



ФНКЦ РР

ISSN 2658-6843

Том 3, № 3  
СЕНТЯБРЬ 2021

**ФИЗИЧЕСКАЯ**  
И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ  
**МЕДИЦИНА,**  
МЕДИЦИНСКАЯ  
**РЕАБИЛИТАЦИЯ**

---

PHYSICAL AND REHABILITATION  
MEDICINE, MEDICAL REHABILITATION

Официальное научное издание  
специализированной медицинской прессы для врачей

Подписной индекс 71395

**«ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА,  
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ»**

**Том 3, № 3, 2021**

**Издается с 2019 г. Выходит раз в три месяца**

**Учредитель и издатель:  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный научно-клинический центр  
реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)**

**При поддержке  
Общероссийской общественной организации содействия развитию  
медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России»**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Регистрационный номер № ФС77-74092 от 19 октября 2018 г.

Ответственность за достоверность сведений, содержащихся в рекламных объявлениях, несут рекламодатели.

Все права данного издания защищены. Ни одна из частей журнала не может быть воспроизведена или передана ни в обычной форме, ни с помощью любых средств, включая электронные и механические, а также фотокопирование, без предварительного письменного разрешения его учредителей.

Формат 60 x 84 1/8. Бумага мелованная. Печать офсетная. Объем 11 п. л. тираж 1000 экз. Заказ № 210067.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»  
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48

---

**PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE, MEDICAL REHABILITATION  
Peer-review medical journal**

**Vol 3, № 3 (2021)**

**Published since 2019. Issued once in three months**

**Editorial office and founder  
Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation**

**Sources of Support :  
«Union of rehabilitation specialists of Russia»  
25 bld 2, Petrovka street, 107031, Moscow, Russia**

The journal is registered with Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media and Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law № FS77-74092 October, 19, 2018.

© Any unauthorized use or copying is strictly prohibited by the law of the Russian Federation.

Edition 1000 copies

**Состав редколлегии журнала  
«Физическая и реабилитационная медицина,  
медицинская реабилитация»:**

**Главный редактор:**

Председатель Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ ЦВПиИ, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., профессор Иванова Галина Евгеньевна

**Первый заместитель главного редактора:**  
д.м.н., проф., академик РАН Пузин С.Н.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в анестезиологии  
и реаниматологии»:**  
д.м.н., проф. Белкин А.А.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в неврологии  
(нервные болезни)»:**  
д.м.н., проф. Прокопенко С.В.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в травматологии  
и ортопедии»:**  
д.м.н., проф. Цыкунов М.Б.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в кардиологии»:**  
д.м.н., проф. Мишина И.Е.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в онкологии»:**  
д.м.н., проф. Семиглазова Т.Ю.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в педиатрии»:**  
д.м.н., проф. Валиуллина С.А.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медико-социальная экспертиза и медико-  
социальная реабилитация»:**  
д.м.н., проф. **Пряников И.В.**

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в геронтологии  
и гериатрии»:**  
д.м.н., проф. Маличенко С.В.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Эстетическая реабилитация – регенеративно-  
активные и реконструктивные технологии»:**  
д.б.н. Труханов А.И.

**Ответственный секретарь:**  
Пугачева Ульяна Григорьевна

**Члены редколлегии и редакционного совета журнала  
«Физическая и реабилитационная медицина,  
медицинская реабилитация»:**

Аронов Давид Меерович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Бердникович Елена Семёновна, к.п.н., доц. (Россия, Москва)  
Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)  
Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Буйлова Татьяна Валентиновна, д.м.н., проф. (Россия, Нижний Новгород)  
Герасименко Марина Юрьевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Гречко Андрей Вячеславович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)  
Даминов Вадим Дамирович, д.м.н. (Россия, Москва)  
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Дымочка Михаил Анатольевич, д.м.н., доц. (Россия, Москва)  
Zampolini Mauro, Professor, MD (Италия, Фолиньо, Перуджа)  
Звоников Вячеслав Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Зельман Владимир Лазаревич, д.м.н., проф., академик РАН (США, Санта-Моника)  
Зилов Вадим Георгиевич, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)  
Кадыков Альберт Серафимович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Касаткин Владимир Николаевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Корчажкина Наталья Борисовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Кузовлев Артём Николаевич, д.м.н., доц. (Россия, Москва)  
Лебединский Константин Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)  
Левин Олег Семёнович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Лайшева Ольга Арленовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Мельникова Елена Валентиновна, д.м.н., доц. (Россия, Санкт-Петербург)  
Молчанов Игорь Владимирович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Никитин Игорь Геннадьевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Николаев Николай Станиславович, д.м.н., проф. (Россия, Чебоксары)  
Огай Дмитрий Сергеевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Олескин Александр Владимирович, д.б.н., проф. (Россия, Москва)  
Перепелица Светлана Александровна, д.м.н., проф. (Россия, Калининград)  
Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)  
Петрова Марина Владимировна, д.м.н. (Россия, Москва)  
Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)  
Полетаев Александр Борисович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Поляев Борис Александрович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)  
Саидбегов Джалалутдин Гаджиевич, д.м.н., проф. (Италия, Рим)  
Сарана Андрей Михайлович, к.м.н. (Россия, Санкт-Петербург)  
Сергеев Сергей Васильевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Carmelo Rizzo, Professor, MD (Италия, Рим)  
Sobotka Lubos, Professor, MD, PhD (Чешская Республика, Градец-Кралове)  
Суворов Андрей Юрьевич, к.м.н. (Россия, Москва)  
Супонева Наталья Александровна, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)  
Weerkamp-Bartholomeus Paula, Professor, MD (Нидерланды, Вурендал)  
Филоненко Елена Вячеславовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Хасанова Дина Рустемовна, д.м.н., проф. (Россия, Казань)  
Хатькова Светлана Евгеньевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Чичановская Леся Васильевна, д.м.н., доц. (Россия, Тверь)  
Шамалов Николай Анатольевич, д.м.н. (Россия, Москва)  
Шакула Александр Васильевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Шестопалов Александр Ефимович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Щегольков Александр Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Juosevicius Alvydas, PhD, Doctor of science, Professor Academician EARM  
(Больница Вильнюсского университета Santaros Klinikos, Литва, Вильнюс)

**Адрес редакции:**

107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Тел.: +7 (926) 001-43-85, +7 (925) 083-89-48; e-mail: prm-journal@fnkcr.ru

<https://journals.eco-vector.com/2658-6843>

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS

## Редакционная статья

- Н.В. Белобородова, А.В. Гречко, А.Ю. Зурабов,  
Ф.М. Зурабов, А.Н. Кузовлев, М.В. Петрова,  
Е.А. Черневская, А.А. Яковлев  
**Перспективы применения технологии адаптивной  
фаготерапии в реабилитации пациентов,  
перенесших новую коронавирусную инфекцию** . . . . . 254

## Оригинальные исследования

- К.В. Воинова, Г.С. Макшаков, Е.П. Евдошенко  
**Реабилитация ходьбы и баланса при рассеянном  
склерозе с помощью прогрессивных тренировок  
мощности с отягощением: опыт пилотного  
исследования** . . . . . 260
- А.М. Тынтерова, С.А. Перепелица, Ю.Е. Скалин,  
И.В. Реверчук, М.Ю. Яковлев, О.А. Тихонова,  
А.А. Гришина  
**Диагностика психоэмоциональных  
и когнитивных нарушений в остром периоде  
ишемического инсульта** . . . . . 270
- М.В. Мартынова, М.В. Петровская, М.В. Штерн,  
А.С. Куликов, Е.В. Милованова, М.В. Петрова  
**Анализ структуры нарушений психоэмоциональной  
сферы у пациентов с последствиями острого  
нарушения мозгового кровообращения, проходивших  
реабилитацию в ФНКЦ РР, в условиях  
социально-коммуникативной депривации** . . . . . 281

## Обзоры

- О.А. Шевелев, М.В. Петрова, М.Ю. Юрьев,  
А.В. Смоленский, М.А. Жданова  
**Механизмы низкотемпературных  
реабилитационных технологий.  
Экстремальная аэрокриотерапия** . . . . . 291
- Т.А. Камилова, А.С. Голота, Д.А. Вологжанин,  
О.В. Шнейдер, С.Г. Щербак  
**Биомаркеры детского церебрального паралича** . . . . . 301

## Новые методы и технологии, дискуссии

- А.Н. Черкасова, К.А. Яцко, М.С. Ковязина,  
Н.А. Варако, М.В. Кротенкова, Е.И. Кремнева,  
А.Г. Брутян, Ю.В. Рябинкина, А.А. Белкин,  
В.А. Белкин, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов  
**Разработка парадигм с целью диагностики  
«скрытого сознания» и когнитивно-моторного  
разобщения у пациентов с хроническими  
нарушениями сознания** . . . . . 318
- В.А. Косов, Н.П. Требина, Н.В. Свист, А.И. Павлов,  
Д.В. Сливинский, А.В. Шакула  
**Сравнительный анализ качества медицинской  
помощи у больных ишемической болезнью сердца  
с хронической сердечной недостаточностью  
в лечебно-профилактических учреждениях  
Московской области** . . . . . 322
- Н.С. Николаев, В.Э. Андреева, Е.В. Преображенская,  
О.А. Васильева, А.Н. Тарасов  
**Информационные технологии в управлении  
госпитализацией в федеральной медицинской  
организации** . . . . . 329

## Editorial

- N.V. Beloborodova, A.V. Grechko, A.Yu. Zurabov,  
F.M. Zurabov, A.N. Kuzovlev, M.V. Petrova,  
E.A. Chernevskaya, A.A. Yakovlev  
**Prospects of Using Adaptive  
Phage Therapy in the Rehabilitation  
of Post-COVID-19 Patients** . . . . . 254

## Original studies

- K.V. Voinova, G.S. Makshakov, E.P. Evdoshenko  
**Progressive Resistance Power  
Training for Gait and Balance  
Rehabilitation in Multiple Sclerosis:  
A Pilot Single-Arm Study** . . . . . 260
- A.M. Tynterova, S.A. Perepelitsa, Yu.E. Skalin,  
I.V. Reverchuk, M.Yu. Yakovlev, O.A. Tikhonova,  
A.A. Grishina  
**Diagnostic of Psychoemotional  
and Cognitive Impairments in Acute  
Ischemic Stroke** . . . . . 270
- M.V. Martynova, M.V. Petrovskaya, M.V. Stern,  
A.S. Kulikov, E.V. Milovanova, M.V. Petrova  
**Analysis of the Structure of Psycho-Emotional  
Disorders in Patients with Consequences  
of CVA who Underwent Rehabilitation  
at the FSCCRR in Conditions of Social  
and Communicative Deprivation** . . . . . 281

## Reviews

- O.A. Shevelev, M.V. Petrova, M.Yu. Yuriev,  
A.V. Smolensky, M.A. Zhdanova  
**Mechanisms of Low-Temperature  
Rehabilitation Technologies.  
Extreme aerocriotherapy** . . . . . 291
- T.A. Kamilova, A.S. Golota, D.A. Vologzhanin,  
O.V. Shneider, S.G. Sherbak  
**Cerebral Palsy Biomarker** . . . . . 301

## New methods and technologies, disussions

- A.N. Cherkasova, K.A. Yatsko, M.S. Kovyazina,  
N.A. Varako, M.V. Krotenkova, E.I. Kremneva,  
A.G. Broutian, Y.V. Ryabinkina, A.A. Belkin,  
V.A. Belkin, N.A. Suponeva, M.A. Piradov  
**Development of Paradigms for the Diagnosis  
of "Covert Cognition" and Cognitive Motor  
Dissociation in Patients with Chronic Disorders  
of Consciousness** . . . . . 318
- V.A. Kosov, N.P. Trebina, N.V. Svist, A.I. Pavlov,  
D.V. Slivinsky, A.V. Shakula  
**Comparative Analysis of the Quality  
of Care in Patients with Coronary Heart  
Disease with Chronic Heart Failure  
in Medical and Preventive Institutions  
in the Moscow Region** . . . . . 322
- N.S. Nikolaev, V.E. Andreeva, E.V. Preobrazhenskaya,  
O.A. Vasilieva, A.N. Tarasov  
**Information Technology in Hospitalization  
Management in a Federal Medical  
Organization** . . . . . 329

<https://doi.org/10.36425/rehab80658>

## Перспективы применения технологии адаптивной фаготерапии в реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Н.В. Белобородова<sup>1</sup>, А.В. Гречко<sup>1</sup>, А.Ю. Зурабов<sup>2</sup>, Ф.М. Зурабов<sup>2, 3</sup>, А.Н. Кузовлев<sup>1</sup>, М.В. Петрова<sup>1</sup>, Е.А. Черневская<sup>1</sup>, А.А. Яковлев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-производственный центр «МикроМир», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Работа посвящена организации постковидной реабилитации с помощью разработки стратегии адаптивной фаготерапии, которая представляет собой изготовление и применение комплекса бактериофагов для конкретного лечебного учреждения/отделения на основе актуальной коллекции госпитальных штаммов бактерий, выделенных из биоматериала пациентов этого же учреждения. Бактериофаги активно применяли в мире в 20–40-е годы XX века в различных областях медицины, однако скорое открытие антибиотиков и недостаточное понимание биологии бактериофагов ограничивало их применение. Использование комплексных препаратов бактериофагов из коллекционных чистых линий бактериофагов НПЦ «МикроМир» (набор различных фагов, направленных на восстановление микробиома человека после перенесенной ковид-инфекции) позволило резко снизить количество применяемых антибиотиков в отделениях реанимации и интенсивной терапии и, как следствие, антибиотикорезистентность при доказанной безопасности фаготерапии.

**Ключевые слова:** фаготерапия; COVID-19; реабилитация.

**Для цитирования:** Белобородова Н.В., Гречко А.В., Зурабов А.Ю., Зурабов Ф.М., Кузовлев А.Н., Петрова М.В., Черневская Е.А., Яковлев А.А. Перспективы применения технологии адаптивной фаготерапии в реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(3):254–259. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab80658>

**Поступила:** 20.08.2021 **Принята:** 29.09.2021 **Опубликована:** 04.10.2021

## Prospects of Using Adaptive Phage Therapy in the Rehabilitation of Post-COVID-19 Patients

N.V. Beloborodova<sup>1</sup>, A.V. Grechko<sup>1</sup>, A.Yu. Zurabov<sup>2</sup>, F.M. Zurabov<sup>2, 3</sup>, A.N. Kuzovlev<sup>1</sup>, M.V. Petrova<sup>1</sup>, E.A. Chernevskaya<sup>1</sup>, A.A. Yakovlev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research and Production Center "MicroMir", Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

The work is devoted to the organization of postcovid rehabilitation by developing a strategy of adaptive phage therapy, which is the production and application of a complex of bacteriophages for a specific medical institution/department based on an up-to-date collection of hospital bacterial strains isolated from the biomaterial of patients of the same institution. Bacteriophages were actively used in the world in the 20–40s of the twentieth century in various fields of medicine, but the rapid discovery of antibiotics and the lack of understanding of bacteriophage biology limited their use. The use of complex preparations of bacteriophages from the collection pure lines of bacteriophages of the SPC "MicroMir" a set of various phages aimed at restoring the human microbiome after a covid infection allowed to sharply reduce the number of antibiotics used in intensive care units and reduce antibiotic resistance with proven safety of phage therapy.

**Keywords:** phage therapy; COVID-19; rehabilitation.

**For citation:** Beloborodova NV, Grechko AV, Zurabov AYu, Zurabov FM, Kuzovlev AN, Petrova MV, Chernevskaya EA, Yakovlev AA. Prospects of Using Adaptive Phage Therapy in the Rehabilitation of Post-COVID-19 Patients. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(3):254–259. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab80658>

**Received:** 20.08.2021 **Accepted:** 29.09.2021 **Published:** 04.10.2021

## Введение

Устойчивость к антибиотикам является на сегодня одной из наиболее серьезных угроз для здоровья человечества, продовольственной безопасности и развития [1]. Данный вопрос находится в фокусе внимания Совета безопасности Российской Федерации. Правительством Российской Федерации утверждена Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. [2]. Основные источники возникновения антибиотикорезистентности — сельское хозяйство и медицина. Резистентность ко всему арсеналу имеющихся антибиотиков среди нозокомиальных бактерий, вызывающих пневмонии, мочевые инфекции, сепсис, в настоящее время в ряде российских клиник приближается к 90% [3]. В качестве причин стремительного роста антибиотикорезистентности называют ситуацию безальтернативности антибиотикам широкого спектра, чрезмерность и нерациональность их применения.

