшее в себя все новейшие данные по экстрапирамидным заболеваниям.

\* Левин О.С., Иллариошкин С.Н., Голубев В.Л.М.: МЕДпресс-информ, 2022. 772 с. ил.



КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ в рамках Ежегодной научно-практической конференции «7-е Штульмановские чтения 2023», посвященной 35-летию юбилею Центра экстрапирамидных и когнитивных расстройств (23–24 ноября, Москва)

## Влияние церебральной микроангиопатии на клинические исходы полушарного ишемического инсульта

Ш. Г. Амикишиев

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента Здравоохранения Города Москвы.

**Введение.** Церебральная микроангиопатия (болезнь малых сосудов головного мозга) — общий термин, обозначающий сосудистое заболевание головного мозга, при котором повреждаются малые сосуды. Нейровизуализационными маркерами являются диффузное поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз, гиперинтенсивность белого вещества), расширенные периваскулярные пространства (рПВП), лакуны, лакунарные инфаркты, церебральные микрокровоизлияния (ЦМК), микроинфаркты, атрофия, кортикальный поверхностный гемосидероз. Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является причиной 25 % всех ишемических инсультов. Но, помимо лакунарных инсультов, существуют другие подтипы ишемического инсульта. А влияние церебральной микроангиопатии на течение ишемического инсульта нелакунарного происхождения мало изучено.

**Цель.** Оценить влияние церебральной микроангиопатии на клинические исходы полушарного ишемического инсульта. Оценить влияние церебральной микроангиопатии на клинические исходы полушарного ишемического инсульта после проведенных реперфузионных вмешательств (тромболиза (тромболитическая терапия [ТЛТ]), эндоваскулярной тромбэкстракции (ЭТ) или их комбинации).

**Материалы и методы.** Нами было обследовано 79 пациентов. Средний возраст пациентов составил  $67 \pm 14$  лет. Из них 49 мужчин, 30 женщин. Каждому пациенту при поступлении и при выписке было проведена оценка тяжести инсульта по шкале инсульта национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), оценка степени инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (mRS), оценка мобильности пациента по шкале Ривермид. Также всем пациентам была проведена МРТ головного мозга для оценки тяжести церебральной микроангиопатии по нейровизуализационной шкале оценки тяжести дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), где максимальный балл тяжести ЦМА 15 баллов.

Пациенты были разделены на две группы: основная группа ( $n = 40$ ) — пациенты с ишемическим инсультом, с сопутствующей ЦМА, контрольная группа ( $n = 39$ ) — пациенты с ишемическим инсультом без ЦМА.

**Результаты.** Обе группы статистически не отличались по полу, возрасту, показателям NIHSS, mRS, Ривермид при поступлении. У пациентов, с сопутствующей ЦМА, оценка по NIHSS к концу пребывания в стационаре (через 14–21 день) снижалась в среднем на 2 балла, а у пациентов без ЦМА — на 3 балла ( $p < 0,05$ ). К выписке из стационара пациенты с ЦМА имели mRS 4 балла, в сравнении с группой больных без ЦМА (3 балла) ( $p < 0,05$ ). Динамика оценки по шкале mRS и Ривермид коррелировала с исходными показателями тяжести лейкоареоза по шкале Fazekas ( $p < 0,05$ ). При наличии у больного хотя бы одного ЦМК оценка по шкале mRS снижалась в среднем на 1 балл, по Ривермид — в среднем на 2 балла ( $p < 0,05$ ). У больных с более выраженной атрофией, количеством лакун более 3 и наличием более 10 рПВП — одинаково худшие клинические исходы ( $p < 0,05$ ).

Количество больных, которым проводилась реперфузионная терапия (РТ) в обеих группах достоверно не отличалась (43,6 % vs 42,5 %). РТ у пациентов с ЦМА была более эффективной, чем у пациентов, имевших признаки ЦМА ( $p < 0,05$ ). Оценка по шкале NIHSS снижалась в среднем на 5 баллов, в сравнении с пациентами, у которых была ЦМА ( $p < 0,05$ ). Оценка по шкале mRS и Ривермид снижалась на 2 балла и повышалась на 5 баллов в группе больных без ЦМА, в сравнении с группой больных с ЦМА ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** ЦМА отрицательно влияет на клинические исходы полушарного ишемического инсульта. Пациенты с ЦМА, которым проводилась РТ, в сравнении с группой контроля имеют плохие показатели функционального исхода, но РТ положительно влияет на раннее восстановление после перенесенного инсульта, в сравнении с группой больных с ЦМА, которым РТ не проводилась.

## Нарушения дыхания при болезни Паркинсона

З. Ф. Гаджиева, О. С. Левин

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

**Актуальность.** Пациенты с болезнью Паркинсона (БП) могут предъявлять жалобы на наличие одышки. Однако, одышка является одним из наименее изученных немоторных симптомов при БП.

**Целью исследования** является оценка функции внешнего дыхания у пациентов с БП и влияния препаратов леводопы на дыхательные паттерны.

**Материалы и методы.** Обследование 23 больных с 1–3 стадиями БП включало: сбор анамнеза, неврологический осмотр, заполнение унифицированной шкалы для оценки тяжести БП (UPDRS-MDS), шкалы одышки (MRC), Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), опросника качества жизни при БП (PDQ-8), шкалы Шваба и Ингланда (MSEADL). Больные были разделены на основную (с одышкой,  $n = 9$ ) и контрольную группы (без одышки,  $n = 14$ ); пациентам основной группы проводились пульсоксиметрия, спирометрия до и после приема леводопы, пациентам контрольной группы — пульсоксиметрия и спирометрия.

**Результаты.** Жалобы на наличие одышки предъявляли 39,1 % больных. Пациенты двух групп отличались по эквивалентной дозе леводопы (883 и 567 мг,  $p = 0,045$ ). У пациентов с БП, которые перенесли Covid-19, одышка встречалась в 2 раза чаще, в сравнении с теми, кто не имел клинических и анамнестических данных перенесенной инфекции. У пациентов с БП, которые перенесли Covid-19 с развитием пневмонии, одышка встречалась в 2,5 раза чаще в сравнении с пациентами, которые не переносили коронавирусную инфекцию. Однако, статистически значимой разницы при сравнении пациентов с одышкой и без одышки, которые перенесли Covid-19 с развитием пневмонии и без, не было отмечено ( $p > 0,05$ ). При анализе спирометрических данных во всей когорте пациентов не было отмечено наличия обструктивных или рестриктивных нарушений дыхания. Из 9 пациентов основной группы только у одного был снижен показатель объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1). После проведения пробы с леводопой показатель ОФВ1 значительно возрос до 890 мл в абсолютном значении и до 55 % в относительном, что говорит о положительной пробе. Из 14 пациентов контрольной группы у одного также был снижен показатель ОФВ1.

**Выводы.** Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что пациенты с БП нередко предъявляют жалобы на наличие одышки. Covid-19 мог послужить причиной развития одышки у пациентов с БП, так как у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, одышка встречается в 2 раза чаще. У двух пациентов из общего количества исследуемых был снижен ОФВ1, тем не менее, это не говорит о наличии у них обструктивных или рестриктивных нарушений дыхания. Леводопа может оказывать положительное влияние на функцию дыхания, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов.