Пандемия новой коронавирусной инфекции значительно обострила данную проблему в связи с массовым и бесконтрольным применением антибиотиков в амбулаторных и стационарных условиях. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой серьезную проблему для здравоохранения. По состоянию на сентябрь 2021 года с начала пандемии Всемирной организацией здравоохранения зарегистрировано более 4,5 млн смертей от новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [4]. При этом даже у пациентов, перенесших инфекцию в средней и тяжелой форме, длительное время сохраняются различные нарушения как следствие прямого повреждения органов и тканей во время затяжного критического состояния, обострения хронических заболеваний [5]. Исходя из проведенных на сегодняшний день исследований, вирус затрагивает все органы и системы, нельзя также исключить возможность непосредственного повреждения головного мозга вследствие нейротропности вируса [6, 7]. Совокупность различных симптомов, так или иначе связанных с течением коронавирусной инфекции, названа постковидным синдромом, которому присвоен отдельный код в Международном классификаторе болезней в 2020 году [8]. Минздрав России считает обязательной реабилитацию после COVID-19, сроки которой варьируют от 2–3 мес, а в отдельных случаях могут достигать одного года [9]. Основная цель реабилитации в отделениях реанимации и интенсивной терапии после COVID-19 — профилактика развития синдрома «последствий интен-

сивной терапии», обусловленного иммобилизацией в условиях искусственной вентиляции легких, когнитивных ограничений на фоне комплексной медикаментозной терапии (опиатные анальгетики, гипнотики), необходимых для лечения неотложного состояния [10, 11].

Учитывая системное влияние вируса на организм, необходимы разработка и внедрение комплексных программ реабилитации пациентов с постковидным синдромом. Одним из ключевых звеньев постковидной реабилитации является поиск способов восстановления микроэкологии человека как важнейшего регулятора гомеостаза макроорганизма. Большие перспективы открываются при использовании современных комплексных препаратов бактериофагов для реабилитации.

Бактериофаги активно применяли в мире в 20–40-е годы XX века, до появления сульфаниламидных препаратов и антибиотиков, в различных областях медицины, в том числе в нашей стране [12]. По своей природе они являются внутриклеточными облигатными паразитами бактерий, размножаются внутри бактериальных клеток, вызывая их лизис; при этом бактериофаги никак не взаимодействуют с эукариотическими клетками организма человека, что выгодно отличает бактериофаги от антибиотиков. Накопленный клинический опыт демонстрирует высокую эффективность и безопасность лечебно-профилактических препаратов с бактериофагами при лечении инфекций в акушерской, гинекологической, урологической практике [13]. При использовании бактериофагов в комплексе лечебных мероприятий инфекционные осложнения развиваются значительно реже [14–16]. В природных условиях фаги встречаются там, где есть гомологичные к ним бактерии. Они могут находиться и в организме человека, осуществляя его защиту от микроорганизмов, вызывающих различные гнойно-септические процессы.

## Применение бактериофагов — новое направление в реабилитации

Новым перспективным направлением является применение бактериофагов для преодоления антибиотикорезистентности в условиях реанимационных и реабилитационных отделений. Инновационность данного научного подхода заключается в разработке технологии адаптивной фаготерапии, которая представляет собой изготовление и применение комплекса бактериофагов для конкретного лечебного учреждения/отделения на основе актуальной коллекции госпитальных штаммов бактерий, выделенных из биоматериала пациентов этого же учреждения/отделения.

Ученым советом ФНКЦ РР одобрен данный научный проект, проводится разработка протоколов доклинических и клинических исследований, проработана правовая охрана, готовятся научные публикации. Завершено пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности применения комплекса бактериофагов у крайне тяжелых пациентов с повреждениями головного мозга различной этиологии, нуждающихся в протезировании жизненно важных функций. По итогам применения разработанной технологии адаптивной фаготерапии получены следующие медико-социально значимые результаты:

- снижено общее потребление антибиотиков широкого спектра в отделениях реанимации;
- по данным классических микробиологических и молекулярных методов исследований, применение бактериофагов способствует снижению антибиотикорезистентности проблемных микроорганизмов в отделениях реанимации;
- доказаны безопасность и эффективность комплекса бактериофагов в лечении наиболее тяжелой категории пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии.

В рамках дальнейшего развития этого проекта Ученым советом ФНКЦ РР рассмотрена и утверждена концепция постковидной реабилитации с применением технологии адаптивной фаготерапии. Разработаны и утверждены табель оснащенности и три протокола реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию:

- медицинская реабилитация пациентов в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии;
- медицинская реабилитация пациентов в санаторно-курортных условиях;
- медицинская реабилитация пациентов в амбулаторных условиях.

Основа всех протоколов — персонализированное применение комплексных препаратов бактериофагов из коллекционных чистых линий бактериофагов НПЦ «МикроМир» (ингаляционное введение Бронхофага; обработка кожных покровов в области трахеостомы, носовых ходов и полости рта препаратами Отофаг, Фагодент, Фагодерм; энтеральное введение кишечного бактериофага). В качестве пилотной площадки для реализации разработанных протоколов постковидной реабилитации выбраны лицензированные койки Санатория «Узкое» ФНКЦ РР. Для оптимизации процедуры тиражирования данной технологии проводится проработка вопроса организации на базе ФНКЦ РР референсной производственной площадки для изготовления персонализированных комплексов бактериофагов из коллекционных чистых линий бактериофагов НПЦ «МикроМир»

(производственная аптека на базе ФНКЦ РР). Кроме того, планируется включение рекомендации по применению технологии адаптивной фаготерапии в обновленные временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

### **Механизм действия бактериофагов в рамках реабилитации постковидных пациентов**

Современные научные данные позволяют рассматривать микробиом человека как один из важных (пусть и невидимых) органов, участвующих в поддержании гомеостаза в организме хозяина. Доказано, что дисбаланс или дисфункция микробиоты тесно связаны с развитием патологических состояний: например, микроорганизмы полости рта и легких могут влиять на исход многих инфекционных заболеваний, регулируя иммунитет слизистой оболочки хозяина [17, 18], а нарушенная микробиота кишечника способствует возникновению и прогрессированию вирусной инфекции по оси кишечник–легкие (gut–lung axis) [19–21]. И наоборот, вирусная инфекция может нарушить локальный микробиом, что проявляется изменением состава и функции дисбиотического микробного сообщества, способствует более тяжелому течению заболевания. Данные свидетельствуют о том, что инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, повышает восприимчивость пациентов к развитию суперинфекции, приводя к увеличению тяжести заболевания и смертности [22]. Ряд работ демонстрирует радикальное изменение микробиоты кишечника пациентов, перенесших COVID-19, характеризующееся пролиферацией условно-патогенных микроорганизмов и истощением благоприятных комменсалов по сравнению со здоровыми людьми [23, 24]. Кроме того, на примере пациентов, инфицированных вирусом гриппа, показано, что восстановление гомеостаза нарушенной микробиоты кишечника совпадает с выздоровлением и элиминацией вируса [25]. Растет число научных работ, которые свидетельствуют в пользу предположения, что состояние микробиоты является не только маркером здоровья, но и терапевтической мишенью.

Тем более интересно, что в крови здоровых людей концентрации микробных метаболитов достаточно стабильны у разных людей, независимо от пола, возраста, времени года и характера питания. Мы убедились в этом на примере изучения ароматических микробных метаболитов — фенилкарбоновых кислот — при обследовании более 70 здоровых доноров [26]. Этот факт указывает на существование механизмов, обеспечивающих в норме стабильные

концентрации микробных метаболитов в системном кровотоке, и, следовательно, их значимость для макроорганизма. Микробные метаболиты активно участвуют в поддержании гомеостаза организма здорового человека, включая эндокринную регуляцию и иммунную адаптацию к микробным нагрузкам. «Обмен информацией» микробного сообщества с клетками и органами человека-хозяина обеспечивается посредством разных сигнальных молекул, в том числе через метаболиты бактерий. Существование такого «диалога» микробиоты и мозга доказано при различных патологических состояниях и заболеваниях мозга [27].

Более того, метаболиты бактерий могут воздействовать на функцию головного мозга путем прямой и косвенной модуляции воспаления, что показано в сравнительном исследовании на базе ФНКЦ РР двух групп пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, при обратимости или прогрессировании неврологических расстройств. Выявленные ассоциации между конкретными бактериальными таксонами в образцах фекалий, неврологическим статусом и уровнями метаболитов в крови позволяют предположить, что воздействие на конкретные виды микроорганизмов и метаболизм кишечной микробиоты может стать перспективным инструментом для регулирования функции головного мозга [28], что, несомненно, является актуальным в рамках реабилитации постковидных пациентов.

Бактериофаги в природе играют важную роль регулятора численности бактериальных популяций, такую же роль фаги играют в регулировании численности бактерий в микробиоме человека. Понимание этой роли бактериофагов стало основанием для развития концепции иммунитета, основанного на фагах, обнаруживаемых на слизистых оболочках (Bacteriophage Adherence Immunity) [29, 30]. Бактериофаги на слизистых рассматриваются в качестве первой линии противодействия развитию дисбиотических процессов в организме, они включаются в процесс сдерживания бактериального размножения еще до реакции клеточных и гуморальных механизмов иммунной системы, а также способствуют ускорению достижения микробиомом новой точки равновесия в случае развития дисбиоза [30].

### **Заключение**

Комплексные препараты бактериофагов, целенаправленно созданные для обеспечения высокой литической активности в отношении штаммов бактерий с множественной антибиотикорезистентностью, позволят у постковидных пациентов снизить колонизацию слизистых оболочек «проблемными»

микроорганизмами, против которых препараты с другими механизмами действия на микробиоту (пре-, про- и метабиотики) могут быть бессильны.

Бактериофаги помогут обеспечить реализацию тактики максимального сдерживания в отношении чрезмерного применения антибиотиков, позволят отказаться от назначения антибиотиков там, где нет прямых показаний (таких как острый гнойно-воспалительный процесс), а наблюдаются лишь проявления патологической колонизации. Именно поэтому «реабилитация микробиоты» с помощью бактериофагов, направленная на восстановление гомеостаза в системе микро-макроорганизм, может и должна быть поставлена в основу комплексной реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

### **Дополнительная информация Источник финансирования**

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

### **Funding source**

This study was not supported by any external sources of funding.

### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

### **Вклад авторов**

**Н.В. Белобородова, Е.А. Черневская, Ф.М. Зурабов, А.А. Яковлев** — поисково-аналитическая работа, написание и редактирование текста статьи; **А.В. Гречко, А.Ю. Зурабов, А.Н. Кузовлев, М.В. Петрова** — научная редакция рукописи, рассмотрение и одобрение окончательного варианта рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### **Author contribution**

**N. V. Beloborodova, E. A. Chernevskaya, F. M. Zura-  
bov, A. A. Yakovlev** — search and analytical work,  
manuscript writing; **A. V. Grechko, A. Yu. Zurabov,**

**A. N. Kuzovlev, M. V. Petrova** — critical revision of the manuscript for important intellectual content, review and approve the final manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work,

acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Список литературы / References

1. Antibiotic resistance [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 August 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации № 2045-р от 25.09.2017 «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности». [Decree of the Government of the Russian Federation No. 2045-r of September 25, 2017 "Ob utverzhdenii Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnj rezistentnosti" (In Russ).] Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_279129/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_279129/). Дата обращения: 20.09.2021.
3. Круглый В. Антибиотикорезистентность в России: влияние пандемии новой коронавирусной инфекции [интернет]. Совет Федерации Федерального собрания Российской Федерации, 2021. Режим доступа: <http://council.gov.ru/events/news/126439>. Дата обращения: 20.09.2021.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [cited 2021 August 10]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397
6. Desforges M, Le Coupancec A, Dubeau P, et al. Human Coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014
7. Hajra A, Mathai SV, Ball S, et al. Management of thrombotic complications in COVID-19: an update. *Drugs*. 2020;80(15):1553–1562. doi: 10.1007/s40265-020-01377-x
8. ICD-11. International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information [cited 2021 August 10]. Available from: <https://icd.who.int/>
9. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020) (утв. Минздравом России). [Temporary methodological recommendations. Medical rehabilitation for a new coronavirus infection (COVID-19). Version 2 (31.07.2020) (approved by the Ministry of Health of Russia). (In Russ).] Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020\\_Reab\\_COVID-19\\_v1.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf). Дата обращения: 20.09.2021.
10. Responding to COVID-19 and beyond: A framework for assessing early rehabilitation needs following treatment in intensive care. Collaborative, N.P.-I.C.R. Intensive Care Society; 2020. P. 1–36.
11. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. Covid-19 and post intensive care syndrome: a call for action. *J Rehabil Med*. 2020;52(4): jrm00044. doi: 10.2340/16501977-2677
12. Летаров А.В. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии // *Биохимия*. 2020. Т. 85, № 9. С. 1189–1212. [Letarov AV. History of early bacteriophage research and emergence of key concepts in virology. *Biochemistry*. 2020;85(9): 1093–1112. (In Russ).] doi: 10.31857/S0320972520090031
13. Leitner L, Ujmajuridze A, Chanishvili N, et al. Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(3):427–436. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30330-3
14. Kutter E. Phage Therapy: Bacteriophages as Natural, Self-Replicating Antimicrobials. Practical Handbook of Microbiology, Third Edition; 2015.
15. Merabishvili M, Pirnay JP, Verbeken G, et al. Quality-Controlled small-scale production of a well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials. *PLoS One*. 2009;4(3):e4944. doi: 10.1371/journal.pone.0004944
16. Fabijan A, Lin RC, Ho J, et al. Safety of bacteriophage therapy in severe Staphylococcus aureus infection. *Nat Microbiol*. 2020;5(3):465–472. doi: 10.1038/s41564-019-0634-z
17. Bao L, Zhang C, Dong J, et al. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: beware of lung co-infection. *Front Microbiol*. 2020;11:1840. doi: 10.3389/fmicb.2020.01840
18. Mammen MJ, Scannapieco FA, Sethi S. Oral-lung microbiome interactions in lung diseases. *Periodontology 2000*. 2020;83(1):234–241. doi: 10.1111/prd.12301
19. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(1):55–63. doi: 10.1038/nrmicro.2016.142
20. Zhang D, Li S, Wang N, et al. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front Microbiol*. 2020;11:301. doi: 10.3389/fmicb.2020.00301
21. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:9. doi: 10.3389/fcimb.2020.00009
22. Xiang Z, Koo H, Chen Q, et al. Potential implications of SARS-CoV-2 oral infection in the host microbiota. *Oral Microbiol*. 2020;13(1):1853451. doi: 10.1080/20002297.2020.1853451

23. Zuo T, Zhang F, Lui GC, et al. Alterations in gut microbiota of patients with Covid-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944–955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
24. Wu Y, Cheng X, Jiang G, et al. Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021;7(1):61. doi: 10.1038/s41522-021-00232-5
25. Kaul D, Rathnasinghe R, Ferres M, et al. Microbiome disturbance and resilience dynamics of the upper respiratory tract during influenza A virus infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):2537. doi: 10.1038/s41467-020-16429-9
26. Белобородова Н.В., Мороз В.В., Осипов А.А., и др. Нормальный уровень сепсис-ассоциированных фенолкарбоновых кислот в сыворотке крови человека // *Биохимия*. 2015. Т. 80, № 3. С. 449–455. [Beloborodova NV, Moroz VV, Osipov AA, et al. Normal level of sepsis-associated phenylcarboxylic acids in human serum. *Biochemistry*. 2015;80(3):374–378. (In Russ.)] doi: 10.1134/S0006297915030128
27. Beloborodova NV, Grechko AYU. "Dialogue" between the human microbiome and the brain. In: Beloborodova N.V., Grechko A.V., editors. *Human Microbiome*. London: Intech Open; 2021. Chapter 2. P. 92–241. doi: 10.5772/intechopen.94431
28. Chernevskaya E, Beloborodova N, Klimenko N, et al. Serum and fecal profiles of aromatic microbial metabolites reflect gut microbiota disruption in critically ill patients: a prospective observational pilot study. *Crit Care*. 2020; 24(1):312. doi: 10.1186/s13054-020-03031-0
29. Barr JJ, Auro R, Furlan M, et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(26):10771–10776. doi: 10.1073/pnas.1305923110
30. Almeida G, Laanto E, Ashrafi R, Sundberg LR. Bacteriophage adherence to mucus mediates preventive protection against pathogenic bacteria. *mBio*. 2019;10(6):e01984-19. doi: 10.1128/mBio.01984-19

## Информация об авторах

**Белобородова Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор [Natalya V. Beloborodova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; адрес: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 [address: 25-2, Petrovka street, Moscow, 107031, Russia]; e-mail: nvbeloborodova@yandex.ru, eLibrary SPIN: 8739-0123