## Зрительно-пространственные и вестибулярные нарушения у больных с ишемическими инсультами

Д. В. Жизневский, М. В. Замерград

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

**Введение.** Проявлениями ишемического инсульта (ИИ), помимо очевидных двигательных и чувствительных расстройств, поражений черепно-мозговых нервов, нередко становятся когнитивные, в частности, зрительно-пространственные, нарушения. Кроме того, при ИИ часто развивается вестибулярная дисфункция от острого вестибулярного синдрома до субклинических форм. При этом, различные исследования, проведенные у пациентов с периферическими вестибулярными расстройствами, свидетельствуют о взаимосвязи между вестибулярными и зрительно-пространственными нарушениями. Наличие у пациента с инсультом когнитивных и вестибулярных нарушений разной степени выраженности может затруднять проведение у таких больных реабилитационных мероприятий. Предполагается, что выявление и оценка характера зрительно-пространственных и вестибулярных нарушений у больных с ИИ позволит уточнить механизмы развития и особенности взаимосвязи данного вида расстройств, а также разработать лечебно-диагностические алгоритмы.

**Цель исследования.** Оценить особенности зрительно-пространственных и вестибулярных нарушений у больных с ИИ.

**Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов с ИИ: 27 (45 %) мужчин и 33 (55 %) женщины. Средний возраст обследованных составил 60 лет. Средний балл по шкале NIHSS у обследованных пациентов — 3,7 баллов, по шкале Рэнкина — 1,9 баллов. Среди обследованных было 23 пациента с ИИ в каротидном бассейне справа, 18 пациентов с ИИ в каротидном бассейне слева, 19 пациентов с ИИ в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ). Пациенты достоверно не отличались по полу, возрасту, сосудистым факторам риска. Обследование проводилось в среднем на 68-й день от дебюта инсульта. Оценка зрительно-пространственных функций выполнялась в ходе нейропсихологического тестирования с применением Монреальской когнитивной шкалы (MoCA-теста), теста прокладывания пути (trail making test) часть В, теста ориентации линий Бентона, теста комплексной фигуры Рея-Остеррита (КФРО), теста Корси, теста символично-цифрового кодирования, теста поворота фигур на 180 градусов. Диагностика вестибулярных нарушений проводилась клинически (оценка нистагма, позиционные пробы, проба Хальмаги, тест на субъективную зрительную вертикаль, оценка динамической остроты зрения) и с применением видеонистагмографии (оценка саккад, плавного слежения, оптокинетического нистагма), видеоимпульсного теста.

**Результаты.** Обследованные пациенты были разделены на 6 подгрупп: ИИ в каротидном бассейне справа, слева, в ВББ с наличием вестибулярных симптомов (ВС) или без них. 35 (58 %) обследованных пациентов имели ВС, то есть испытывали ощущение головокружения, неустойчивости, осциллопии. Из них у 33 человек отмечались нарушения центральных механизмов управления взором (ЦМУВ) в виде нарушения плавного зрительного слежения, рандомизированных зрительных саккад или оптокинетического нистагма. Среди всех обследованных пациентов нарушения ЦМУВ отмечались в 83 % случаев. У 2 обследованных пациентов была выявлена односторонняя периферическая вестибулярная гипорефлексия (вследствие ИИ в ВББ).

При оценке зрительно-пространственных нарушений статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) были выявлены только в группе с ИИ в каротидном бассейне с ВС:

- В каротидном бассейне слева по следующим тестам: тест Корси, КФРО.
- В каротидном бассейне справа по следующим тестам: MoCA-тест, тест ориентации линий Бентона, тест прокладывания пути, часть В, тест Корси и КФРО.

**Выводы.** Нарушения ЦМУВ и зрительно-пространственные нарушения часто встречаются у больных с ИИ, особенно при наличии у них ВС. В ходе исследования у таких пациентов были выявлены нарушения пространственной памяти, регуляторных функций, внимания, скорости обработки информации, способности визуального сканирования и нарушения конструктивных способностей. При этом зрительно-пространственные нарушения достоверно преобладали у больных с ИИ в каротидном бассейне, особенно при наличии у них ВС. Полученные данные говорят о необходимости более расширенной оценки вестибулярной и зрительно-пространственных функций у больных с ИИ, особенно у лиц с ВС, с целью раннего выявления нарушений и их современной коррекции.

## Разработка модели диагностики болезни Альцгеймера на стадии умеренных когнитивных нарушений с применением нейропсихологических признаков в общей клинической практике

Е. С. Колупаева<sup>1</sup>, Н. Г. Жукова<sup>1,2</sup>, И. А. Жукова<sup>1,2</sup>, О. П. Ижболдина<sup>1,2</sup>, С. В. Карев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Центр клинических исследований «Неббиоло», г. Томск

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск

**Цель.** Разработать модель диагностики болезни Альцгеймера (БА) на стадии умеренных когнитивных нарушений с применением нейропсихологических признаков в общей клинической практике.

**Задачи.** Провести сравнительный анализ нейропсихологических характеристик умеренных когнитивных нарушений при БА и хронической ишемии мозга. Создать модель для выявления пациентов с БА на додементной стадии с использованием нейропсихологических характеристик для применения в общей клинической практике.

**Результаты исследования.** При создании альтернирующего пути по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) пациенты с БА на стадии умеренных когнитивных нарушений (УКН) набрали больший балл, чем

пациенты с хронической ишемией мозга (ХИМ) ( $p = 0,000$ ). Пациенты с БА на стадии УКН лучше справились с копированием куба по МоСА, чем пациенты с ХИМ ( $p = 0,01$ ). При выполнении субтеста МоСА «часы» пациенты с БА на стадии УКН хуже справлялись с расстановкой чисел и стрелок на часах ( $p = 0,000$ ). Анализ субтеста МоСА «название» показал, что пациенты с БА на стадии УКН набрали меньший общий балл по данному разделу, хуже вспоминали носорога ( $p = 0,002$ ) и верблюда ( $p = 0,004$ ). Пациенты с БА на стадии УКН набрали меньший общий балл субтеста МоСА «внимание» по сравнению с пациентами с ХИМ на стадии УКН ( $p = 0,000$ ). При выполнении задания МоСА на воспроизведение цифр в обратном порядке установлено, что пациенты с БА на стадии УКН хуже справляются с данным заданием ( $p = 0,000$ ). У участников исследования с БА на стадии УКН индекс памяти МоСА оказался ниже, чем у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями ( $p = 0,000$ ). Мы выявили, что пациенты с БА на стадии УКН при выполнении теста FCSRT-IR самостоятельно воспроизвели меньшее количество слов ( $p = 0,000$ ) и набрали меньшее значение индекса подсказок, чем пациенты с ХИМ на стадии УКН ( $p = 0,000$ ). Суммарный балл теста запоминания 12 слов у пациентов с БА на стадии УКН был ниже, чем у пациентов с ХИМ ( $p = 0,000$ ). Установлено, что пациенты с БА воспроизводили меньшую последовательность чисел в DST тесте, как в прямом ( $p = 0,000$ ), так и в обратном порядке ( $p = 0,000$ ). В нашей работе выявлено, что пациенты с БА на стадии УКН тратят на выполнение тестов части А и Б больше времени и допускают больше ошибок, чем пациенты с ХИМ ( $p = 0,000$ ). Пациенты с БА на стадии УКН назвали меньшее количество слов категории животных, чем пациенты с ХИМ на стадии УКН ( $p = 0,000$ ). При оценке лексической беглости речи установлено, что пациенты с БА на стадии УКН называют значимо больше слов на буквы «П» ( $p = 0,000$ ), «С» ( $p = 0,000$ ) и «А» ( $p = 0,000$ ), чем пациенты с ХИМ.

**Выводы.** При изучении нейропсихологических признаков БА и ХИМ на стадии УКН выявлена значимая гетерогенность исследуемых групп. На основании полученных результатов была обучена модель диагностики БА на стадии УКН при помощи метода опорных векторов. Данная модель позволяет верифицировать БА на стадии УКН с вероятностью 97 %.