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2328-1610>

**Гречко Андрей Вячеславович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Andrey V. Grechko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences]; e-mail: avgrechko@fnkcr.ru; eLibrary SPIN: 4865-8723

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3318-796X>

**Зурабов Александр Юрьевич** [Aleksandr Yu. Zura-  
bov]; e-mail: azurabov@micromir.bio

**Зурабов Федор Михайлович**, магистр биологических наук, аспирант [Fedor M. Zurabov, Graduate Student], e-mail: fmzurabov@micromir.bio

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7947-1128>

**Кузовлев Артём Николаевич**, д.м.н. [Artem N. Kuzovlev, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: artem\_kuzovlev@mail.ru; eLibrary SPIN: 8648-3771

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

**Петрова Марина Владимировна**, д.м.н., доцент [Marina V. Petrova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor]; e-mail: mail@petrovamv.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

**Черневская Екатерина Александровна**, к.б.н. [Ekaterina A. Chernevskaya, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kate.chernevskaya@gmail.com; eLibrary SPIN: 1141-7892

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9316-8907>

**Яковлев Алексей Александрович** [Alexey A. Yakovlev, MD]; e-mail: ayakovlev@fnkcr.ru; eLibrary SPIN: 2783-9692

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8482-1249>

<https://doi.org/10.36425/rehab77932>

## Реабилитация ходьбы и баланса при рассеянном склерозе с помощью прогрессивных тренировок мощности с отягощением: опыт пилотного исследования

К.В. Воинова, Г.С. Макшаков, Е.П. Евдошенко

Городской центр рассеянного склероза, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Обоснование.** Одним из основных симптомов прогрессирования рассеянного склероза является постепенно нарастающая мышечная слабость. Тренировки с отягощением могут улучшить мышечную силу, однако исследований в этом направлении пока недостаточно. **Цель исследования** — оценить влияние 4-недельного протокола тренировки мощности мышечного сокращения с помощью прогрессивных тренировок с отягощением (ПТО) на показатели тестов походки и равновесия у пациентов с рассеянным склерозом. **Материал и методы.** Выполнено пилотное исследование по оценке эффективности и переносимости тренировки мощности мышечного сокращения без группы контроля. Включены пациенты с рассеянным склерозом согласно критериям McDonald 2017. Характеристики медицинского вмешательства: программа ПТО 5 раз в неделю в дополнение к другим методам реабилитации. Первичная конечная точка: время 6-минутного теста ходьбы (6MWT) в конце курса (неделя 4; Н4) в сравнении с началом курса (неделя 1; Н1). Вторичные точки включали время по тестам 25-футовой ходьбы (Т25FW), «Встань и иди» (TUG), пятикратному тесту «Сиди и стой» (5TSST), балл по расширенной шкале инвалидизации (EDSS). **Результаты.** Включены в исследование и выполнили все процедуры исследования 25 пациентов с рассеянным склерозом (женщины 19/25; 76%). После 4-недельного курса реабилитации достигнуто статистически значимое улучшение по всем измеренным тестам. В тесте 6MWT 20/25 (80%) пациентов показали увеличение пройденного расстояния выше порогового значения (+21,6 м). Изменения в других тестах были менее выраженными: у 3/25 (12%) пациентов в тестах TUG и 5TSST, у 6/25 (24%) — в тесте Т25FW. Сравнение с помощью парного критерия Вилкоксона показало значимое улучшение мышечной силы в сгибателях бедра слева: средний балл (SD) на точках Н1 и Н4 — 3,96 (0,67) и 4,72 (0,46) соответственно ( $p=0,04$ ), а также тренд в сторону значимого увеличения силы в сгибателях бедра на правой ноге: Н1 — 3,68 (0,8); Н4 — 4,52 (0,65),  $p=0,08$ . Пациенты с улучшением в тесте Т25FW имели меньший средний балл по шкале EDSS по сравнению с теми, у кого не было достигнуто улучшений — 4,72 (1,3) и 5,8 (1,04) соответственно ( $p=0,032$ ). Регрессионный анализ не выявил предикторов улучшения на этапе Н1. Переносимость вмешательства была удовлетворительной, нежелательных явлений не отмечено. **Заключение.** Тренировка мощности мышечного сокращения с помощью ПТО приводит к улучшению скорости ходьбы в тестах 6-минутной (6MWT) и 25-футовой (Т25FW) ходьбы. Изменения в тесте Т25FW чаще достигались пациентами с меньшим баллом по EDSS.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; прогрессивная тренировка с отягощением; реабилитация.

**Для цитирования:** Воинова К.В., Макшаков Г.С., Евдошенко Е.П. Реабилитация ходьбы и баланса при рассеянном склерозе с помощью прогрессивных тренировок мощности с отягощением: опыт пилотного исследования. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(3):260–269. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab77932>

**Поступила:** 12.08.2021 **Принята:** 22.08.2021 **Опубликована:** 04.10.2021

### Обоснование

Одним из основных симптомов прогрессирования рассеянного склероза (РС) является постепенно нарастающая мышечная слабость [1, 2]. Мышечная слабость у пациентов с РС может усугубляться спастичностью, деформацией суставов и болью, нарушением равновесия, контроля осанки и биомеханики походки [3–5], что вызывает ограничение мобильности, повышает риск падений и в целом приводит к снижению качества жизни, связанного со здоровьем [6–8]. Существует связь между тяже-

стью проявлений заболевания и нарушениями походки при РС по сравнению со здоровыми субъектами [9–11]. Дефицит мышечной силы может быть связан как с нейрогенными, так и механическими (мышечными) факторами [12–14].

Прогрессивная тренировка силы с отягощением (ПТО) является эффективным средством реабилитации пациентов с рассеянным склерозом [14, 15]. ПТО способствует увеличению мышечной силы и функциональным улучшениям в таких аспектах, как ходьба и баланс [16, 17]. Регулярные упражнения могут

# Progressive Resistance Power Training for Gait and Balance Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Pilot Single-Arm Study

K.V. Voinova, G.S. Makshakov, E.P. Evdoshenko

St. Petersburg City Center of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 31, Saint Petersburg, Russian Federation

**Background:** Progressive resistance training (PRT) has been recognized as an effective rehabilitation tool for people with multiple sclerosis (pwMS), leading to increased muscle strength and improvements in gait and balance. However, still little is known about the effectiveness of muscle power training on gait and balance. **Aims:** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of 4-weeks inpatient power training protocol on parameters of gait and balance in pwMS. **Materials and methods:** 26 subjects aged 18–65 years and Expanded Disability Status Scale (EDSS) score 2.0 to 6.5. Receiving standard rehabilitation with PRT was applied for 30 minutes, 5 days a week for 4 weeks in addition to other rehabilitation methods. The primary endpoint was the time of 6-minute walking test (6MWT) at week 4 (W4) compared to week 1 (W1). Secondary outcomes included the time in Timed 25-foot walking test (T25FW), Timed Up-and-Go test (TUG), 5 times sit-to-stand test (5TSST), Expanded Disability Status Scale Score (EDSS), muscle strength. **Results:** After the 4-week course of rehabilitation a significant improvement was reached in all tests. The most prominent was the improvement in the 6MWT with 20/25 (80%) patients showing the increase in the distance walked above the minimal clinically important difference (MCID). Changes in other tests were less manifest: 3/25 (12%) of patients improved above MCID in both TUG and 5TSST, 6/25 (24%) patients — in T25FW. After a 4-week course of rehabilitation, a significant improvement was acquired in the 6MWT. Changes in other tests were significantly less manifest. Muscle in hip flexors improved significantly on the left side: mean (SD) at W1 — 3,96 (0,67) vs W4 — 4,72 (0,46;  $p=0,04$ ), and showed the trend to significance of the right side: W1 — 3,68 (0,8); W4 — 4,52 (0,65),  $p=0,08$ . **Conclusions:** The most significant effect was achieved in the primary outcome that was the distance walked in 6MWT. Less disabled patients can show better improvement in further studies, as was defined by T25FW test. Regular exercise can improve daily activity using a program that patients can easily do at home on their own.

**Keywords:** multiple sclerosis; strength training; muscle strength; rehabilitation.

**For citation:** Voinova KV, Makshakov GS, Evdoshenko EP. Progressive Resistance Power Training for Gait and Balance Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Pilot Single-Arm Study. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(3):260–269. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab77932>

**Received:** 12.08.2021 **Accepted:** 22.08.2021 **Published:** 04.10.2021

улучшить повседневную активность, состояние сердечно-сосудистой системы и восприятие состояния здоровья у пациентов с РС [12, 18]. По данным L. de Bolt и J. McCubbin [19], домашние программы тренировок с отягощением хорошо переносятся пациентами с РС и увеличивают силу мышц-разгибателей нижних конечностей. Кроме того, при выполнении упражнений улучшаются показатели силы изометрического сокращения (разгибатели колена, сгибатели стопы) и утомляемости [20].

Мышечная сила и мощность мышечного сокращения — два разных компонента с определенными свойствами. Мощность определяется как сила сокращения в единицу времени. Исследования показывают, что мощность работы мышц может быть более полезной для тренировки способности ходить, учитывая, что быстрые баллистические движения могут быть более важными для нормальной ходьбы и профилактики падений [21]. Однако этот тип тренировки не изучался широко у пациентов с РС.

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность 4-недельного стационарного протокола силовой тренировки мощности мышечного сокращения у пациентов с РС с помощью ПТО на параметры походки и равновесия.

## Материал и методы Дизайн исследования

Пилотное проспективное исследование по оценке эффективности силовой тренировки мощности мышечного сокращения у пациентов с РС без группы контроля.

## Критерии соответствия

**Критерии включения:** пациенты с рассеянным склерозом, достоверным по критериям McDonald 2017; способность понимать и соблюдать протокол тренировок; оценка по расширенной шкале статуса инвалидности (Expanded Disability Status Scale Score, EDSS) от 2,0 до 6,5; возраст от 18 до 65 лет.

## Список сокращений

ДИ — доверительный интервал  
 МКЗР — минимальные клинически значимые различия  
 МП — максимум повторений  
 ПТО — прогрессивные тренировки с отягощением  
 РС — рассеянный склероз  
 BMRC (British Medical Research Council) — шкала силы мышц Британского медицинского совета  
 EDSS (Expanded Disability Status Scale Score) — расширенная шкала инвалидизации  
 TUG (Timed Up-and-Go) — тест «Встань и иди»  
 T25FW (Timed 25-Foot Walking test) — 25-футовый тест ходьбы  
 5TSST (5 Times Sit-To-Stand Test) — пятикратный тест «Сиди и стой»  
 6MWT (6-Minute Walking Test) — тест 6-минутной ходьбы

*Критерии невключения:* сильная спастичность (3 балла и более по шкале Эшворта) в ногах, препятствующая активному диапазону движений в нижних конечностях; тяжелые деформации суставов, мешающие активному диапазону движений нижних конечностей; выраженный когнитивный дефицит.

### Условия проведения

Пациенты приглашались к участию во время прохождения курса реабилитации в отделении медицинской реабилитации Городского центра рассеянного склероза СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31».

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с июня по декабрь 2020 г.

### Описание медицинского вмешательства

Тренировки по методике ПТО проводились во время пребывания в реабилитационном отделении стационара. Пациенты получали программу тренировок в виде списка упражнений с указанием кратности и частоты выполнения упражнений и дневник для отчета об их выполнении. Список программ тренировок также включал шкалу Борга с указанием

наиболее подходящей интенсивности тренировок и таблицу, в которой пациенты ежедневно отслеживали свой прогресс.

Тренировки по методике ПТО проводились 1 раз в сутки ежедневно. Перед каждой тренировкой выполнялись 5-минутные разминки и растяжки. Пациент использовал индивидуальный набор утяжелителей, которые крепились к ноге. Минимальный вес, составлявший 200 г, постепенно увеличивался с шагом на 200 г до максимального веса 1 кг. Режим тренировки подбирал инструктор в индивидуальном порядке, исходя из диагностированной слабости конкретных групп мышц и нарушений походки. Первичную консультацию по технике тренировок проводил в течение 1 ч инструктор-методист по лечебной физкультуре на первой неделе реабилитации. После этого регулярность и точность выполнения упражнений проверялась не реже 1 раза в неделю инструктором на индивидуальных тренировках (30 мин). Тренировки пациент выполнял ежедневно.

Все пациенты занимались по 4-недельной программе ПТО, 5 раз в неделю (за исключением выходных). В каждую тренировку длительностью 30–40 мин входило по 6 упражнений: 1) из положения стоя: подъем колена вверх, захлест голени (пятка к ягодицам), мах прямой вперед и мах прямой в сторону; 2) из положения сидя на стуле: подъем носка вверх и подъем на носки. Каждое упражнение состояло из 2 блоков по 3 подхода и 6 повторений и отдыха в течение 2 мин между подходами и 3–5 мин между блоками. Вначале для каждого пациента подбиралась функциональная тренировочная нагрузка по индивидуальному тесту, при котором пациент выполнял 1–2 повторения каждого упражнения с максимально возможным весом, равным 1 максимуму повторений (1 МП) [22]. Для тренировки мощности мышечного сокращения расчетная рабочая нагрузка составляла 50% от 1 МП. Если упражнение было невозможно выполнить с весовой нагрузкой из-за мышечной слабости, пациенту разрешалось начинать без весовой нагрузки, а затем добавлять весовую нагрузку во время тренировки в случае прогресса. От пациента требовалось выполнять упражнения с максимальной скоростью. При усвоении всего плана тренировок и правильном выполнении рекомендованных упражнений пациент оценивал интенсивность нагрузки по шкале Борга. Если сумма баллов за 2 тренировки достигала 8–10 единиц, пациент увеличивал нагрузку, добавляя отягощения по 200 г до того момента, когда интенсивность тренировки увеличивалась до 11–13 баллов по шкале Борга. При оценке 11–13 баллов пациент продолжал работать с той же нагрузкой.

### Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Первичной конечной точкой было выбрано время 6-минутного теста ходьбы (6-Minute Walking Test, 6MWT) в конце курса реабилитации — на неделе 4 (Н4) — в сравнении с исходным тестированием на неделе 1 (Н1).

**Дополнительные исходы исследования.** Вторичными конечными точками были следующие показатели:

- 1) время в тесте ходьбы 25 футов (Timed 25-Foot Walking test, T25FW);
- 2) время выполнения теста «Встань и иди» (Timed Up-and-Go, TUG);
- 3) время пятикратного теста «Сиди и стой» (5 Times Sit-To-Stand Test, 5TSST);
- 4) оценка по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale Score, EDSS);
- 5) сила мышц в баллах по шкале Британского медицинского совета (British Medical Research Council, BMRC) для мышц ног (подвздошно-поясничной, ягодичной, хамстрингов, четырехглавой мышцы, плантафлексоров и дорсифлексоров).

Дополнительно оценивались нежелательные явления, связанные с вмешательством.

### Методы регистрации исходов

При включении все субъекты были протестированы заслепленным оценщиком (невролог, не осведомленный о вмешательстве) с целью определения балла по EDSS и оценки мышечной силы с использованием шкалы BMRC (0–5 баллов). После этого пациентам были проведены еще 4 теста — 6MWT, T25FW, TUG и 5TSST. Такая же батарея тестов применялась оценщиком при выписке. Все результаты тестов, собранные на исходном уровне (Неделя 1, Н1) и через 4 ( $\pm 1$ ) недели (Н4), сравнивались друг с другом.

Тест 6MWT применяли для оценки выносливости. Результатом была дистанция, преодоленная за 6 мин. Допускались кратковременные остановки во время выполнения теста.

Тест TUG оценивает способность испытуемого поддерживать равновесие во время смены положений и ходьбы. Перед началом теста пациент сидит на стуле. После вербальной инструкции «Пошел» начинается фиксация времени и продолжается до полного усаживания пациента обратно на стул. Пациент может пользоваться привычными средствами помощи при ходьбе (трость, ходунки-роллаторы, скандинавские палки).

Для выполнения T25FW пациент должен встать с одного конца четко размеченного отрезка длиной 25 футов (7,62 м). Пациента инструктируют, как пройти это расстояние максимально быстро и безопасно.

5TSST используют для оценки баланса. Перед началом теста пациент сидит на стуле, скрестив руки на груди, прислонившись спиной к стулу. По команде оценщика пациент поднимается со стула с полным разгибанием в спине и садится обратно на стул как можно быстрее. Тест повторяется 5 раз.

Состояние пациента в конце курса реабилитации как клинически значимо улучшившееся/не улучшившееся определяли по минимальным клинически значимым различиям (МКЗР) проб, определенных для каждого теста на основании данных литературы [23–26]. МКЗР для 6MWT составил +21 м к базовому уровню, для T25FW — снижение времени выполнения теста на 20%, для TUG — снижение времени на 31%, для 5TSST — снижение времени на 34,6% [22–25]. Статус пациента относительно достижения МКЗР использовали для регрессионного анализа.

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31». Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Согласно предварительным расчетам, объем выборки должен был составлять не менее 20 пациентов для получения статистически значимых изменений.

**Методы статистического анализа данных.** Все расчеты и статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 13 (StatSoft Ltd.). Для оценки нормальности использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медианы [25–75-й квартили; межквартильный размах] в случае ненормального распределения и как среднее ( $\pm$  стандартное отклонение) для нормально распределенных данных. Критерий знаков (Sign test) использовался для сравнения зависимых ненормально распределенных выборок до и после вмешательства. Значение  $p$  имело статистическую значимость при  $<0,05$ .

Регрессионный анализ проводился на этапе включения в исследование для оценки вклада предикторов в достижении клинически значимого улучшения показателей тестов. Улучшение регистрировалось, если пациент показывал увеличение результатов выше МКЗР. Предикторы включали пол, возраст, продолжительность пребывания, наличие спастичности и оценку EDSS в начале исследования. Для всех предикторов выполнен мультифакториальный регрессионный анализ с одновременным включением всех факторов и расчетом отношения шансов с доверительными интервалами (ДИ).

**Результаты**

**Объекты (участники) исследования**

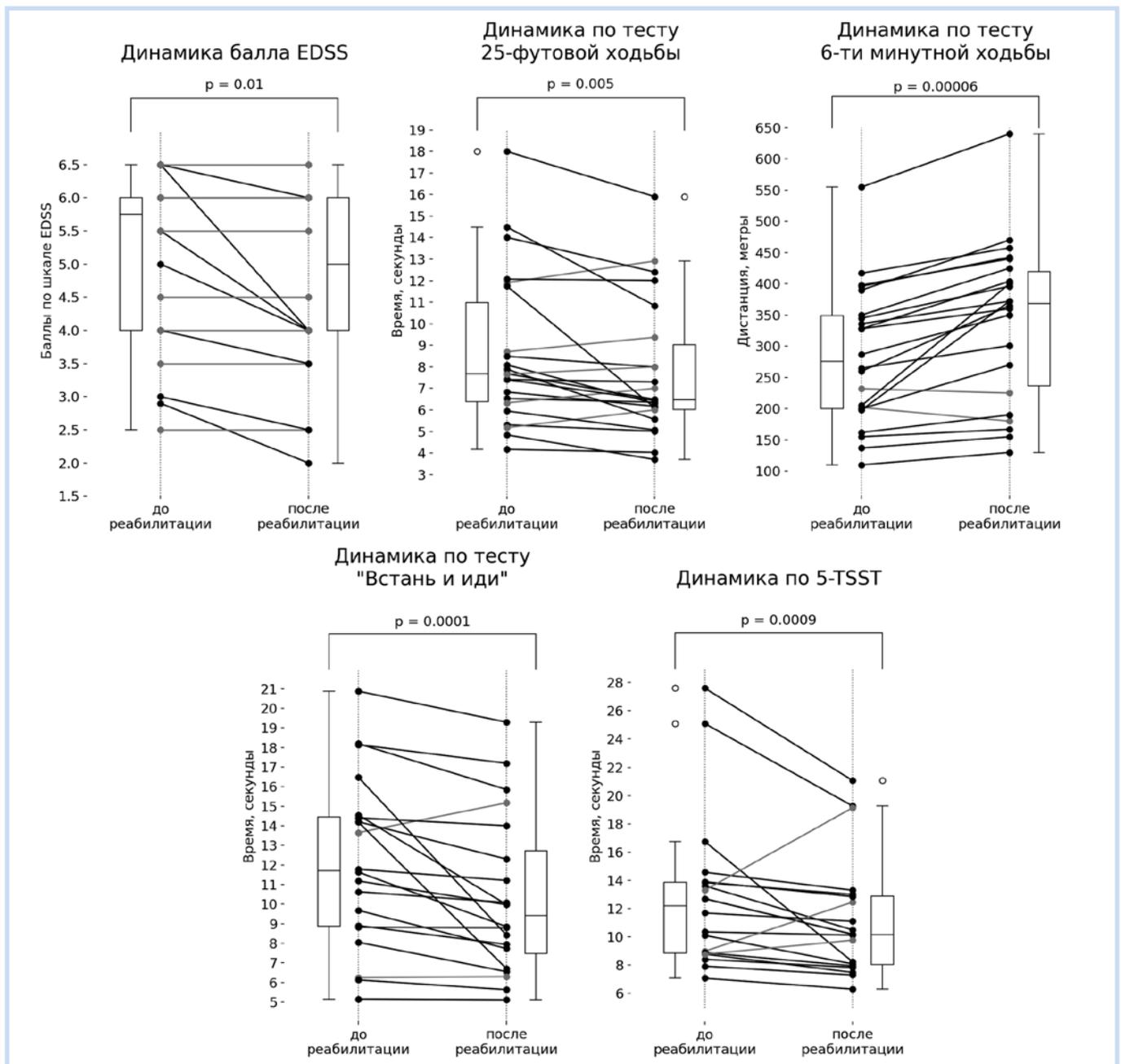
В исследование включены и выполнили все запланированные процедуры 25 пациентов с РС (из них 19 женщин, 76%). Распределение по типу течения РС было следующим: ремиттирующий РС — 16/25 (64%), вторично-прогрессирующий РС — 6/25 (24%), первично-прогрессирующий РС — 3/25 (12%). Средний возраст пациентов — 48,44 (±12,55) года, среднее время с последнего обострения — 4,12 (±4,35) года. Средняя продолжительность госпитализации составила

29,28 (±7,99) дней. Спастичность мышц ног ( $\leq 2$ ) выявлена у 15/25 (60%) пациентов. Медиана балла EDSS на этапе включения составила 5,5 [4,0; 6,0].

**Основные результаты исследования**

После 4-недельного курса реабилитации было достигнуто статистически значимое улучшение всех измеренных показателей (рис.). Наиболее выраженным было улучшение по 6MWT: у 20/25 (80%) пациентов отмечалось увеличение пройденного расстояния выше МКЗР. Изменения по другим тестам

**Рис.** Анализ эффективности прогрессивных тренировок с отягощением



*Примечание.* EDSS (Expanded Disability Status Scale) — расширенная шкала инвалидизации; 5TSST (Five Times Sit-to-Stand Test) — пятикратный тест «Сиди и стой».

были менее выраженными: у 3/25 (12%) пациентов улучшение выше МКЗР в тестах TUG и 5TSST, у 6/25 (24%) — в тесте T25FW.

Сила мышц по шкале VMRC измерялась и сравнивалась до и после курса реабилитации с применением ПТО. Сравнение с помощью парного критерия Вилкоксона показало значимое улучшение мышечной силы в сгибателях бедра слева: средний балл на Н1 — 3,96 (0,67) в сравнении с Н4 — 4,72 (0,46);  $p=0,04$ . Отмечена тенденция к статистически значимым различиям в сгибателях бедра на правой ноге: Н1 — 3,68 (0,8); Н4 — 4,52 (0,65);  $p=0,08$ . Другие исследуемые мышцы не показали значимого улучшения.

С целью дополнительной оценки влияния факторов на улучшение в каждом тесте мы сравнили исходные характеристики пациентов в подгруппах с улучшением и без улучшений по основным измеряемым тестам. Характеристики были следующими: возраст; продолжительность пребывания (дни); балл EDSS на этапе включения; спастичность, измеренная по шкале Эшворта на этапе включения. Единственная значимая разница наблюдалась для оценки EDSS на исходном уровне ( $p=0,032$ ) между пациентами с улучшением и без по тесту T25FW. Пациенты с улучшением показателей имели средний балл по шкале EDSS 4,72 (1,3) против 5,8 (1,04) у пациентов без улучшения. Никаких существенных различий для исходных характеристик по другим тестам не получено (данные не показаны).

Статистическая модель множественной логистической регрессии была построена, как описано ранее, с целью изучения влияния нескольких исход-

ных предикторов на результаты реабилитации для тестов T25FW, 6MWT, в которых было достаточно данных для построения надежных моделей. По тестам TUG и 5TSST улучшения выше МКЗР показали по 3 пациента в каждой группе, поэтому пробы были исключены из анализа. Ни один из предикторов не оказал существенного влияния на результаты ни в одной модели (табл.).

### Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не зафиксировано. Все пациенты выполняли предписанные протоколом занятия с отягощениями в объеме более 90% и сочли программу тренировок достаточно простой.

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Тренировка мощности мышечного сокращения с помощью ПТО в большей степени приводит к улучшению скорости ходьбы в тестах 6MWT и T25FW. Изменения в тесте T25FW чаще достигались пациентами с меньшим баллом по EDSS. Нами не выявлены специальные предикторы улучшения по каждому из тестов среди исходных характеристик.

#### Обсуждение основного результата исследования

Нарушение ходьбы, ведущее к снижению качества жизни и инвалидизации, является основным

**Таблица.** Результаты логистического регрессионного анализа для предикторов положительных исходов реабилитации с применением прогрессивных тренировок с отягощением

Предиктор	Коэффициент (В2)	Стандартная ошибка	Отношение шансов	95% ДИ	<i>p</i>
<i>6MWT</i>					
Возраст	0,06	0,07	1,06	(0,93; 1,21)	0,38
Пол	-0,38	0,81	0,47	(0,01; 11,34)	0,63
Продолжительность госпитализации	-0,06	0,07	0,94	(0,82; 1,07)	0,37
EDSS на Н1	-1,01	0,64	0,36	(0,1; 1,28)	0,12
Спастичность на Н1	-0,41	0,63	0,44	(0,04; 5,32)	0,52
<i>T25FW</i>					
Возраст	0,03	0,05	1,06	(-0,08; 0,13)	0,37
Пол	0,62	0,76	0,47	(-0,86; 2,11)	0,64
Продолжительность госпитализации	0,05	0,07	0,94	(-0,07; 0,18)	0,37
EDSS на Н1	0,38	0,44	0,36	(-0,49; 1,24)	0,12
Спастичность на Н1	-0,33	0,55	0,44	(-1,42; 0,76)	0,52

*Примечание.* 6MWT — тест 6-минутной ходьбы; EDSS — расширенная шкала статуса инвалидности; T25FW — тест 25-футовой ходьбы на время; ДИ — доверительный интервал; Н1 — точка оценки на первой неделе реабилитации.

нарушением у пациентов с РС [26, 27], что может быть связано с несколькими факторами: снижением аэробной выносливости, атрофией мышц, спастичностью, изменениями сократимости мышц и распределением типов мышечных волокон [19, 28].

В нескольких систематических исследованиях тренировок нижних конечностей у пациентов с РС (в основном тренировки силы) сообщалось об улучшении мышечной силы, что не всегда напрямую связано с улучшением ходьбы [29–34]. До сих пор не ясно, какой тип тренировки наиболее эффективен для улучшения походки при РС — тренировка силы или мощности мышечного сокращения. В исследованиях у здоровых пожилых людей результаты были весьма специфичными: силовые тренировки приводили к увеличению мышечной силы, а тренировки мощности увеличивали мощность мышечного сокращения [35]. В некоторых исследованиях тренировка мощности приводила к одновременному увеличению мышечной силы и мощности по сравнению с протоколом силовой тренировки [36]. Мощность мышечного сокращения может быть больше связана с ходьбой, чем сила мышц, например, для предотвращения падений [21]. Наша гипотеза заключалась в том, что тренировка мощности мышечного сокращения с помощью высокоскоростных упражнений с отягощениями может быть более эффективна для улучшения способности ходить. Упражнения также должны быть более функциональными, повторять элементы ходьбы в повседневной жизни, в отличие от, скажем, силовых упражнений на тренажерах. В исследовании L.F. van Vulpen и соавт. [37] использование функциональных силовых тренировок с отягощениями у детей с церебральным параличом приводило к увеличению дистанции и скорости ходьбы, при этом скорость ходьбы была выше, чем сообщалось ранее в исследованиях с силовыми тренировками.

Наиболее значительный эффект был достигнут в первичной конечной точке — пройденном расстоянии в тесте 6MWT. Изменения в других тестах, несмотря на статистическую значимость улучшений, в основном были ниже уровня МКЗР. В исследовании D. Hansen с соавт. [38] показано, что эффективность ходьбы, в основном оцениваемая с помощью 6MWT, связана с оксидативным потенциалом организма. 6MWT также хорошо коррелирует с баллом EDSS, который оценивает дальность проходимого расстояния [39]. Такое резкое улучшение по 6MWT можно объяснить основным эффектом силовых тренировок с отягощениями на аэробную (окислительную) способность. Исследования силовых тренировок

с отягощениями подтверждают эту идею, сообщая об увеличении окислительной способности [40–42], однако протоколы тренировок в них отличались от тех, которые использовали мы. Насколько нам известно, исследования по изучению влияния тренировок мощности на аэробную способность мышц при РС не проводились. Эти изменения в 6MWT могут также отражать влияние тренировок стандартной реабилитационной программы, которая в основном состояла из аэробных тренировок на беговой дорожке, велоэргометра и групповых тренировок по лечебной физкультуре, которые получал каждый пациент. В исследовании A. Kerling с соавт. [27] было показано, что аэробная, но не анаэробная, выносливость может быть одинаковой у пациентов с РС средней и выраженной степени инвалидизации.

Прогрессивные тренировки с отягощениями также могут привести к изменениям нервно-мышечного взаимодействия [14], и в нашем исследовании отмечалось улучшение параметров ходьбы.

Вторичные конечные точки исследования, возможно, не показали такого улучшения, как 6MWT, потому что пациенты и инструкторы по лечебной физкультуре были больше сосредоточены на улучшении ходьбы, чем на быстрой смене положения тела (переход из положения сидя в положение стоя). Тренировка такого перехода может требовать постановки конкретной цели и, соответственно, специфичного обучения. Изменения, вызванные тренировкой мышечной мощности, могут быть более полезными для ходьбы в комфортном среднем темпе, но не на максимально возможной скорости (как это требуется для T25FW), а также гораздо менее полезны для упражнений сидя-стоя, используемых в 5TSST и TUG.

В нашем исследовании мы не обнаружили конкретных предикторов улучшения показателей ходьбы. Например, при регрессионном анализе не было обнаружено значительного эффекта спастичности. Эти результаты подтверждаются данными, полученными по другим заболеваниям, проявляющихся спастичностью. Исследование R. Nakamura и соавт. [43] при спастическом гемипарезе после инсульта выявило, что именно характеристики изокинетических высокоскоростных сокращений влияли на способность ходить, чем изометрическая мышечная сила или степень спастичности.

Возраст тоже может быть важным фактором. В исследовании J.L. Hunicut и соавт. [44] сообщается о более выраженном восстановлении способности ходить и скорости ходьбы после силовых тренировок у молодых пациентов с постинсультным

гемипарезом, чем у пожилых, однако мы не обнаружили влияния возраста на результаты.

Улучшение нашего протокола силовых тренировок может быть связано с более комплексными вопросами, такими как окислительная способность, мощность нервного импульса или нервно-мышечные взаимодействия. Исследование Т. Kjølhede и соавт. [14] показало корреляцию между изменениями в тестах на ходьбу с параметрами мышечного сокращения, однако связь с исходными характеристиками пациентов не изучалась.

Все четыре теста, использованные в этом исследовании, являются хорошо известными метриками для описания состояния при РС. Однако все еще мало известно о МКЗР, которые могут отличать пациентов с/без улучшений после реабилитации. Для некоторых пациентов в нашем исследовании улучшение на расстояние 21 м к результатам их исходного уровня по 6MWT может показаться слишком маленьким, однако нет конкретных рекомендаций относительно того, какие МКЗР следует использовать у пациентов с различной выраженностью инвалидизации. Действительно, улучшение в 6MWT может быть достигнуто проще, чем улучшение на +30% в тесте TUG, и это также следует учитывать при анализе наших результатов. Необходимы дополнительные исследования по определению этих МКЗР для оценки эффективности реабилитации.

### **Ограничения исследования**

У этого исследования было несколько ограничений.

Дизайн с одной когортой представляется основным ограничением, однако с учетом пилотного статуса исследования, направленного на получение предварительных доказательств для метода, мы считаем дизайн подходящим.

Пациенты в исследовании получали также некоторые другие базовые реабилитационные мероприятия, в основном аэробные, которые могли повлиять на наши результаты, особенно на улучшение в тесте 6MWT. Дальнейшие исследования с группами активного контроля помогут разделить влияние аэробных нагрузок и тренировок с сопротивлением.