**Заключение.** Для своевременного выявления пациентов с БА на ранней додементной стадии процесса в общей клинической практике возможно использование разработанной модели диагностики БА с использованием нейропсихологических признаков.

## Клиническая характеристика качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона

Л. И. Копылова<sup>1</sup>, А. А. Таппахов<sup>1</sup>, Т. Я. Николаева<sup>1</sup>, Т. Е. Попова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России, г. Якутск

<sup>2</sup>ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», г. Якутск

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) — возраст-зависимое нейродегенеративное заболевание, обусловленное потерей дофамин-синтезирующих нейронов черного вещества, клинически проявляющееся двигательными нарушениями и множеством немоторных симптомов (НМС). НМС могут в большей степени снижать качество жизни (КЖ) пациентов с БП, чем моторные проявления, однако окончательный их вклад до конца не установлен. Недостаточно изучено влияние социальных факторов на качество жизни пациентов с БП.

**Цель исследования:** оценить влияние моторных, когнитивных и аффективных нарушений, а также социальных факторов на качество жизни пациентов с БП.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в Центре экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии Клиники Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова и в неврологическом отделении с Центром нейродегенеративных заболеваний Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Обследовано 91 пациент с БП 1–3 стадией по шкале Хен-Яра (57 % женщин и 47 % мужчин), медиана возраста — 7,0 [6,0; 7,0] лет, медиана стажа болезни — 5,0 [2,0; 8,0] лет. Критериями включения в обследуемую когорту являлось наличие верифицированного диагноза БП (MDS, 2013), возраст пациента 18 лет и старше, отсутствие деменции. Критерии невключения: наличие паркинсонизма другой этиологии, возраст пациента до 18 лет, нежелание пациента или его законных родственников участвовать в исследовании, некомплаентность пациента, препятствующая достоверно оценить эффект терапии, наличие тяжелой деменции. Использованы шкалы: UPDRS, МоСА, HADS, NMSQuest, шкала сонливости Эпворта, PDQ39. Проведен анализ клинических признаков и социальных факторов в исследованной группе пациентов.

**Результаты.** Снижение КЖ имело умеренную взаимосвязь со стадией болезни ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ), с тяжестью двигательных проявлений ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,001$ ) и общим количеством НМС ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ).



Возраст и стаж болезни не влияли на КЖ. На снижение КЖ влияние оказывали наличие депрессии ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ), тревоги ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ) и снижение когнитивных функций ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,003$ ). На КЖ не оказывали влияние этническая и гендерная принадлежность, занятость пациента и уровень образования. Нами выделены пациенты с тремя уровнями КЖ. Легкая степень снижения КЖ определена у пациентов с начальной стадией БП, с минимальным числом НМС, без аффективных и когнитивных нарушений. Умеренное снижение КЖ выявлено у пациентов с развернутыми стадиями БП, в четверти случаев с осложнениями леводопа-терапии, которые имеют более девяти НМС, без аффективных и когнитивных нарушений. Пациенты с выраженным снижением КЖ имеют развернутую стадию БП с значительным двигательным дефицитом, проявлением депрессии, когнитивными нарушениями, кроме того, треть пациентов имеет осложнения леводопа-терапии. Обращают внимание социальные аспекты пациентов: у пациентов с низким снижением КЖ нет ни одного одиноко живущего пациента, у большинства имеется высшее образование; у пациентов с выраженным снижением КЖ, напротив, максимальное число людей, которые проживают одни и имеют средний уровень образования.

**Выводы.** Выявленная зависимость качества жизни пациентов с БП от формы, стадии болезни, выраженности депрессии, уровня образования и социальных факторов требует внимания не только со стороны врачей-неврологов, но и психотерапевтов и работников социальных служб. Разделение на группы поможет для своевременного выявления снижения КЖ, определения работы с социальными работниками, таким образом будет необходимо в практической медицине.

## Отолитовая дисфункция у пациентов с цервикальной дистонией

С. С. Масуева, М. В. Замерград

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

**Введение.** Цервикальная дистония (ЦД) представляет собой наиболее распространенную форму фокальной мышечной дистонии и характеризуется непроизвольными сокращениями мышц шеи, приводящими к формированию патологических поз головы. Причины возникновения данного заболевания до сих пор остаются предметом дискуссий. Среди возможных причин наиболее часто рассматриваются генетические мутации, расстройства нейромедиаторного обмена, однако в большинстве случаев этиология остается неясной. На сегодняшний день одной из актуальных версий развития ЦД является дисфункция вестибулярной системы, а именно — отолитового аппарата. Известно, что отолитовый орган играет ведущую роль в восприятии вертикали и тем самым принимает участие в поддержании позы и равновесия. Так, дисфункция отолитовой системы рассматривается как один из возможных механизмов непроизвольного наклона головы, характерного для ЦД.

**Цель** настоящего исследования — оценить возможные изменения отолитовой функции у пациентов с ЦД.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 35 пациентов с ЦД. Все пациенты были обследованы по субшкале тяжести двигательных нарушений при ЦД шкалы TWSTRS, а также по шкале оценки профиля поражения при ЦД CDIP-58, шкале равновесия Берга; мобильность и риск падений оценивались с помощью TUG-теста (Timed Up and Go test). Отолитовая функция оценивалась при помощи исследования субъективной зрительной вертикали методом bucket-test, а также цервикальных и окулярных вестибулярных вызванных миогенных потенциалов (15 пациентов).

**Результаты.** У пациентов с ЦД среднее отклонение субъективной зрительной вертикали превышает норму в 2,3 раза, средняя асимметрия амплитуды ответа окулярных вестибулярных вызванных миогенных потенциалов (ВВМП) — почти в 1,5 раза. Была также выявлена прямая связь между выраженностью отолитовой дисфункции и тяжестью двигательных проявлений ЦД, что выразилось корреляцией между увеличением балла по шкале TWSTRS и увеличением угла отклонения субъективной зрительной вертикали, а также увеличением асимметрии амплитуды ответа цервикальных и окулярных ВВМП. Нарушения равновесия и ходьбы также нарастали вместе со степенью выраженности ЦД — увеличение балла по шкале TWSTRS прямо пропорционально коррелировало с увеличением времени выполнения TUG-теста и обратно пропорционально — с увеличением балла по шкале равновесия Берга. Оценка ассоциации между стороной наклона головы при ЦД и стороной отклонения субъективной зрительной вертикали не выявила подтвержденной связи. Не было выявлено достоверной связи между давностью ЦД и степенью отклонения субъективной зрительной вертикали, а также выраженностью асимметрии амплитуды ответа цервикальных и окулярных ВВМП.

**Выводы.** У пациентов с ЦД имеются признаки нарушения отолитовой функции в виде отклонений в субъективном восприятии вертикали, а также в цервикальных и окулярных ВВМП. Причем, чем больше тяжесть двигательных проявлений ЦД, тем более выраженными оказываются отолитовые расстройства. Кроме того, поддержание равновесия и устойчивость при ходьбе также достоверно ухудшались у пациентов вместе с нарастанием тяжести двигательных проявлений ЦД. Не было выявлено достоверной связи между длительностью ЦД и выраженностью отолитовой дисфункции; это, вероятно, указывает на то, что вестибулярные нарушения у таких пациентов предшествуют симптомам ЦД, а не являются следствием заболевания.

## Зрительный галлюциноз у пациентов с болезнью Паркинсона

А. Ю. Никитина, Н. В. Мельникова, Л. К. Мошетова, О. С. Левин

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

К зрительным галлюцинозам (ЗГ) при болезни Паркинсона (БП) можно отнести экстракампильные феномены (ЭКФ) — феномен “присутствия” и феномен “прохождения”, иллюзии и истинные зрительные галлюцинации (ИЗГ). Целью исследования было определить влияние нарушения зрения на формирование ЗГ.

**Материалы и методы:** в исследовании принимали участие 87 пациентов с БП (51 женщина, 36 мужчин), средний возраст пациентов составил  $65,16 \pm 8,22$  лет. Для оценки частоты встречаемости у пациентов с БП был применен опросник офтальмологических нарушений при БП. Кроме того, пациентам было проведено офтальмологическое обследование, включающее в себя визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, исследование цветовосприятия и контрастной чувствительности, а также проведение оптической когерентной томографии (ОКТ).

**Результаты и обсуждение.** Согласно результатам исследования, более половины пациентов с БП отмечали наличие ЗГ. Наиболее часто встречаются ЭКФ. У пациентов с ЭКФ не было выявлено грубых когнитивных нарушений, ЭКФ выявлялись на всех стадиях БП и у пациентов с разными формами заболевания. Кроме того, для пациентов с ЭКФ характерны более медленные темпы прогрессирования болезни, а также отсутствует корреляция с проводимой противопаркинсонической терапией. Однако, появление ЭКФ увеличивает риски развития ИЗГ более чем в 12 раз.

Наличие ЭКФ не коррелировало с остротой зрения, цветовосприятием, контрастной чувствительностью, наличием офтальмологических заболеваний, таких как катаракта, глаукома и др. Важным отличием пациентов с ЭКФ от пациентов без ЭКФ было значимое истончение слоев сетчатки, что говорит о вовлеченности зрительных путей в патологический процесс при БП.

По данным нейровизуализации у пациентов с ЭКФ отмечается атрофия структур, относящихся к дорсальному зрительному пути (латеральные и вентральные области внутритеменной борозды, верхняя медиальная височная область, а также верхняя теменная доля). Вероятно, именно с поражением дорсального зрительного пути связано нарушение восприятия движения и пространственных взаимоотношений между субъектом и окружающим его пространством, что может быть причиной появления ощущения ложного присутствия и ложного движения у пациентов с БП.

Почти у 20 % пациентов с БП были выявлены жалобы на наличие иллюзий. Зрительные иллюзии чаще возникают спустя 5 лет от начала заболевания и их наличие коррелирует с возрастом пациентов и стадией заболевания. Согласно результатам нейропсихологического тестирования, у пациентов с иллюзиями отмечается нарушение, в первую очередь, зрительно-пространственных функций. Кроме того, наличие иллюзий более чем в 17 раз увеличивает риски развития ИЗГ.

Согласно результатам нашего исследования, пациенты с иллюзиями отличались выраженным снижением остроты зрения, цветовосприятия и контрастной чувствительности и, вероятно, наличие иллюзий у пациентов с БП может быть объяснено нарушением зрительного восприятия и амблиопией. В некоторой степени развитие иллюзий при БП напоминает синдром Шарля Бонне, за тем исключением, что иллюзии являются искажением реально существующих объектов. Связывают развитие синдрома Шарля Бонне со снижением зрительной афферентации, что приводит к гиперактивности зрительной коры, пытающейся заполнить эти “пробелы”, как при фантомных болях в ампутированной конечности. Иллюзии при БП также могут быть вызванным нарушением нисходящего влияния зрительной коры в ответ на выраженное снижение остроты зрения.

ИЗГ характерны для поздних стадий БП и более возрастных пациентов (старше 65 лет). У пациентов с ИЗГ наблюдаются выраженные нарушения когнитивных функций, что может указывать на вовлечение корковых отделов головного мозга и структур вентрального зрительного пути на фоне прогрессирования БП.

Существуют различные гипотезы происхождения ЗГ при БП, но большинство авторов связывает их с дисфункцией центральных структур, однако, как видно из исследования, не менее важную роль играют и периферические отделы зрительного анализатора. Учитывая вышесказанное, важным аспектом лечения ПНГС при БП является не только назначение антипсихотических препаратов, но и тщательная диагностика офтальмологической патологии и ответственное отношение к очковой коррекции зрения.

## Мутации генов системы гемостаза и фолатного цикла при ишемическом инсульте у лиц молодого возраста в Новосибирске

К. В. Рерих<sup>1,2</sup>, А. В. Затынко<sup>1</sup>, Л. А. Щепанкевич<sup>1,2</sup>, Е. В. Танеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области "Государственная Новосибирская областная клиническая больница", г. Новосибирск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Новосибирск

**Цель:** Изучить виды мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла и частоту их встречаемости у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в молодом возрасте.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 92 историй болезни пациентов с ИИ в возрасте от 18 до 45 лет, проходивших лечение в региональном сосудистом центре №2 ГБУЗ НСО ГНОКБ г. Новосибирска за период с 2020 по 2021 годы.

После исключения из анализа кардиоэмболических, атеротромботических подтипов инсульта, а также лакунарного подтипа, для дальнейшего анализа отобраны 11 историй болезни пациентов с патогенетическим подтипами «другой установленной этиологии» «неустановленной этиологии», которым было проведено исследование мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла (ITGA2, PAI-1, FGB, ITGB3, F7, F13, MTR, MTRR, MTHFR) без наличия других значимых факторов риска. Возраст пациентов отобранной группы составил от 27 до 45 лет. Среднее значение возраста составило  $39 \pm 7,6$  лет. 63 % пациентов были представлены лицами мужского пола, в 37 % — женского.

**Результаты.** По результатам полученных данных у всех пациентов выявились в той или иной степени отклонения в системе фолатного цикла: мутация в гене MTR встречалась в 54 % случаев (2 гомозиготные, 4 гетерозиготные), мутация в гене MTRR выявлена у 90 % пациентов (5 гомозиготные, 5 гетерозиготные), мутация в гене MTHFR так же в 90 % случаев в виде гомозиготы встречалась у 6-ти пациентов и у 4-х — гетерозиготная.

У 90 % исследуемых выявлена мутация в гене ITGA2 (в равной степени гомозиготные и гетерозиготные), у 83 % — в гене PAI-1 (7 случаев — гетерозиготная, 3 — гомозиготная). У 53 % пациентов мутации представлены в виде гетерозигот в гене FGB. Значительно реже встречались мутации в генах F13, ITGB3 и F7: в 27 % случаях и по 18 %, соответственно (все являлись гетерозиготными).

В 45 % случаев причиной инсульта были признаны мутации генов тромбогенной направленности в моноварианте, в остальных 65 % причиной явилось сочетание мутаций генов и других факторов. У 4-х пациентов атеросклероз брахиоцефальных и церебральных артерий, по 1 случаю пришлось на беременность, инфекцию COVID-19.

**Выводы.** На основании проведенного ретроспективного анализа в 100 % случаев у пациентов с ИИ выявились мутации в генах фолатного цикла. Наиболее частыми мутациями в системе гемостаза были мутации в генах ITGA2 и PAI-1. Наиболее часто дебют ИИ в изучаемой группе приходился на мужчин в возрасте от 41 до 45 лет. У женщин дебют происходил в более раннем возрасте (от 27 до 39 лет). Требуется проведение дальнейших исследований для более четкого и статистически значимого понимания вклада мутаций генов системы и фолатного цикла в развитие ИИ у лиц молодого возраста.

## Особенности восприятия сна у пациентов с инсомнией и головной болью напряжения

В.Д. Ткаченко<sup>1</sup>, Е.А. Корабельникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

**Цель работы:** Продемонстрировать различие между субъективным восприятием сна и его объективной характеристикой по данным полисомнографии у пациентов с коморбидными хронической головной болью и инсомнией.