Возможно, продолжительность стационарного пребывания пациента была слишком короткой, но мы использовали стандартную продолжительность стационарных реабилитационных вмешательств в России в рамках системы обязательного медицинского страхования. Результаты свидетельствуют о достаточной продолжительности тренировок для получения положительных изменений.

Исследование не предполагало последующего после курса реабилитации наблюдения пациентов, что также может быть важно для понимания долгосрочных результатов тренировок с отягощением.

### **Заключение**

Тренировка мышечной мощности с помощью прогрессирующих тренировок с отягощением может быть полезна как для пациентов с РС с целью поддержания повседневной активности, как и для пожилых людей. В ходе исследования мы продемонстрировали эффективность, доступность и хорошую переносимость упражнений с отягощением. Регулярные упражнения могут улучшить повседневную активность с помощью программы, которую пациенты могут легко выполнять дома самостоятельно.

Необходимы дальнейшие исследования для сравнения эффективности этого протокола с другими методами и фиктивным контролем.

### **Дополнительная информация**

#### **Источник финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

#### **Funding source**

This study was not supported by any external sources of funding.

#### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

#### **Вклад авторов**

**К. В. Воинова** — разработка протокола ПТО, ведение пациентов, анализ данных, написание статьи; **Г. С. Макшаков** — дизайн исследования, ведение пациентов, анализ данных, написание статьи; **Е. П. Евдошенко** — кураторство работы, написание, рецензирование и одобрение статьи для публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution**

**K. V. Voinova** — development of the training protocol, patient management, data analysis, writing an article; **G. S. Makshakov** — study design, patient management, data analysis, writing an article; **E. P. Evdoshenko** — curating the work, writing, reviewing and approving the

article for publication. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Список литературы / References**

- Armstrong L, Winant D, Swasey P, et al. Using isokinetic dynamometry to test ambulatory patients with multiple sclerosis. *Phys Ther.* 1983;63(8):1274–1279. doi: 10.1093/ptj/63.8.1274
- Lambert C, Archer R, Evans W. Muscle strength and fatigue during isokinetic exercise in individuals with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(10):1613–1619. doi: 10.1097/00005768-200110000-00001
- Sosnoff J, Gappmaier E, Frame A, Motl R. Influence of spasticity on mobility and balance in persons with multiple sclerosis. *J Neu Phys Ther.* 2011;35(3):129–132. doi: 10.1097/npt.0b013e31822a8c40
- Cattaneo D, de Nuzzo C, Fascia T, et al. Risks of falls in subjects with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83(6):864–867. doi: 10.1053/apmr.2002.32825
- Grigoriadis N, Bakirtzis C, Politis C, et al. A health 4.0 based approach towards the management of multiple sclerosis. In: Health 4.0: How virtualization and big data are revolutionizing healthcare. 2017. P. 205–218. doi: 10.1007/978-3-319-47617-9\_10
- De Haan A, de Ruiter C, van der Woude L, Jongen P. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* 2000;23(10):1534–1541. doi: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1534::aid-mus9>3.0.co;2-d
- Rice C, Vollmer T, Bigland-Ritchie B. Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* 1992;15(10):1123–1132. doi: 10.1002/mus.880151011
- Van der Feen F, de Haan G, van der Lijn I, et al. Independent outdoor mobility of persons with multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;37:101463. doi: 10.1016/j.msard.2019.101463
- Schwid S, Thornton C, Pandya S, et al. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology.* 1999;53(4):743–743. doi: 10.1212/wnl.53.4.743
- Thoumie P, Lamotte D, Cantalloube S, et al. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J.* 2005;11(4):485–491. doi: 10.1191/1352458505ms1176oa
- Morris M. Changes in gait and fatigue from morning to afternoon in people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2002;72(3):361–365. doi: 10.1136/jnnp.72.3.361
- Ng A, Miller R, Gelinas D, Kent-Braun J. Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* 2004;29(6):843–852. doi: 10.1002/mus.20038
- Scott S, Hughes A, Galloway S, Hunter A. Surface EMG characteristics of people with multiple sclerosis during static contractions of the knee extensors. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2010;31(1):11–17. doi: 10.1111/j.1475-097x.2010.00972.x
- Kjølhede T, Vissing K, de Place L, et al. Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Multiple Sclerosis J.* 2014;21(5):599–611. doi: 10.1177/1352458514549402
- Kjølhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Multiple Sclerosis J.* 2012;18(9):1215–1228. doi: 10.1177/1352458512437418
- Gehlsen G, Grigsby S, Winant D. Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Phys Ther.* 1984;64(5):653–657. doi: 10.1093/ptj/64.5.653
- Broekmans T, Roelants M, Feys P, et al. Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J.* 2010;17(4):468–477. doi: 10.1177/1352458510391339
- Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J.* 2002;8(2):161–168. doi: 10.1191/1352458502ms779oa
- De Bolt L, McCubbin J. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(2):290–297. doi: 10.1016/j.apmr.2003.06.003
- Gutierrez G, Chow J, Tillman M, et al. Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(9):1824–1829. doi: 10.1016/j.apmr.2005.04.008
- Han L, Yang F. Strength or power, which is more important to prevent slip-related falls? *Hum Mov Sci.* 2015;44:192–200. doi: 10.1016/j.humov.2015.09.001
- American College of Sports Medicine. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):687–708. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181915670
- Baert I, Freeman J, Smedal T, et al. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis. *Neurorehab Neural Repair.* 2014;28(7):621–631. doi: 10.1177/1545968314521010
- Hobart J, Blight A, Goodman A, et al. Timed 25-Foot Walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology.* 2013;80(16):1509–1517. doi: 10.1212/wnl.0b013e31828cf7f3

25. Nilsagard Y, Lundholm C, Gunnarsson L, Denison E. Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with multiple sclerosis. *Phys Res Int*. 2007;12(2):105–114. doi: 10.1002/pri.358
26. Jensen H, Mamoei S, Ravnborg M, et al. Distribution-based estimates of minimum clinically important difference in cognition, arm function and lower body function after slow release-fampridine treatment of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;7:58–60. doi: 10.1016/j.msard.2016.03.007
27. Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, et al. Physical capacity and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Neuro Rehab*. 2014;35(1):97–104. doi: 10.3233/nre-141099
28. Kent-Braun J, Ng A, Castro M, et al. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol*. 1997;83(6):1998–2004. doi: 10.1152/jappl.1997.83.6.1998
29. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehab*. 2015; 96(7):1339–1348.e7. doi: 10.1016/j.apmr.2015.02.011
30. Jørgensen M, Dalgas U, Wens I, Hvid L. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017;376:225–241. doi: 10.1016/j.jns.2017.03.022
31. Cruickshank T, Reyes A, Ziman M. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e411. doi: 10.1097/md.0000000000000411
32. Latimer-Cheung A, Pilutti L, Hicks A, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehab*. 2013;94(9):1800–1828.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.020
33. Snook E, Motl R. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehab Neural Repair*. 2008;23(2):108–116. doi: 10.1177/1545968308320641
34. Rietberg M, Brooks D, Uitdehaag B, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochr Datab Syst Rev*. 2005. doi: 10.1002/14651858.cd003980.pub2
35. Miszko TA, Cress ME, Slade JM, et al. Effect of strength and power training on physical function in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58(2):171–175. doi: 10.1093/gerona/58.2.m171
36. Marsh A, Miller M, Rejeski W, et al. Lower extremity muscle function after strength or power training in older adults. *J Aging Phys Act*. 2009;17(4):416–443. doi: 10.1123/japa.17.4.416
37. Van Vulpen LF, de Groot S, Rameckers E, et al. Improved walking capacity and muscle strength after functional power-training in young children with cerebral palsy. *Neurorehab Neural Repair*. 2017;31(9):827–841. doi: 10.1177/1545968317723750
38. Hansen D, Feys P, Wens I, Eijnde B. Is walking capacity in subjects with multiple sclerosis primarily related to muscle oxidative capacity or maximal muscle strength? A pilot study. *Mult Scler Int*. 2014;2014:1–7. doi: 10.1155/2014/759030
39. Stellmann J, Neuhaus A, Götze N, et al. Ecological validity of walking capacity tests in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123822. doi: 10.1371/journal.pone.0123822
40. Shepherd S, Cocks M, Tipton K, et al. Resistance training increases skeletal muscle oxidative capacity and net intramuscular triglyceride breakdown in type I and II fibres of sedentary males. *Exp Physiol*. 2014;99(6):894–908. doi: 10.1113/expphysiol.2014.078014
41. Porter C, Reidy P, Bhattarai N, et al. Resistance exercise training alters mitochondrial function in human skeletal muscle. *Med Sci Sports Exercise*. 2015;47(9):1922–1931. doi: 10.1249/mss.0000000000000605
42. Tang J, Hartman J, Phillips S. Increased muscle oxidative potential following resistance training induced fibre hypertrophy in young men. *Appl Phys Nutr Metab*. 2006; 31(5):495–501. doi: 10.1139/h06-026
43. Nakamura R, Hosokawa T, Tsuji I. Relationship of muscle strength for knee extension to walking capacity in patients with spastic hemiparesis. *Tohoku J Exp Med*. 1985; 145(3):335–340. doi: 10.1620/tjem.145.335
44. Hunnicutt JL, Aaron SE, Embry AE, et al. The effects of POWER Training in Young and Older Adults after Stroke. *Stroke Res Treat*. 2016;2016:7316250. doi: 10.1155/2016/7316250

## Информация об авторах

**Воинова Ксения Владимировна [Kseniia V. Voinova];** адрес: Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3 [address: 3 Dinamo avenue, Saint-Petersburg 197110, Russia]; e-mail: ksuha.voinova@bk.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7333-4963>

**Макшаков Глеб Сергеевич, к.м.н. [Gleb S. Makshakov, MD, Cand. Sci. (Med.);** e-mail: g.makshakov@centrems.com; eLibrary SPIN: 1822-7896  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6831-0441>

**Евдошенко Евгений Петрович, к.м.н. [Evgeniy P. Evdoshenko, MD, Cand. Sci. (Med.);** e-mail: e.evdoshenko@centrems.com; eLibrary SPIN: 7065-5195  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>

<https://doi.org/10.36425/rehab77964>

## Диагностика психоэмоциональных и когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта

А.М. Тынтерова<sup>1</sup>, С.А. Перепелица<sup>1, 2</sup>, Ю.Е. Скалин<sup>1</sup>, И.В. Реверчук<sup>1</sup>, М.Ю. Яковлев<sup>3, 4</sup>,  
О.А. Тихонова<sup>1</sup>, А.А. Гришина<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация  
<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация  
<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация  
<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Ранняя реабилитация пациентов, перенесших инсульт — актуальная проблема современного здравоохранения. Ведущим фактором инвалидизации у значительного числа пациентов является полиморфизм двигательных расстройств, который связан с дисфункцией различных звеньев системы регуляции движения. Другой группой функциональных нарушений, широко представленной у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, являются расстройства высших психических функций. **Цель исследования** — изучить степень выраженности когнитивных, психоэмоциональных расстройств, уровня самоконтроля, а также преобладания определенных копинг-стратегий поведения у пациентов с поражением правого и левого полушария головного мозга в остром периоде ишемического инсульта. **Материал и методы.** В исследование включено 60 пациентов с диагнозом «Ишемический инсульт». В зависимости от локализации инсульта пациенты разделены на две группы: 1-я — пациенты с поражением правого полушария головного мозга ( $n=30$ ), 2-я — с поражением левого полушария головного мозга ( $n=30$ ). На 7-е сутки болезни проводились исследования когнитивного статуса по Монреальской шкале (с введением дополнительных шкал для оценки функций правого полушария); оценка уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по четырехмерному опроснику; оценка астении по шкале MFI-20, исследование уровня субъективного контроля с помощью шкалы Роттера; исследование выбора копинг-стратегий по опроснику Хэйма. **Результаты.** У пациентов с правосторонним ишемическим поражением головного мозга превалировали депрессии, тенденции к неадаптивным копинг-стратегиям, нарушения в сфере идеаторного праксиса и «понимания метафор», а также сниженный уровень самоконтроля в отношении здоровья, у пациентов с ишемическим инсультом, локализованным в левом полушарии — высокий уровень психической астении, выбор адаптивных и относительно адаптивных стратегий преодоления, низкий уровень самоконтроля в сфере межличностных отношений. **Заключение.** Результаты исследования показывают, что в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с поражением правого и левого полушария головного мозга появляются качественные и количественные различия в психоневрологической сфере. Преобладание депрессии, когнитивных расстройств и неадаптивных копинг-стратегий у «правополушарных» пациентов даже на фоне минимального или умеренного двигательного дефицита требует раннего исследования поведенческих, нейропсихиатрических и когнитивных синдромов. Результаты исследования доказывают целесообразность разработки в остром периоде инсульта индивидуальных комплексных психологических подпрограмм реабилитации пациентов с обязательным учетом поражения правого или левого полушария головного мозга.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; психоэмоциональные расстройства; когнитивные нарушения; копинг-стратегии; реабилитационный потенциал.

**Для цитирования:** Тынтерова А.М., Перепелица С.А., Скалин Ю.Е., Реверчук И.В., Яковлев М.Ю., Тихонова О.А., Гришина А.А. Диагностика психоэмоциональных и когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(3):270–280. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab77964>

**Поступила:** 14.07.2021 **Принята:** 21.08.2021 **Опубликована:** 10.09.2021

# Diagnostic of Psychoemotional and Cognitive Impairments in Acute Ischemic Stroke

A.M. Tynterova<sup>1</sup>, S.A. Perepelitsa<sup>1,2</sup>, Yu.E. Skalin<sup>1</sup>, I.V. Reverchuk<sup>1</sup>, M.Yu. Yakovlev<sup>3,4</sup>,  
O.A. Tikhonova<sup>1</sup>, A.A. Grishina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>2</sup> V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Institution "Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

**Background.** Early rehabilitation of patients with stroke is an important aspect of modern healthcare. The leading factor in disability is polymorphism of movement disorders, which is associated with dysfunction of various parts of the movement regulation system. Disorders of higher mental functions are another group of functional disorders widely represented among stroke patient. **Aims:** To assess the severity of cognitive, psychoemotional, behavioral disorders, the level of self-control and prevalence of certain coping strategies in patients with lesions of the right and left cerebral hemispheres after acute ischemic stroke. **Material and methods.** The study included 60 patients with a diagnosis of ischemic stroke. Depending on the location of the stroke, patients were divided into two groups: Group 1 — 30 patients with lesions of the right hemisphere, Group 2 — 30 patients with lesions of the left hemisphere. The study was conducted on the 7th day of treatment and included: assessment of the cognitive status according to the Montreal scale (with additional scales for assessing the functions of the right hemisphere); assessment of the level of distress, depression, anxiety and somatization using the Four Dimensional Symptom Questionnaire; assessment of mental and physical asthenia according to the MFI-20 scale, level of self-control using the Rotter's Locus of Control Scale and coping strategies modality using E. Heim coping questionnaire. **Results.** The study established the prevalence of depression, a tendency towards non-adaptive coping strategies, ideational praxis related disorders "understanding of metaphors" and low level of self-control in relation to health in patients with lesions of the right hemisphere. Patients with ischemic stroke localized in the left hemisphere are characterized by a high level of mental asthenia, a choice of adaptive and relatively adaptive coping strategies, and a low level of self-control in respect to interpersonal relationships. **Conclusions.** The results of the study show that in the acute period of stroke there are qualitative and quantitative differences in neuropsychiatric symptoms of patients with lesions of the right and left cerebral hemispheres. The predominance of depression, cognitive impairments, and non-adaptive coping strategies in patients with lesions of the right hemisphere even with minimal or moderate motor deficits justifies early examination of the patient's behavioral, neuropsychiatric, and cognitive syndromes. The results of the study indicate the need to develop individual psychological rehabilitation programs for patients with lesions of the right and left cerebral hemispheres during the acute period of stroke.

**Keywords:** ischemic stroke; psychoemotional disorders; cognitive impairment; coping strategies; rehabilitation potential.

**For citation:** Tynterova AM, Perepelitsa SA, Skalin YuE, Reverchuk IV, Yakovlev MYu, Tikhonova OA, Grishina AA. Diagnostic of Psychoemotional and Cognitive Impairments in Acute Ischemic Stroke. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2021;3(3):270–280. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab77964>

**Received:** 14.07.2021 **Accepted:** 21.08.2021 **Published:** 10.09.2021

## Обоснование

Инсульт является важнейшей проблемой здравоохранения во многих странах мира. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, в странах с высоким и средневысоким уровнем доходов населения инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности: на его долю приходится около 11% общего числа смертей [1, 2]. В Российской

## Список сокращений

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

Федерации в структуре общей смертности населения доля острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) составляет 21,4%. Модернизация здравоохранения, применение высоких технологий способствовали тому, что в период с 2008 по 2016 г. смертность от инсульта снизилась на 45% и составила 123 случая на 100 тыс. населения [3].