**Материалы и методы.** Всего обследован 21 пациент, в том числе 11 пациентов с хронической головной болью напряжения и инсомнией (средний возраст  $43 \pm 13$  лет) и 10 пациентов ( $53,6 \pm 12,9$ ) с инсомнией без головной боли. Пациентам было предложено субъективно оценить длительность сна. Наряду с этим всем пациентам проведена полисомнография аппаратом Weinmann Somnolab (PSG).

**Результаты** исследования показали, что средняя субъективная оценка длительности сна пациентами 1 группы составила  $362 \pm 67$  минуты, 2 группы —  $352 \pm 47$  минуты. По результатам полисомнографии пациентов с хронической головной болью медианный показатель общего времени сна составил 421 минуту [359; 474]. Различие между субъективным и объективным временем сна составило 58 минут ( $p = 0,04$ ). В группе пациентов без головной боли медианный показатель общего времени сна был равен 370 минутам [334; 414], что отличалось от объективного времени сна на 18 минут ( $p = 0,25$ ). Сравнительная оценка структуры сна показала достоверное различие в количестве пробуждений ( $p = 0,000006$ ) между группой пациентов с головной болью (73 [62; 113]) и группой пациентов без головной боли (25 [24; 33]).

**Выводы.** Пациенты с хронической головной болью напряжения и инсомнией склонны оценивать свой сон достоверно хуже, чем он фиксируется по результатам полисомнографии. Следовательно, феномен «агнозии сна», т. е. несоответствие степени предъявляемых жалоб со стороны пациента реальным нарушениям сна, свойственный в ряде случаев больным инсомнией, в группе пациентов с коморбидными инсомнией и хронической головной болью представлен достоверно ярче, что отчасти может быть связано с достоверно более частыми эпизодами ночных пробуждений у пациентов данной группы. Таким образом, хроническая боль вносит свою специфику в клиническую характеристику инсомнии, усиливая диссоциацию между субъективной оценкой и объективной структурой сна, а, следовательно, искажая его восприятие пациентами.

## Реабилитация пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями с использованием интерфейса “мозг-компьютер” на волне P300: результаты рандомизированного контролируемого исследования

В. В. Фатеева<sup>1</sup>, Л. А. Майорова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», г. Москва

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии» Российской Академии Наук, г. Москва

**Введение.** Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН), наряду с двигательными, речевыми расстройствами, значительно ограничивают повседневное функционирование и снижают качество жизни пациентов.

С целью изучения влияния когнитивного тренинга с применением технологии интерфейса «мозг-компьютер» (ИМК) на волне P300 с использованием нейрокоммуникационного комплекса «НейроЧат» на восстановление когнитивных функций у пациентов, перенесших инсульт, проведено исследование.

**Материалы и методы.** В контролируемое рандомизированное исследование включили 30 пациентов в возрасте 22–82 года с ишемическим инсультом давностью до 3 месяцев, умеренными когнитивными нарушениями ( $< 27$  баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)), выраженным снижением активности в повседневной жизнедеятельности (21–60 баллов по шкале Бартел), без выраженной степени тяжести депрессии ( $< 14$  баллов по шкале депрессии Гамильтона



(Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS)). На скрининге проведены оценка выраженности когнитивных нарушений по шкале MoCA, отсутствие выраженной степени тяжести депрессии по шкале HDRS. Пациенты рандомизированы в две группы: пациенты 1 группы (основной) проходили 10-дневный курс когнитивной реабилитации в виде ежедневного выполнения упражнений в среде ИМК на волне P300 с использованием комплекса «НейроЧат», снабженного гарнитурой для регистрации ЭЭГ. Пациенты 2 группы (контрольной) получали стандартный комплекс реабилитационных мероприятий. Исходно, на Визите 1 (День  $1 \pm 3$  дня), и через 10 дней, на Визите 2 (День  $10 \pm 3$  дня), проведено нейропсихологическое тестирование по шкале MoCA, тесту «Таблицы Шульте», методике «Запоминание 10 слов» (А.Р. Лурия), оценено количество введенных символов в среде ИМК, выполнена функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) головного мозга.

**Результаты.** Пациенты обеих групп не имели различий по демографическим и исходным клиническим характеристикам. Применение когнитивного тренинга с помощью комплекса «НейроЧат» в течение 10 дней способствовало статистически значимому увеличению среднего балла домена «Внимание» шкалы MoCA в основной группе пациентов по сравнению с контролем: с  $2,3 \pm 1,24$  до  $5,2 \pm 1,16$  баллов vs с  $5,9 \pm 1,00$  до  $4,2 \pm 0,94$  баллов, соответственно ( $p < 0,05$ ). Результаты ковариационного анализа с повторными измерениями с учетом факторов «Визит» и «Группа», ковариат «Депрессия» и «Количество тренировок» выявили статистически значимые эффекты для доменов «Название» ( $p < 0,05$ ), «Внимание» ( $p < 0,05$ ), «Абстракция» ( $p < 0,05$ ) шкалы MoCA. К окончанию 10-дневного когнитивного тренинга с использованием «НейроЧат» у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое увеличение количества вводимых букв — с  $20,8 \pm 2,01$  до  $25,9 \pm 1,7$  символов ( $p = 0,02$ ), в контрольной группе — с  $21,9 \pm 1,9$  до  $23,1 \pm 1,8$  ( $p = 0,06$ ). При сравнении количества слов, вводимых пациентами через 10 дней, выявлена статистически значимая разница между основной и контрольной группами ( $p < 0,05$ ). Анализ данных фМРТ выявил усиление мозжечково-таламо-префронтальной функциональной системы в основной группе после проведения когнитивного тренинга по сравнению с контролем ( $F_{2,15} > 15,10$ ,  $p_{FWE-corr} < 0,05$ ).

**Заключение.** Реабилитация пациентов с ПИКН с использованием ИМК на волне P300 оказывает значимый положительный эффект на восстановление когнитивных функций, в первую очередь внимания.

## Экспрессия антител к глиальному кислому белку (GFAP) при аутоиммунных энцефалитах и атипичных демиелинизирующих заболеваниях

Е. О. Чеканова, А. А. Шабалина, Т. О. Симанив, М. Н. Захарова  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

**Актуальность и цели:** В 2016 году антитела к GFAP (анти-GFAP-IgG) были идентифицированы в качестве маркера подострого менингоэнцефалита с характерной МРТ-картиной — периваскулярного радиального накопления контрастного вещества (КВ), заболевание было названо аутоиммунная GFAP-астроцитопатия (А-GFAP-A). Ассоциация обнаружения анти-GFAP-IgG в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с подострой формой менингоэнцефалита была воспроизведена в нескольких других исследованиях. Однако анти-GFAP-IgG также выявляются в крови (но не в ЦСЖ) при других аутоиммунных энцефалитах (АЭ) и демиелинизирующих заболеваниях, значение этого феномена не ясно. Целью исследования был анализ экспрессии анти-GFAP-IgG у пациентов с АЭ, атипичными демиелинизирующими заболеваниями (АД), болезнью Альцгеймера (БА), а также сравнение двух методов для определения анти-GFAP-IgG: иммуноферментного анализа (ИФА) и непрямой реакции иммунофлуоресценции (нРИФ).