Актуальной проблемой становится ранняя реабилитация пациентов, перенесших ОНМК, т.к. 1/3 из них утрачивают работоспособность [4]. Ведущим фактором инвалидизации у значительного числа пациентов является полиморфизм двигательных расстройств, который связан с дисфункцией различных звеньев системы регуляции движения [5]. Другой группой функциональных нарушений, широко представленной у пациентов с ОНМК, являются расстройства высших психических функций. В их число входят когнитивные нарушения, а также расстройства, затрагивающие эмоциональную, мотивационную и личностные сферы пациента. Важность изучения причин, патогенеза, молекулярных биомаркеров инсульта, а также разработки своевременной диагностики и коррекции нейропсихологических нарушений обусловлена их влиянием на реабилитационный прогноз, продолжительность и качество жизни пациентов, перенесших ОНМК [6, 7].

Нейропсихологические нарушения зачастую могут быть единственным признаком заболевания или иметь доминирующее значение в клинической картине инсульта. Важным аспектом в изучении высших психических функций стало введение в нейропсихологическую терминологию такого понятия, как «нейропсихологический фактор», что позволило связать различные нарушения поведенческой, эмоциональной и когнитивной сфер у пациентов с поражением определенных областей мозга правого и левого полушария [8].

Межполушарное взаимодействие и функциональная асимметрия полушарий головного мозга является одним из наиболее перспективных направлений в клинической неврологии у пациентов с ОНМК [9, 10]. Понимание онтогенеза высших психических функций, их системной и функциональной локализации положило основу для дальнейших исследований в сфере изучения межполушарной асимметрии [11]. В последние десятилетия в отечественной и зарубежной литературе появились результаты многочисленных исследований по функциональной латерализации, однако в практике далеко не всегда учитываются данные об индиви-

дуальном профиле функциональной асимметрии, существенно влияющей на течение заболевания, ближайшие и отдаленные исходы и процессы адаптации [12, 13].

Особое значение имеют нейропсихологические синдромы, возникающие при локальных поражениях правого или левого полушария головного мозга в остром периоде инсульта, которые в ряде случаев могут быть единственным или доминирующим проявлением клинической картины [14, 15].

Результаты отечественных и зарубежных исследований демонстрируют существенные различия в психоэмоциональной, мотивационной и поведенческой сферах при лево- и правополушарных очаговых поражениях мозга. Так, пациенты с повреждением правого полушария головного мозга чаще всего испытывают трудности с вниманием, восприятием, обучением, распознаванием и выражением эмоций [16]. Для них характерны также снижение критики к своему состоянию, плоский аффект, прагматический дефицит, проявление анозогнозии и неглекта, а также проблемы с языковыми задачами высокого уровня (относящимися к семантической и лексической обработке) [17].

**Цель исследования** — оценить степень выраженности когнитивных, психоэмоциональных расстройств, уровня самоконтроля, а также преобладания определенных копинг-стратегий (от англ. coping, coping strategy — *адаптация к стрессу*) поведения у пациентов с поражением правого и левого полушария головного мозга в остром периоде ишемического инсульта.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Проспективное, неинтервенционное, наблюдательное когортное исследование.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте от 40 до 80 лет включительно на момент исследования;
- верифицированный диагноз одностороннего ОНМК по ишемическому типу в бассейне передней и средней мозговых артерий по данным компьютерной томографии головного мозга;
- госпитализация в стационар в течение первых 24 ч от дебюта ОНМК;
- балл по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS)  $\leq 10$ ;

- ясный уровень сознания пациентов, способность отвечать на предложенные вопросы; самостоятельно или с помощью врача заполнять анкетные формы;
- носительство русского языка;
- доминирование правой руки до развития ОНМК. *Критерии исключения:*
- пациенты с повторным ОНМК;
- наличие в анамнезе психических заболеваний, тяжелых когнитивных расстройств;
- декомпенсация коморбидных состояний;
- пациенты с ишемическим инсультом  $\leq 7$  баллов по шкале ASPECTS;
- пациенты с инсультом в вертебробазиллярном бассейне.

Критерии отбора не учитывали место поражения в пределах полушария.

### **Условия проведения**

Исследование выполнено на базе неврологического отделения ГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Калининграда.

### **Продолжительность исследования**

Исследование выполнено в период с апреля по июль 2021 г.

### **Описание медицинского вмешательства**

В исследование включено 60 пациентов с диагнозом «Ишемический инсульт». Верификация диагноза проводилась путем оценки неврологического статуса, включая все стандартизированные методы дополнительного обследования пациента с подозрением на ОНМК (ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов; компьютерная томография головного мозга; коагулограмма; D-димер; биохимический анализ крови; клинический анализ крови; электрокардиограмма; диагностика новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2). Оценку начальных ишемических изменений в бассейне средней мозговой артерии на компьютерной томографии головного мозга осуществляли с использованием шкалы ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score) [18]. При поступлении всем пациентам осуществлялся мониторинг, проводилось лечение, направленное на стабилизацию жизненно важных функций. Во всех случаях отмечалось благоприятное течение заболевания. Психоневрологическое тестирование с оценкой когнитивной, психоэмоциональной, поведенческой и мотивационной сфер проводили на 7-й день госпитализации.

Медицинских вмешательств медикаментозной и немедикаментозной природы в процессе исследования не проводилось.

### **Исходы исследования**

*Основной исход исследования:* выявление специфических нейропсихологических маркеров у пациентов с поражением правого и левого полушария головного мозга в остром периоде инсульта.

### **Анализ в подгруппах**

В зависимости от локализации инсульта пациенты разделены на две группы:

- 1-я группа — 30 пациентов с поражением правого полушария головного мозга, из них 12 (30%) мужчин, 18 (60%) женщин; средний возраст  $60 \pm 13,4$  года;
- 2-я группа — 30 пациентов с поражением левого полушария головного мозга, из них 17 (56,6%) мужчин, 13 (43,4%) женщин; средний возраст  $62 \pm 11,2$  года.

Статистически значимых отличий по гендерным признакам и возрасту между группами не выявлено ( $p=0,501$  и  $p=1,0$  соответственно).

Все пациенты стандартизированы по различным показателям: возраст, пол, течение заболевания, коморбидная патология, степень выраженности психоэмоциональных, мотивационных и когнитивных расстройств, астения, варианты копинг-стратегий, уровень самоконтроля.

Основываясь на данных клинической картины заболевания и результатах инструментальных и лабораторных методов обследования, кардиоэмболический подтип ишемического инсульта верифицирован у 3 (10%) пациентов 1-й группы и у 4 (13,3%) пациентов 2-й группы, лакунарный инсульт — у 6 (20%) и 5 (16,6%), атеротромботический подтип — у 18 (60%) и 16 (53,3%), прочие уточненные подтипы — у 3 (10%) и 5 (16,6%) соответственно.

У большинства больных обеих групп ишемический инсульт развился из-за неблагоприятного преморбидного фона. У 20 (66,6%) пациентов 1-й группы и 23 (70%) пациентов 2-й группы имелась артериальная гипертензия II–III степени. В 13 (21,6%) случаях из 60 диагностирована ишемическая болезнь сердца, включая постинфарктный кардиосклероз и стабильную стенокардию напряжения 1–2-го функционального класса. Фибрилляция предсердий диагностирована у 16,6% пациентов обеих групп. Сахарный диабет имели 10% больных 1-й группы и 20% больных 2-й группы. По перечисленным характеристикам и нозологическим формам

между группами статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

### Методы регистрации исходов

Психоневрологическое тестирование проводили на 7-й день госпитализации, используя следующие критерии:

- исследование когнитивного статуса в баллах по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) с включением дополнительных шкал для верификации когнитивных нарушений правого полушария;
- оценка уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации в баллах по четырехмерному опроснику (Four-Dimensional Symptoms Questionnaire, 4DSQ) [19];
- оценка астении в баллах по шкале MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory);
- исследование уровня субъективного контроля в баллах с помощью шкалы Роттера [20];
- выявление частоты встречаемости различных вариантов копинг-поведения по методике Э. Хейма в процентах [21].

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» (выписка из протокола заседания № 23 от 27.04.2021).

### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки.* Размер выборки предварительно не рассчитывался.

*Методы статистического анализа данных.* Расчет полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS 23. Анализ качественных признаков осуществляли при помощи критерия  $\chi^2$ . Полученные данные представлены в виде медианы, средней величины и доверительного интервала. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Уровень статистической значимости ( $p$ ) принимали за  $< 0,05$ .

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Перед проведением исследования произведена оценка соматического и неврологического статуса

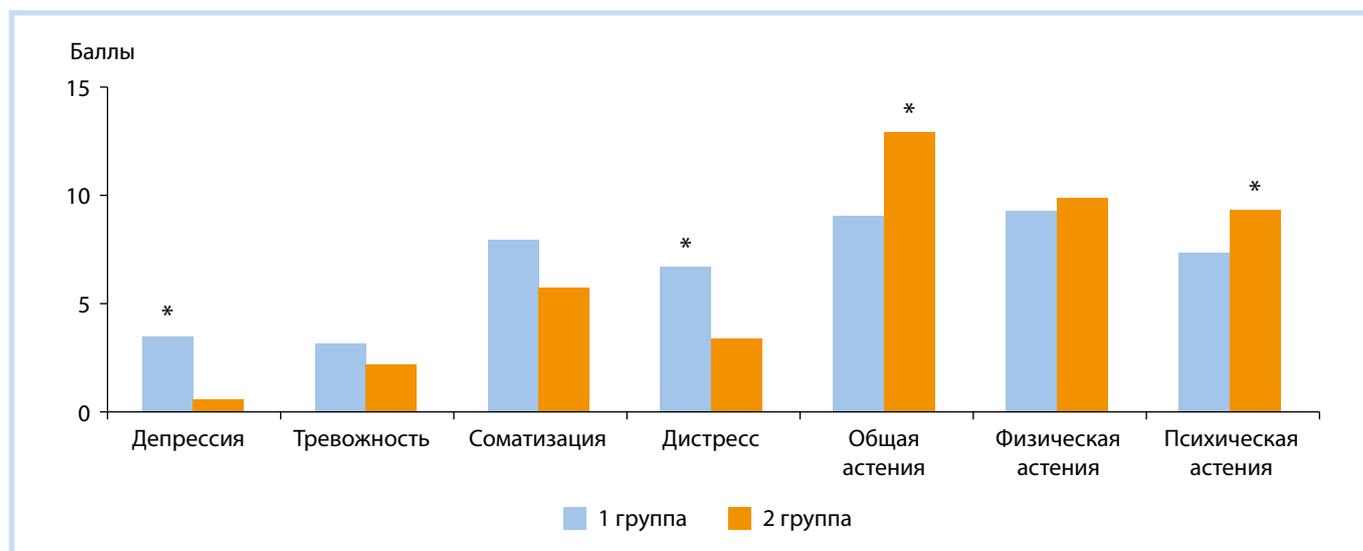
пациентов. На момент проведения исследования состояние всех больных на фоне проведенной базисной терапии расценивалось как удовлетворительное. Все пациенты имели стабильную гемодинамику. Оценку по шкале неврологических расстройств по национальной шкале инсульта (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) осуществляли при поступлении и на 7-й день болезни. При поступлении в стационар у больных 1-й группы средняя оценка по шкале NIHSS составляла 6,0 [3,7; 9,2] баллов, у больных 2 группы — 5,0 [5,7; 9,0] баллов, на 7-й день болезни в обеих группах неврологический дефицит оценивался в 3,0 [1,7; 5,0] балла.

### Основные результаты исследования

Пациенты обеих групп проанкетированы с помощью 4DSQ, вопросы которого отражают выраженность депрессии, тревоги, соматизации и дистресса, и шкалы оценки астении MFI-20 (рис. 1). При анализе полученных данных по 4DSQ установлено, что клинически значимым показателем является депрессия, которая была статистически значимо выше у пациентов 1-й группы в сравнении со 2-й группой ( $p=0,000$ ). Определяемому уровню соответствует умеренно выраженная депрессия —  $3,5 \pm 1,7$  баллов. Уровень дистресса у пациентов 1-й группы также был статистически выше, однако его значение ( $6,7 \pm 3,7$ ) находилось в пределах нормы (до 10 баллов). Оценка уровня астении по шкале MFI-20 выявила наличие у пациентов 2-й группы статистически более высокого уровня общей и психической астении по сравнению с пациентами 1-й группы ( $p=0,008$ ). Высокий балл общей астении ( $12,9 \pm 2,6$ ) может быть предварительным основанием для постановки диагноза «Астенический синдром». Уровень психической астении составил  $11,4 \pm 2,4$  балла, что соответствует проявлению легких астенических расстройств ( $< 12$  баллов). По другим показателям данных шкал статистически значимых отличий между группами не было ( $p > 0,05$ ).

Оценка результатов по методике Хейма (адаптивных, неадаптивных и относительно адаптивных стратегий поведения) имеет важное стратегическое значение в планировании психологической реабилитации пациентов с ОНМК. Преобладание таких адаптивных стратегий поведения, как контактность, активность индивида, адаптация к происходящим изменениям, безусловно, повышает возможности реабилитационного потенциала на ранних стадиях. Выбор неадаптивных стратегий (избегание, пассивность, неспособность к адаптации) разной модаль-

**Рис. 1.** Психоэмоциональные и астенические расстройства у пациентов с поражением правого и левого полушария в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения (4DSQ, шкала астении MFI-20)



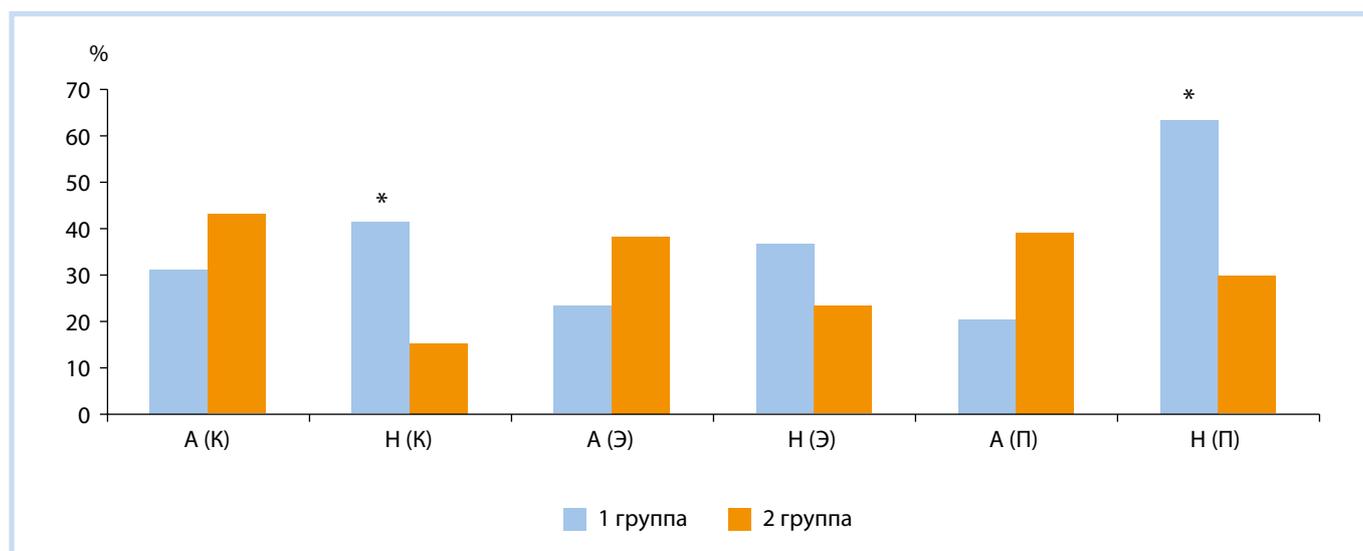
Примечание. \* Статистически значимые отличия между группами ( $p < 0,05$ ).

ности требует максимально раннего начала психологической реабилитации в этой группе пациентов. В исследовании выявлено клинически значимое и статистически достоверное ( $p=0,007$ ) преобладание неадаптивных когнитивных (пассивные формы поведения с отказом от преодоления трудностей из-за неверия в свои силы и интеллектуальные ресурсы) и поведенческих ( $p=0,001$ ) вариантов копинг-стра-

тегий поведения у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы (рис. 2). Анализ распространенности других форм копинг-стратегий не выявил статистически значимых различий между пациентами обеих групп ( $p > 0,05$ ).