**Материалы и методы.** Основную группу составил 41 пациент с АЭ. Группу сравнения-1 (АД) составили 22 пациента с диагнозами: серонегативное заболевание спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) ( $n = 2$ ), MOG-ассоциированное заболевание ( $n = 9$ ), псевдотуморозный вариант рассеянного склероза (РС) ( $n = 5$ ), ОРЭМ ( $n = 2$ ), АД ( $n = 4$ ). Группу сравнения-2 — 16 пациентов с БА; группу контроля-1 (для анализа крови) — 10 здоровых добровольцев; группу контроля-2 (для анализа ЦСЖ) — 18 неврологически здоровых добровольцев с урологической хирургической патологией. У участников исследования выполнялся анализ анти-GFAP-IgG в крови и в ЦСЖ с помощью нРИФ с использованием наборов Euroimmun (Германия) и с помощью ИФА с использованием наборов Cloud Clone Corporation (Китай).

**Результаты.** Анти-GFAP-IgG методом нРИФ в ЦСЖ были положительными у двух пациентов из группы АЭ — с клинической и нейровизуализационной картиной, характерной для А-GFAP-A (рис. 1), что позволило диагностировать данное заболевание впервые в России. У одного из этих больных анти-GFAP-IgG также были

выявлены и в крови. Ранее пациенты наблюдались с диагнозами РС и васкулит ЦНС с поражением мелких сосудов. У остальных пациентов основной группы, групп сравнения и контроля нРИФ анти-GFAP-IgG в ЦСЖ показала отрицательный результат.

Анти-GFAP-IgG в крови (нРИФ) в качестве сопутствующих антител были обнаружены у 9 пациентов с АЭ: анти-NMDAR (n = 2), анти-LGI1 (n = 1), анти-GAD65 (n = 1), анти-Yo-1, Ri, амфифизин (n = 1), АЭ с ядрышковым нейрональным типом свечения неустановленного антитела (n = 1), серонегативный АЭ (n = 3). В группе АД анти-GFAP-IgG в крови были выявлены у 6 больных: псевдотуморозный РС (n = 2), серонегативное ЗСОНМ (n = 1), анти-MOG энцефалит (n = 1), АД (n = 2). Тестирование анти-GFAP-IgG в крови в группах БА и контроля было отрицательным. У половины пациентов с АД и положительными анти-GFAP-IgG в клинической картине был оптический неврит. Других корреляций между наличием анти-GFAP-IgG в крови и клиническими характеристиками не выявлено.

Сравнение уровней анти-GFAP-IgG (ИФА) у пациентов с положительным и отрицательным результатом тестирования анти-GFAP-IgG методом нРИФ продемонстрировало значимую корреляцию высоких и низких уровней анти-GFAP-IgG с наличием и отсутствием анти-GFAP-IgG по результатам нРИФ, соответственно. Данная корреляция была получена при сравнении «положительных» и «отрицательных» пациентов как внутри групп АЭ и АД, так и для всех участников исследования ( $p < 0,001$ ) (табл. 1, рис. 2).

Для определения уровня анти-GFAP-IgG в крови (ИФА), соответствующего положительному результату анти-GFAP-IgG (нРИФ), выполнен ROC-анализ. 100 % чувствительность и специфичность для обнаружения анти-GFAP-IgG в крови методом ИФА была достигнута при пороге отсечения  $\geq 20,75$  нг/мл для пациентов с положительными анти-GFAP-IgG по данным нРИФ ( $AUC = 1, p < 0,001$ ).

#### Выводы

- Отсутствие обнаружения анти-GFAP-IgG в ЦСЖ у всех пациентов (с АЭ, АД, БА), кроме двух случаев А-GFAP-A, вносит вклад в подтверждение специфичности GFAP-серопозитивности ЦСЖ для диагностирования А-GFAP-A.
- Сывороточные анти-GFAP-IgG могут служить неспецифичным маркером иммуопосредованного генеза заболевания, что актуально в сложных диагностических случаях (серонегативные АЭ и ЗСОНМ).
- ИФА потенциально может применяться для обнаружения анти-GFAP-IgG в крови наряду с нРИФ, что требует подтверждения в крупных исследованиях.
- Необходимо внедрить в практическую работу тестирование анти-GFAP-IgG в ЦСЖ пациентам: с периваскулярным паттерном накопления КВ по данным МРТ, с предполагаемым диагнозом васкулита ЦНС с поражением мелких сосудов и с предполагаемым диагнозом РС с такими проявлениями как: гриппоподобный продромальный синдром, общемозговая, психиатрическая симптоматика в дебюте.

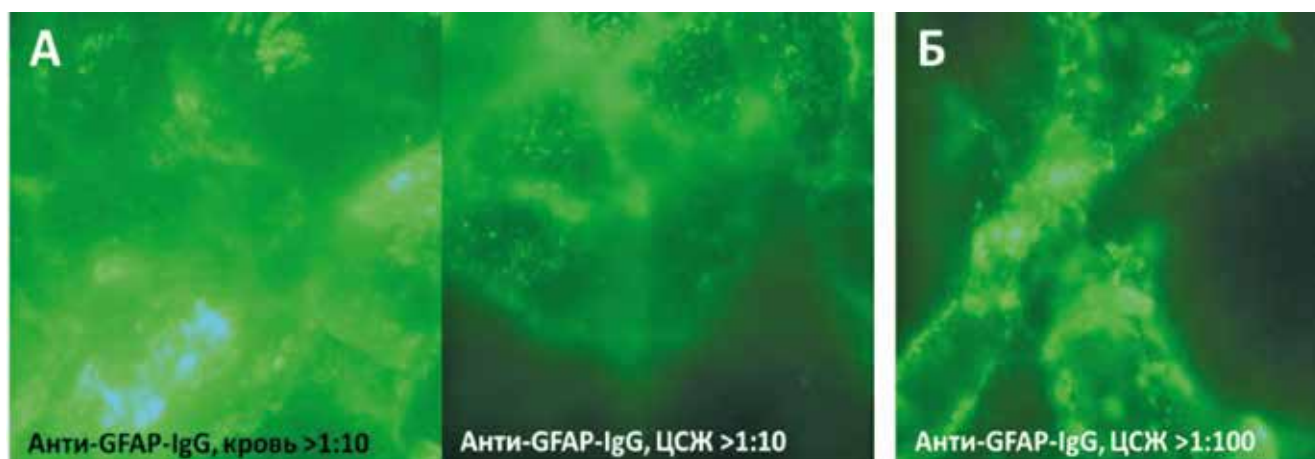


Рис. 1. МРТ пациентов с А-GFAP-A

А – МРТ пациента-1: а (T2) – множественные, местами сливные очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в глубоких отделах белого вещества, в мосту, продолговатом мозге, средних ножках мозжечка; б (T2-STIR) – множественные с нечеткими контурами очаги в спинном мозге на всем протяжении; в (T1-C1+) – точечное неоднородное накопление КВ интрамедуллярно на всем протяжении; г-е (T1-C1+) – линейное периваскулярное накопление КВ в белом веществе полушарий, радиально боковым желудочкам, а также в стволе, ножках мозга, мозжечке.

Б – МРТ пациента-2: а (T2), б, в (T2-FLAIR) – диффузные симметричные гиперинтенсивные зоны с линейной исчерченностью пониженной интенсивности в глубоких и субкортикальных отделах белого вещества полушарий, наружных капсулах, в проекции зубчатых ядер; г-е (T1-C1+) – линейный периваскулярный паттерн накопления КВ в белом веществе полушарий, подкорковых структурах, мосту, продолговатом мозге, полушариях мозжечка, в средних мозжечковых ножках.

Табл. 1. Сравнение уровней анти-GFAP-IgG в сыворотке крови, полученных методом ИФА, у подгрупп с положительным и отрицательным результатом анализа анти-GFAP-IgG, полученным методом нРИФ, у исследуемых групп пациентов и контрольной группы

| ИФА_анти-GFAP-IgG, (нг/мл) | нРИФ_анти-GFAP-IgG – положительно | нРИФ_анти-GFAP-IgG – отрицательно | Значение p (критерий Манна-Уитни) |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| АЭ                         | 34,6 [24,3; 54,325]               | 10,7 [6,5; 15]                    | p < 0,001                         |
| АД                         | 35 [32,125; 51,975]               | 9,2 [7,6; 15,8]                   | p < 0,001                         |
| АЭ + АД + БА + Контроль-1  | 33,1 [25; 49,55]                  | 8,2 [4,95; 11,8]                  | p < 0,001                         |

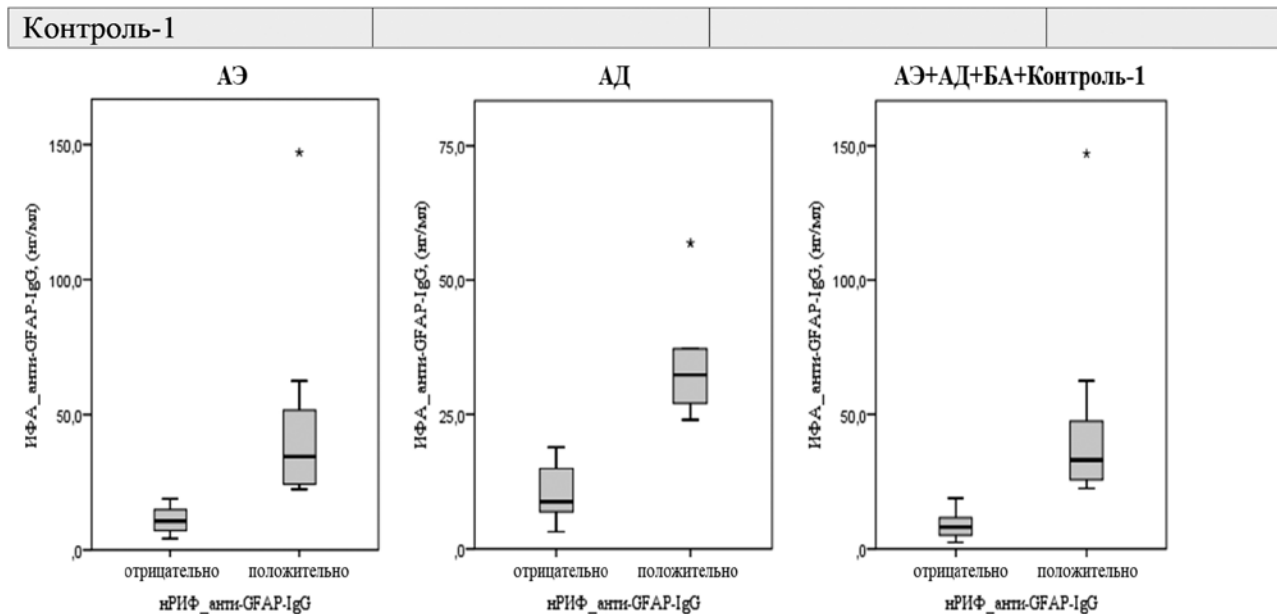


Рис. 2. Уровни анти-GFAP-IgG (ИФА) в подгруппах с положительным и отрицательным результатом анти-GFAP-IgG (нРИФ) у пациентов с АЭ, АД и у всех участников исследования

## Множественная мононейропатия в клинике эозинофильного гранулематозного васкулита: случай отсроченной диагностики

А. А. Швайковская, Н. А. Хрущева

«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ), г. Новосибирск

**Цель:** подчеркнуть важность междисциплинарного подхода в уточнении причин генерализованного поражения периферических нервов.

**Задачи:** описать случай множественной мононейропатии как проявление системного васкулита и проанализировать трудности диагностики заболевания.

**Материалы и методы.** Диагностика острого периферического асимметричного тетрапареза у больной 65 лет проводилась методом клинического осмотра, лабораторного и электрофизиологического обследования.

**Результаты.** Больная 65 лет в декабре 2022 г. поступила в клинику ФИЦ ФТМ с диагнозом: «Полинейропатия неуточненная». Жалобы на жгучую постоянную боль в стопах и кистях (ВАШ = 5–6), онемение и парестезии в 4 и 5 пальцах кистей; слабость стоп и кистей, неустойчивость походки, слабость общего характера, похудание (-10 кг за 6 месяцев), субфебрилитет (37,0–37,2 С°), заложенность носа. Из анамнеза: с апреля 2022 года страдает рецидивирующим синуситом, сопровождающимся заложенностью носа, общим

недомоганием, лихорадкой до 38 С, похуданием, ускорением СОЭ до 59 мм/ч, лейкоцитозом 14,4 x 10<sup>9</sup>/л с эозинофилией 10,3 %, повышением уровня С-реактивного белка до 53 мг/л. В июне 2022 г. остро возникло онемение и слабость в левой кисти и левой стопе («повисла»). С подозрением на ОНМК доставлена в многопрофильный стационар. Данных, подтверждающих инсульт, не выявлено и, поскольку на тот момент имелись проявления синусита, проведен очередной курс антибиотиков в ЛОР-отделении. Повторные курсы антибактериальной терапии, а также пункция гайморовых пазух ожидаемого эффекта не дали. Последующее лечение в неврологическом отделении с диагнозом: «нейропатия малоберцового нерва слева неуточненной этиологии, синдром цервикобрахиалгии» (витамины В, нестероидные противовоспалительные препараты, ноотропы, маннит) — без эффекта. В октябре присоединилась слабость и парестезии в правых конечностях; онемение в левой кисти и стопе трансформировалось в жжение. Габапентин 600 мг/сутки — с неочетливым уменьшением боли. Объективно в декабре 2022 г. индекс массы тела 18 кг/м<sup>2</sup>. Заложенность носа. Яркое сетчатое ливедо на коже ног, рук. В неврологическом статусе: со стороны черепно-мозговых нервов без особенностей. Гипотрофия мышц кистей, голеней, стоп. Преимущественно дистальный асимметричный периферический тетрапарез до 2–3 баллов в кистях, 0–3 баллов в стопах (слева хуже); слабость сгибателей бедер и голеней 4 балла. Ходит с опорой на трость, высоко поднимая левое бедро, стопа «шлепает» об пол. Дизестезия по наружной поверхности бедер, снижение вибрационной и болевой чувствительности в кистях и левой стопе. Стимуляционная ЭМНГ: резкое снижение амплитуды сенсорных и моторных ответов нервов рук и ног, умеренное замедление скоростей проведения. С учетом сочетания стойкого синусита, сетчатого ливедо и эозинофилии больная направлена к ревматологу, установлен диагноз «Эозинофильный гранулематозный васкулит Чарджа-Стросса», а неврологический диагноз пересмотрен на «Васкулит-ассоциированная множественная мононейропатия с поражением моторных и сенсорных волокон нервов рук и ног». Назначен курс метилпреднизолона, на фоне которого достигнут регресс синусита, частичный регресс парезов, нормализовались лабораторные показатели и прекратилась нейропатическая боль в конечностях. Больная продолжает наблюдение у ревматолога и невролога. Катамнез 10 месяцев — ремиссия васкулита сохраняется, боли нет, сохраняется дистальный периферический парез в кистях (4 балла) и стопах (3 балла).