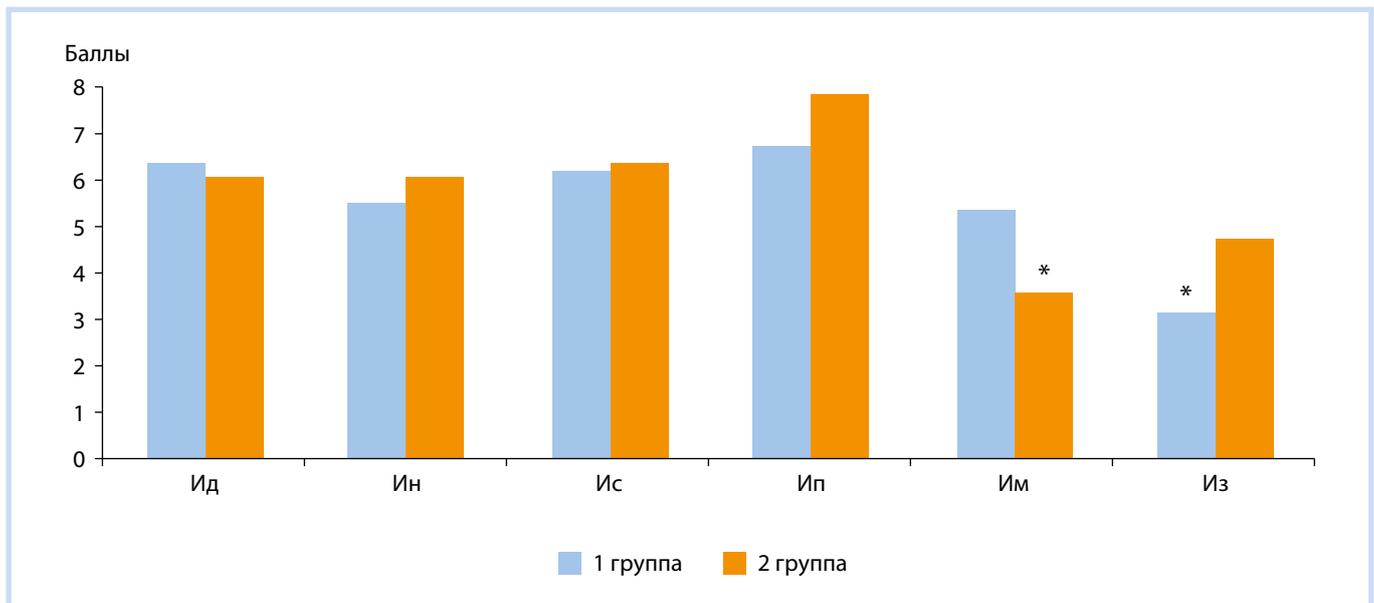
Анализ уровня самоконтроля пациентов с ОНМК имеет значение как в ранней реабилитации (шкалы интернальности в области межличностных отноше-

**Рис. 2.** Частота встречаемости различных вариантов копинг-стратегий поведения у пациентов с поражением правого и левого полушария головного мозга в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения (методика Хейма)



Примечание. \* Статистически значимые отличия между группами ( $p < 0,05$ ). Варианты копинг-стратегий: А (К) — адаптивные когнитивные, А (Э) — адаптивные эмоциональные, А (П) — адаптивные поведенческие, Н (К) — неадаптивные когнитивные, Н (Э) — неадаптивные эмоциональные, Н (П) — неадаптивные поведенческие.

**Рис. 3.** Уровень субъективного контроля у пациентов с поражением правого и левого полушария головного мозга в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения (шкала Роттера)



*Примечание.* \* Статистически значимые отличия между группами ( $p < 0,05$ ). Шкалы интернальности: Ид — в области достижений, Ин — в области неудач, Ис — в семейных отношениях, Ип — в области производственных отношений, Им — в области межличностных отношений, Из — в отношении здоровья и болезни.

ний, здоровья и болезни), так и в более позднем реабилитационном периоде (шкалы интернальности в области достижений и неудач, семейных отношений). Данные тестирования по шкале Роттера представлены на рис. 3. Анализ показал, что из шести шкал интернальности наиболее значимыми являются шкалы в области межличностных отношений и в отношении здоровья и болезни. Для пациентов 2-й группы был характерен статистически значимо низкий показатель в области межличностных отношений ( $p=0,002$ ), в 1-й группе — в отношении здоровья и болезни ( $p=0,004$ ). По другим показателям шкалы Роттера статистически значимых отличий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В рамках исследования нами была модифицирована шкала МоСА посредством включения дополнительных шкал для верификации когнитивных нарушений, характерных для поражения правого полушария: право-левая ориентация (МоСА3); симультанная агнозия (МоСА5); лицевая агнозия (МоСА7); идеаторная апраксия (МоСА10); понимание метафор (МоСА11). Согласно результатам тестирования по введенным шкалам, у больных 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й группы выявлены статистически значимо более низкие показатели по шкалам МоСА10 ( $p=0,000$ ), МоСА11 ( $p=0,006$ ), характеризующим идеаторный праксис

и понимание метафор, а также по шкале МоСА15 ( $p=0,025$ ), оценивающей ориентацию в месте и времени (рис. 4), т. е. у больных 1-й группы когнитивные нарушения были более выраженными.

Результаты исследования показывают статистически значимые различия в психоневрологической сфере пациентов с поражением правого и левого полушария головного мозга в остром периоде ишемического инсульта (таблица).

### Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений у пациентов не отмечено.

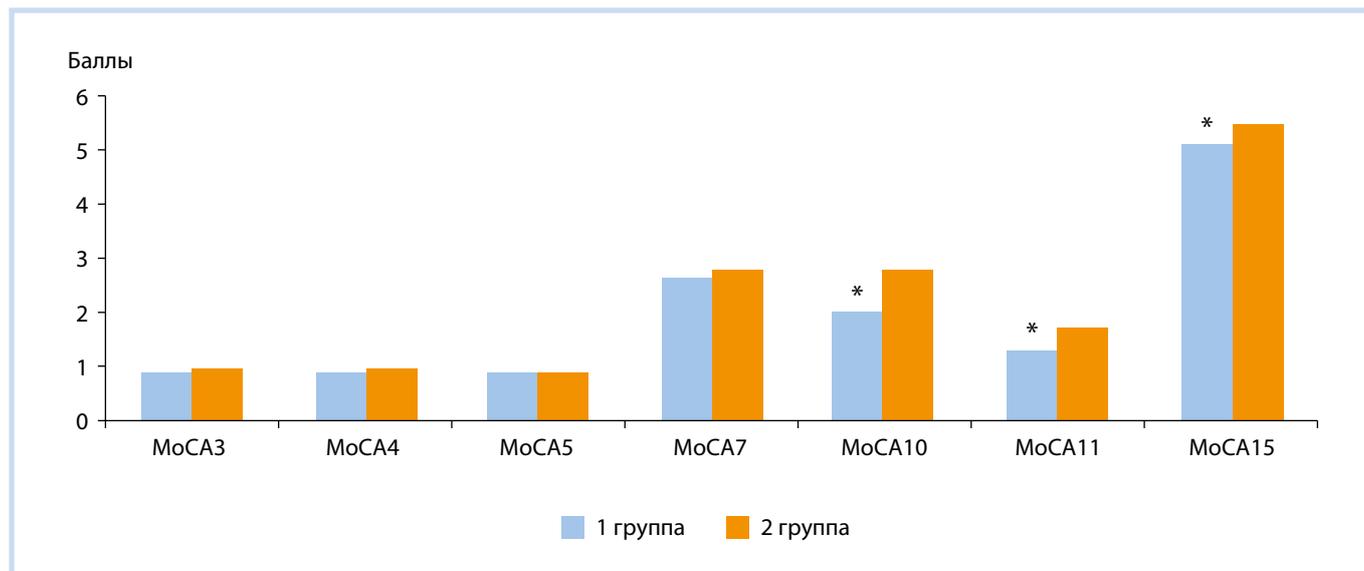
### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Течение острого периода ишемического инсульта в бассейнах передней и средней мозговой артерии у пациентов обеих групп характеризовалось проявлением двигательных, когнитивных, поведенческих и психоэмоциональных расстройств.

Для пациентов с поражением правого полушария головного мозга характерны умеренный уровень депрессии, тенденция к выбору неадаптивных когнитивных и поведенческих копинг-стратегий поведения, низкий уровень самоконтроля в отношении

**Рис. 4.** Оценка когнитивных функций с учетом введения дополнительных шкал (шкала MoCA)



Примечание. \* Статистически значимые отличия между группами ( $p < 0,05$ ).

**Таблица.** Основные нейропсихологические характеристики пациентов с поражением правого и левого полушария головного мозга в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения

Домены нейропсихологического исследования / Метод исследования	1-я группа n=30	2-я группа n=30	Домены нейропсихологического исследования / Метод исследования	1-я группа n=30	2-я группа n=30
Психоэмоциональная диагностика / 4DSQ, баллы			Преобладание копинг-стратегий / Опросник Хэйма		
Депрессия	3,5±1,7*	0,6±3,0	Поведенческие	Неадаптивные*	Адаптивные
Шкала интернальности / Тест Роттера, баллы			Когнитивные		
В отношении здоровья и болезни	3,2±0,5*	4,7±0,5	Оценка когнитивных функций / Шкала MoCA, баллы		
В области межличностных отношениях	5,4±0,4	3,6±0,5*	Идеаторная апраксия	2,1±0,9*	2,8±0,5
Оценка астении / MFI-20, баллы			Понимание метафор	1,3±0,8*	1,8±0,7
Общая астения	9,1±3,0	12,9±2,6*	Ориентация	5,1±1,4*	5,5±1,3
Психическая астения	7,4±1,7	11,4±3,0*	<b>Примечание.</b> * Статистически значимые отличия между группами ( $p < 0,05$ ).		

здоровья. Когнитивный дефицит реализовался у пациентов в сфере идеаторного праксиса, понимания метафор и ориентации в месте и времени.

Для пациентов с поражением левого полушария головного мозга характерны умеренный уровень общей астении, преобладание адаптивных и относительно адаптивных копинг-стратегий поведения. Низкий уровень самоконтроля в области межличностных отношений, оцениваемый по шкале Роттера, указывает на склонность переоценивать роль

обстоятельств в различных ситуациях, в том числе в возникновении заболевания.

### Обсуждение основного результата исследования

Превалирование поведенческих нарушений, снижение исполнительной функции и лингвистической рабочей памяти у пациентов с ишемическим инсультом в правой гемисфере согласуются и с данными других авторов, свидетельствующих о за-

интересованности структур правого полушария в реализации данных функций [22, 23]. Оценка эмоционально-мотивационных характеристик пациентов обеих групп выявила распределение данных нарушений согласно «теории валентности», объясняющей латерализацию таких аффективных процессов, как эмпатия, привязанность, агрессия, а также эмоций, связанных с избеганием [24, 25].

Дискутабельным остается вопрос о преобладании депрессии у пациентов с поражением правого полушария, так как многочисленные данные отечественных и иностранных источников свидетельствуют, что данное психоэмоциональное расстройство более характерно для пациентов с ОНМК в левой гемисфере [26, 27]. Это можно объяснить, с одной стороны, превалированием когнитивных нарушений в 1-й группе пациентов, поскольку в развитии депрессии и когнитивного дефекта лежат единые патогенетические механизмы. С другой стороны, немаловажную роль в формировании депрессии играют апатия и дефицит мотивации, также преобладающие у больных данной группы [28–30]. Высокий уровень депрессии и снижение исполнительных функций объясняют и приверженность пациентов с правосторонним ишемическим инсультом к дезадаптивным (неэффективным) копинг-стратегиям. Таким образом, для более полноценной диагностики необходимо включение в обследование пациентов методик, выявляющих апатию, и более расширенных шкал депрессии.

### Ограничения исследования

Не установлены.

### Заключение

Результаты исследования показывают, что в остром периоде ОНМК появляются качественные и количественные различия в психоневрологической сфере пациентов с поражением правого и левого полушария головного мозга. Преобладание депрессии, когнитивных расстройств и неадаптивных копинг-стратегий у правополушарных больных даже на фоне минимального или умеренного двигательного дефицита обосновывают раннее исследование у них поведенческих, нейропсихиатрических и когнитивных синдромов. Результаты исследования доказывают целесообразность разработки в остром периоде инсульта индивидуальных комплексных психологических подпрограмм реабилитации пациентов с обязательным учетом поражения правого и левого полушария головного мозга.

### Дополнительная информация Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Вклад авторов

**Тынтерова А.М.** — концепция и дизайн исследования, выборка пациентов для исследования и обработка материала, написание текста; **Перепелица С.А.** — редактирование текста, списка литературы; **Реверчук И.В.** — концепция и дизайн исследования; **Тихонова О.А.** — выборка и отработка материала; **Скалин Ю.Е.** — выборка и обработка клинических данных; **Яковлев М.Ю.** — статистическая обработка данных; **Гришина А.А.** — выборка и обработка клинических данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### Author contribution

**Tynterova A. M.** — concept and design of the study, selection of patients for the study and processing of the material, writing the text; **Perpelitsa S. A.** — editing the text, the list of references; **Reverchuk I. V.** — concept and design of the study; **Tikhonova O. A.** — sampling and processing of the material; **Skalin Yu. E.** — sampling and processing of clinical data; **Yakovlev M. Yu.** — statistical data processing; **Grishina A. A.** — sampling and processing of clinical data. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Список литературы / References

- ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. [WHO publishes statistics on the leading causes of death and disability worldwide for the period 2000–2019. (In Russ).] Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. Дата обращения: 15.04.2021.
- ВОЗ. 10 ведущих причин смерти в мире. [The top 10 causes of death. (In Russ).] Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Дата обращения: 15.04.2021.
- Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и дополн. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 288 с. [Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Stroke: step by step instructions. A guide for doctors. 2nd ed., revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 p. (In Russ).]
- Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., и др. Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восьмилетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. Т. 6, № 1. С. 75–80. [Klochikhina OA, Shprakh VV, Stakhovskaya LV, et al. Dynamics of stroke incidence and mortality indicators over eight-year period in the territories included into the federal program of reorganization of care for patients with stroke. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(1):75–80. (In Russ).] doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.10
- Левин О.С. Постинсультные двигательные нарушения // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016. № 3. С. 25–32. [Levin OS. Post-stroke motor disorders. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2016;(3):25–32. (In Russ).]
- Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018. Т. 10, № 1. С. 37–42. [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37–42. (In Russ).] doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
- Голубев А.М., Петрова М.В., Гречко А.В., и др. Молекулярные маркеры ишемического инсульта // *Общая реаниматология*. 2019. Т. 15, № 5. С. 11–22. [Golubev AM, Petrova MV, Grechko AV, et al. Molecular markers of ischemic stroke. *General Reanimatology*. 2019;15(5): 11–22. (In Russ).] doi: 10.15360/1813-9779-2019-5-11-22
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. Санкт-Петербург: Питер, 2008. 624 с. [Luria AR. Higher cortical functions of a person. Saint-Petersburg: Piter; 2008. 624 p. (In Russ).]
- Bartolomeo P, Seidel Malkinson T. Hemispheric lateralization of attention processes in the human brain. *Curr Opin Psychol*. 2019;29:90–96. doi: 10.1016/j.copsyc.2018.12.023
- Chaumillon R, Blouin J, Guillaume A. Interhemispheric transfer time asymmetry of visual information depends on eye dominance: an electrophysiological study. *Front Neurosci*. 2018;12:72. doi: 10.3389/fnins.2018.00072
- Балашова Е.Ю. Временная перспектива нейропсихологической диагностики: путь к будущему через сложное настоящее // *Психологические исследования*. 2016. № 9. С. 2 [Balashova EYu. The temporal perspective of neuropsychological diagnostics: the path to the future through a complex present. *Psikhologicheskiye issledovaniya*. 2016;(9):2. (In Russ).]
- Forrester GS, Todd BK. A comparative perspective on lateral biases and social behavior. In: Forrester GS, Hopkins WD, Hudry K, Lindell A. Cerebral lateralization and cognition: evolutionary and developmental investigations of behavioral biases. Progress in brain research. Elsevier. 2018; 238:377–403. doi: 10.1016/bs.pbr.2018.06.014
- Blake ML, Tompkins CA, Scharp VL, et al. Contextual Constraint Treatment for coarse coding deficit in adults with right hemisphere brain damage: generalisation to narrative discourse comprehension. *Neuropsychol Rehabil*. 2015;25(1):15–52. doi: 10.1080/09602011.2014.932290
- Петрова Е.А., Борисова Н.В., Кольцова Е.А., Визель Т.Г. Восстановление высших психических функций при дополнительной латерализованной терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта // *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18, № 9. С. 27–31. [Petrova EA, Borisova NV, Koltsova EA, Vigel TG. Restoration of higher mental functions in more lateralized therapy in patients with acute ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2016;18(9): 27–31. (In Russ).] doi: 10.26442/2075-1753\_2016.9.27-31
- Stiekema AP, Nijse B, de Kort PL, et al. The relationship between social cognition and participation in the long term after stroke. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2021; 31(2):278–292. doi: 10.1080/09602011.2019.1692670
- Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народова В.В., и др. Роль специализации полушарий головного мозга в эмоциональном контроле // *Доктор.Ру*. 2020. Т. 19, № 4. С. 23–28. [Narodova EA, Shnayder NA, Narodova VV, et al. The role of specialization of the cerebral hemispheres in emotional control. *Doktor.Ru*. 2020;19(4):23–28. (In Russ).] doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-23-28
- Halassa MM, Kastner S. Thalamic functions in distributed cognitive control. *Nat Neurosci*. 2017;20(12):1669–1679. doi: 10.1038/s41593-017-0020-1
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):46–110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
- Langerak W, Langeland W, van Balkom A, et al. A validation study of the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) in insurance medicine. *Work*. 2012;43(3):369–380. doi: 10.3233/WOR-2012-1393