**Заключение.** Описан случай генерализованного поражения периферических нервов как один из дебютных симптомов первичного васкулита. Нетипично протекающий синусит, сопровождающийся яркой «воспалительной» картиной крови, должен настораживать врачей в отношении системного заболевания. В представленном случае установлен диагноз васкулита Чарджа-Стросса, который не менее чем в половине случаев, сопровождается острой множественной болевой сенсо-моторной нейропатией. Возможно, ускорить диагностику помог бы дополнительный акцент на кожных проявлениях, однако здесь сама больная не запомнила, когда появилось ливедо. Диагноз уточнен уже тогда, когда больная была в значительной степени инвалидизирована и истощена стойкой болью. Тем не менее, на фоне патогенетической терапии удалось добиться хорошего восстановления. Случай иллюстрирует мультисистемное поражение как проявление единого заболевания и напоминает о важности комплексного подхода к курации больных.

## Компьютерный тест для оценки функции верхней конечности у пациентов с рассеянным склерозом

И. Е. Шумаков<sup>1</sup>, А. С. Лешонков<sup>2</sup>, Д. С. Касаткин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, г. Ярославль

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Кафедра интеллектуальных информационных технологий, г. Москва

**Цель.** Разработка нового компьютерного метода диагностики нарушений мелкой моторики верхней конечности у пациентов с рассеянным склерозом (РС) и других неврологических патологий.

**Задачи.** Применение и оценка эффективности разработанного компьютерного кинетического метода диагностики нарушений мелкой моторики верхней конечности у пациентов с РС на ранней стадии заболевания, с низким уровнем инвалидизации и без выявленных нарушений двигательных функций верхних конечностей.

**Материалы и методы.** В качестве метода диагностики нарушения функции верхней конечности была разработана оригинальная компьютерная программа. Программный код реализован авторами настоящего исследования самостоятельно на языке Python. Было проведено тестирование 42 пациентов (33 женщины) с подтвержденным диагнозом РС, соответствующих критериям включения: 1) возраст от 18 до 55 лет, 2) балл по шкале EDSS до 3,5 баллов, 3) отсутствие клинических признаков пареза и нарушений координации верхних



конечностей при осмотре, 4) ремиссия в течение более 3 месяцев, 5) отсутствие когнитивных нарушений по тесту SDMT. Данные пациенты составили основную группу, средний возраст составил 36 [29; 44] лет, средняя продолжительность заболевания — 103 [45;127] месяцев, средний балл EDSS — 2 [1,5;2,5]. В качестве контроля было протестировано 45 человек (35 женщин), не имеющих явных признаков неврологических заболеваний, давших добровольное информированное письменное согласие на проведение компьютерного кинетического тестирования, обработки и демонстрации в исследовательской работе их персональных данных, средний возраст — 28 [21;37] лет.

Каждому из испытуемых давалось по 4 попытки прохождения теста на доминантную и недоминантную руку, каждая попытка ограничивалась 20 секундами. Задача испытуемого — перемещать курсор мыши в окне и нажимать клики по меткам красного цвета. В процессе исследования компьютерная кинетическая система регистрировала координаты траектории перемещения курсора, а также число корректных попаданий по меткам и количество промахов. По окончании исследования на основании этих данных рассчитывалось 13 метрик, характеризующих характер и качество движений, выполняемых испытуемым исследуемой рукой в ходе тестирования.

**Результаты.** При анализе результатов тестирования доминантной руки выявлено, что пациенты с подтверждённым РС без клинических признаков нарушений движений верхних конечностей затрачивают на 20 % больше времени на совершение движения к цели ( $p < 0,001$ ), имеют на 18 % более низкую пропускную способность движений ( $p < 0,001$ ), совершают на 54 % большее число повторных возвратов к цели ( $p = 0,012$ ), на 7 % большее число пересечений идеальной траектории движения к цели ( $p = 0,036$ ), отклонений от идеальной траектории движения по оси  $x$  (на 32 %) и  $y$  (на 52 %) ( $p < 0,001$  в обоих случаях), на 12 % сниженную среднюю скорость движения при выполнении компьютерного тестирования по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ), и на 12 % больше пиков скорости ( $p = 0,003$ ).

При анализе результатов тестирования недоминантной руки выявлено, что пациенты затрачивали на 21 % больше времени на совершение движения к цели ( $p < 0,001$ ), имеют на 17 % более низкую пропускную способность движений ( $p < 0,001$ ), на 12 % большее число пересечений идеальной траектории движения к цели ( $p = 0,008$ ), больше отклонений от идеальной траектории движения по оси  $x$  (на 22 %) ( $p = 0,001$ ) и  $y$  (на 40 %) ( $p < 0,001$ ) при выполнении компьютерного тестирования по сравнению с группой контроля.

**Выводы.** Анализ результатов исследования показал, что пациенты с подтверждённым диагнозом РС с низкой степенью инвалидизации и отсутствием клинически подтверждённых нарушений двигательных навыков верхних конечностей имеют достоверно худшие результаты прохождения компьютерного кинетического тестирования по сравнению с членами группы контроля по многим параметрам как при исследовании доминантной, так и недоминантной руки.

## Афоризмы — Жванецкизмы

Ученье — свет, а неученье — приятный полумрак.

Лотерея — наиболее точный способ учета количества оптимистов.

Красиво жить не запретишь. Но помешать можно.

Не водите машину быстрее, чем летает ваш ангел-хранитель.

Все люди братья, но не все по разуму.

Мало знать себе цену — надо еще пользоваться спросом.

Если вам долго не звонят родственники или друзья, значит у них все хорошо.

Обидно, когда твои мечты сбываются у других!

На своих ошибках учатся, на чужих — делают карьеру.

Все идет хорошо, только мимо...

Пусть лучше над тобою смеются, чем плачут.

Труднее всего человеку дается то, что дается не ему.

Мало найти свое место в жизни, надо найти его первым.

Если человек знает, чего он хочет, значит, он или много знает, или мало хочет.

В любом из нас спит гений. И с каждым днем все крепче...

Мыслить так трудно, — поэтому большинство людей судит.

Из двух зол я выбираю то, какое раньше не пробовал...

Экипаж прощается с вами и желает вам приятного полета....

Ничто так ни ранит человека как осколки собственного счастья.

Пришел — спасибо, ушел — большое спасибо...

Каждый человек по-своему прав. А по-моему — нет.

Никогда не преувеличивайте глупость врагов и верность друзей...

Как жаль, что вы наконец-то уходите...

Рожденный ползать — везде пролезет.

Встретили меня по одежке, проводили тоже плохо...

Легкомыслие — это хорошее самочувствие на свой страх и риск

Для мании величия не требуется величия, а вполне хватит мании.

Только в день рожденья узнаешь, сколько в мире ненужных вещей.

Смех без причины — признак того, что вы или идиот, или хорошенькая девушка.



# Нейромидин®

возвращает радость прикосновений

Способствует восстановлению чувствительности при различных нейропатиях<sup>1-4\*</sup>

Ступенчатая терапия, 2 месяца<sup>1\*\*</sup>

Первые 10 дней  
15 мг/мл 1 р/д



Затем до 2 месяцев  
Табл. 20 мг 3 р/д



\* В составе комплексного лечения.

\*\* Дозировка и длительность курса лечения подбираются индивидуально в зависимости от тяжести заболевания.

1. Дзяк Л.А. с соавт. // Український вісник психоневрології. - 2007. - Т. 15. - № 2. - С. 135-138. 2. Ромейко Д.И. с соавт. // Медицинские новости. - 2009. - № 6. - С. 82-85. 3. Живолупов С.А. с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - Т. 114. - № 8. - С. 25-31. 4. ИМП Нейромидин® табл. 20 мг от 20.01.2022; ИМП Нейромидин® р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.  
RUNEU2426 от 28.08.2023

СОЗДАНО OLAINFARM  
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,  
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А  
Тел./факс +7 499 551 51 10  
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

Ознакомьтесь  
с инструкцией  
по применению



  
OlainFarm