20. Столяренко Л.Д. Исследование уровня субъективного контроля с использованием шкалы Роттера. *Основы психологии. Практикум*. 7-е изд. Москва, 2006. 704 с. [Stolyarenko LD. The study of the level of subjective control using the Rotter scale. *Fundamentals of psychology. Practical training*. 7th ed. Moscow; 2006. 704 p. (In Russ).]
21. Набиуллина Р.Р., Тухтарова И.В. Механизмы психологической защиты и совладания со стрессом (определение, структура, функции, виды, психотерапевтическая коррекция). Учебное пособие. Казань, 2003. 99 с. [Nabiullina RP, Tukhtarova IV. Mechanisms of psychological protection and coping with stress (definition, structure, functions, types, psychotherapeutic correction). *Training manual*. Kazan; 2003. 99 p. (In Russ).]
22. Gajardo-Vidal A, Lorca-Puls DL, Hope TM, et al. How right hemisphere damage after stroke can impair speech comprehension. *Brain*. 2018;141(12):3389–3404. doi: 10.1093/brain/awy270
23. Neef NE, Anwander A, Bütfering C, et al. Structural connectivity of right frontal hyperactive areas scales with stuttering severity. *Brain*. 2018;141(1):191–204. doi: 10.1093/brain/awx316
24. Harmon-Jones E, Gable PA. On the role of asymmetric frontal cortical activity in approach and withdrawal motivation: An updated review of the evidence. *Psychophysiology*. 2018;55(1). doi: 10.1111/psyp.12879
25. Gainotti G. Emotions and the right hemisphere: can new data clarify old models? *Neuroscientist*. 2019;25(3): 258–270. doi: 10.1177/1073858418785342
26. Grajny K, Pyata H, Spiegel K, et al. Depression symptoms in chronic left hemisphere stroke are related to dorsolateral prefrontal cortex damage. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*. 2016;28(4):292–298. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16010004
27. Красильников Г.Т., Косенко В.Г., Крачко Э.А., и др. Психологическое и клиническое значение функциональной асимметрии головного мозга // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019. Т. 29, № 4. С. 100–103. [Krasil'nikov GT, Kosenko VG, Krachko EA, et al. Psychological and clinical significance of functional brain asymmetry. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2019;29(4):100–103. (In Russ).]
28. Савина М.А. Факторы, определяющие низкую эффективность раннего психотерапевтического вмешательства в популяции пациентов с первым церебральным инсультом // *МедиАль*. 2018. № 2. С. 77–80. [Savina MA. Factors determining the low effectiveness of early psychotherapeutic intervention in the population of patients with first cerebral stroke. *MediAl*. 2018;(2):77–80. (In Russ).]
29. Kim JS. Post-stroke mood and emotional disturbances: pharmacological therapy based on mechanisms. *J Stroke*. 2016;18(3):244–255. doi: 10.5853/jos.2016.01144
30. Finset A, Andersson S. Coping strategies in patients with acquired brain injury: relationships between coping, apathy, depression and lesion location. *Brain Inj*. 2000;14(10): 887–905. doi: 10.1080/026990500445718

## Информация об авторах

**Тынтерова Анастасия Михайловна**, к.м.н. [Anastasiya M. Tynterova, MD, Cand. Sci. (Med.)]; адрес: Россия, 236016, Калининград, ул. А. Невского, д. 14 [address: 14 Alexander Nevsky Str., Kaliningrad, 236041, Russia]; e-mail: antynterova@mail.ru; eLibrary SPIN: 2999-5812  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

**Перепелица Светлана Александровна**, д.м.н., профессор [Svetlana A. Perepelitsa, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru; eLibrary SPIN: 4428-8031  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4535-9805>

**Реверчук Игорь Васильевич**, д.м.н., профессор [Igor V. Reverchuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: igor7272igor@gmail.com; eLibrary SPIN: 1506-1036  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3498-9094>

**Скалин Юрий Евгеньевич**, к.психол.н. [Yurii E. Skalin, MD, Cand. Sci. (Psych.)]; e-mail: iskalin@kantiana.ru; eLibrary SPIN: 1983-3348  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5504-0307>

**Яковлев Максим Юрьевич**, к.м.н., доцент [Maxim Yu. Yakovlev, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor]; e-mail: masdat@mail.ru; eLibrary SPIN: 3832-3419  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

**Тихонова Ольга Алексеевна**, аспирант [Olga A. Tikhonova, Graduate Student]; e-mail: offelia78@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>

**Гришина Анастасия Алексеевна** [Anastasiya A. Grishina]; e-mail: maybenastyaa@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7571-4815>

<https://doi.org/10.36425/rehab80122>

## Анализ структуры нарушений психоэмоциональной сферы у пациентов с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения, проходивших реабилитацию в ФНКЦ РР, в условиях социально-коммуникативной депривации

М.В. Мартынова<sup>1</sup>, М.В. Петровская<sup>1</sup>, М.В. Штерн<sup>1</sup>, А.С. Куликов<sup>1</sup>, Е.В. Милованова<sup>1</sup>, М.В. Петрова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** В ФНКЦ РР проходят реабилитацию пациенты после мозговых катастроф — острого нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, операций на головном мозге. В период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) положение пациентов, проходящих тяжелое испытание болезнью, осложняется ограничением на посещения в стационаре. Пациенты вынуждены находиться до месяца и более в одиночестве, вдали от семьи и близких, в условиях изоляции вследствие тяжелого заболевания. **Цель исследования** — выявление среди пациентов частоты встречаемости, выраженности тревожных и депрессивных расстройств, вызванных длительным пребыванием в стационаре и ограниченным в связи с пандемией COVID-19 общением с родственниками. **Материал и методы.** Группу исследования составили 132 пациента НИИ реабилитологии ФНКЦ РР, госпитализированные в период пандемии COVID-19 (с мая 2020 по апрель 2021 г.), группу сравнения — 104 пациента, проходившие лечение в отделениях НИИ реабилитологии ФНКЦ РР в 2019 г. После изучения медицинской документации сформированы 2 группы пациентов: группа исследования ( $n=21$ ) и группа сравнения ( $n=24$ ) с идентичным распределением по гендерному и возрастному признаку, тяжести неврологического дефицита (легкая и средняя степень тяжести поражения), локализации процесса, критериям социальной активности. В исследовании использованы следующие методы: организационные (сравнительный метод); эмпирические (наблюдение, беседа, анкетирование); психодиагностические (тесты ОДС-2, HADS, STAI); метод экспертных оценок; качественный метод обработки данных (дифференциация материала по группам, его анализ). **Результаты.** Стресс от госпитализации и вынужденной изоляции резко ухудшает эмоциональное самочувствие, вызывает психическую дезадаптацию и часто проявляется развитием тревожно-депрессивной патопсихологической симптоматики: частота встречаемости личностной тревожности выросла в 3 раза; выраженность симптоматики ситуативной тревожности увеличилась в 1,5 раза; не выявлено ни одного случая невроза среди пациентов обеих групп. **Заключение.** Для снижения негативных последствий психоэмоционального напряжения от вынужденной изоляции, предупреждения формирования социально-стрессового расстройства необходимо проводить ряд мероприятий не только в отдельном учреждении, но и на более широком уровне.

**Ключевые слова:** депривация; последствия острого нарушения мозгового кровообращения; COVID-19; эмоциональное самочувствие; тревожность; депрессивные состояния; социально-стрессовое расстройство; психоэмоциональная сфера.

**Для цитирования:** Мартынова М.В., Петровская М.В., Штерн М.В., Куликов А.С., Милованова Е.В., Петрова М.В. Анализ структуры нарушений психоэмоциональной сферы у пациентов с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения, проходивших реабилитацию в ФНКЦ РР, в условиях социально-коммуникативной депривации. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(3):281–290. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab80122>

**Поступила:** 15.08.2021 **Принята:** 15.09.2021 **Опубликована:** 04.10.2021

### Обоснование

Пандемия коронавируса, начавшаяся в 2019 году, по настоящее время оказывает сильнейшее воздействие на мировое сообщество и дальнейший ход истории. Случившееся вызвало изменения

### Список сокращений

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

# Analysis of the Structure of Psycho-Emotional Disorders in Patients with Consequences of CVA who Underwent Rehabilitation at the FSCCRR in Conditions of Social and Communicative Deprivation

M.V. Martynova<sup>1</sup>, M.V. Petrovskaya<sup>1</sup>, M.V. Stern<sup>1</sup>, A.S. Kulikov<sup>1</sup>, E.V. Milovanova<sup>1</sup>, M.V. Petrova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Introduction:** Patients of FRCC ICMRR undergo rehabilitation after "cerebral accidents" of acute cerebrovascular accident (ACVA), Traumatic Brain Injury (TBI), brain surgery. During the pandemic COVID-19 (2020–2021), the hard situation of patients dealing with the disease is made more difficult by the visits ban in the hospital. Patients are forced to stay a month or more of loneliness, away from family and loved ones, in conditions of "isolation". **Aims:** Was to identify the frequency of occurrence and severity of anxiety and depressive disorders among patients caused by a long stay in the hospital, limited communication with relatives due to the COVID-19 pandemic. **Materials and methods:** The study group consisted of 132 patients of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (FRCC ICMRR) who were hospitalized during the COVID-19 pandemic (from May 2020 to April 2021); the comparison group consisted of 104 patients who were treated in the FRCC ICMRR in 2019. After studying the medical documentation, 2 groups of patients were formed: the study group of 21 people and the comparison group of 24 people with an identical distribution by gender and age, by the severity of neurological deficit (mild and moderate severity of the lesion), localization of the process, criteria of social activity. The following methods were used in the study: organizational-comparative method; empirical-observation, conversation, questionnaire; psychodiagnostic methods-tests (ODS-2, HADS, STAI), the method of expert assessments, a qualitative method of data processing (differentiation of material by groups, its analysis). **Results:** The stress of hospitalisation and involuntary isolation makes patient's mental health much worse, causes mental maladjustment, and often manifests itself in the development of anxiety-depressive pathopsychological symptoms: the frequency of occurrence of personal anxiety increased by 3 times; the severity of the symptoms of situational anxiety increased by 1.5 times, no cases of neurosis were detected among patients of both groups. **Conclusions:** To reduce the negative consequences of psycho-emotional stress from involuntary isolation, to prevent the formation of social-stress disorder, it is necessary to carry out a number of activities not only in a separate institution, but also at the global level.

**Keywords:** deprivation; consequences of acute cerebrovascular accident; COVID-19; mental health; anxiety; depressive states; social stress disorder; psycho-emotional area.

**For citation:** Martynova MV, Petrovskaya MV, Stern MV, Kulikov AS, Milovanova EV, Petrova MV. Analysis of the Structure of Psycho-Emotional Disorders in Patients with Consequences of CVA who Underwent Rehabilitation at the FSCCRR in Conditions of Social and Communicative Deprivation. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(3): 281–290. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab80122>

**Received:** 15.08.2021 **Accepted:** 15.09.2021 **Published:** 04.10.2021

в обществе, отразившиеся на всех сферах жизни человека и человечества (экономической, социальной, личной), привело к кризису не только финансовому, но и экзистенциальному. Вынужденно введенный режим самоизоляции затронул все страны, а возникшие депривационные условия негативно влияют на психологическое состояние практически каждой личности, что, на наш взгляд, усиливает актуальность научного изучения данной проблемы.

Исследования влияния изоляции на человека, его психику проводились и в предыдущие периоды (изоляция в экспедициях, в местах лишения свободы, в условиях космоса) [1–3]. Во всех исследованиях отмечалось, что и одиночная и групповая изоляция вызывает различные изменения психики, создавая психоэмоциональную напряженность, неадекватные психические реакции, в ряде случаев приводит к неврозам и реактивным психозам. Такие реакции являются следствием воздействия пси-

хогенных факторов, сопутствующих вынужденной изоляции: монотонность, рассогласование ритма сна и бодрствования, ограничение информации, угроза витальности [1, 4].

Примером вынужденной длительной изоляции без возможности ее самостоятельного прерывания являются учреждения пенитенциарной системы [3]. Основными патогенными факторами в условиях изоляции называют резкое изменение привычного стереотипа жизнедеятельности, монотонность существования, снижение двигательной активности, ограничение и/или качественное изменение сенсорной информации [2]. Те же факторы можно выделить в числе основных для вынужденно введенной из-за пандемии коронавируса изоляции.

Монотонность приводит к появлению чувства утраты связи с реальностью, нарушению восприятия пространства и времени, снижению настроения, росту напряженности, тревожности [5].

Отступ от привычного режима дня, нарушение или рассогласование ритма сна и бодрствования ведет к нарушению эндогенных и экзогенных ритмов организма, обуславливая развитие повышенной тревожности, неуравновешенности, эмоциональной лабильности и, как следствие, неврозов, депрессий.

Депрессивные проявления, враждебность, нарушения сна и ослабление когнитивных функций могут являться следствием групповой изоляции, как, например, вынужденное длительное пребывание в стационаре [6].

В психологии реабилитации известно, что тревога и депрессия, как и эмоциональные переживания в стрессогенной ситуации, например, после инсульта, при пандемии считаются нормативным явлением [7, 8].

В ФНКЦ РР проходят реабилитацию пациенты после мозговых катастроф — острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), черепно-мозговых травм, операций на головном мозге. Состояние большинства можно определить сухим термином «состояние средней тяжести». Что скрывается за этими скупыми словами? Несколько дней или недель в коме, месяц и более одиночества, вдали от семьи и близких, в условиях изоляции.

В 2020-м (год пандемии) и текущем 2021 году положение пациентов, проходящих тяжелое испытание болезнью, осложняется введенным во многих больницах ограничением на посещения. Это помогает сдерживать вирус, но при этом снижает количество невербальных, тактильных контактов.

Как показывают исследования психологов, объятия и иные виды прикосновений помогают людям пережить даже физическую боль, когда неприятные ощущения становятся менее интенсивными.

Известны характерные психологические последствия сенсорной и социальной депривации. Сенсорная депривация — снижение интенсивности и уменьшение разнообразия притока раздражителей, поступающих извне. Социальная депривация — отсутствие возможности общения с другими людьми, или общение возможно лишь с ограниченным контингентом людей. Человек, не получая привычной социально значимой для него информации, не может реализовать чувственно-эмоциональные контакты, которые возникают при общении с другими людьми без ограничений [6, 9].

Когда человека навещают в больнице, он ощущает поддержку и заботу близких, что называется, своей кожей. Родственники могут поддержать за руку, погладить по голове, причесать, умыть и таким образом невербально выразить свои любовь и заботу. Не всем удастся найти подходящие случаю слова, не каждому дано выразить словами заполняющие душу чувства. Ничто не в состоянии заменить заботу любящих рук, тепло дыхания близких рядом с собой, сопереживание, любовь и поддержку в родных глазах. Аудио- и видеосвязь лишь в малой мере может заменить личное общение, особенно людям, у которых вследствие поражения головного мозга в той или иной степени нарушена коммуникативная функция, т.е. имеются нарушения импрессивной или экспрессивной стороны речи. В этом случае вербальное общение утрачивает свою информативность для пациента.

Особенно сильно проблемы депривации, сокращения или полного лишения возможности удовлетворять основные психофизиологические, социальные потребности проявляются в остром и подостром периоде ОНМК и черепно-мозговых травм. Очнувшись в больнице, и далее при переводе из стационара в реабилитационный центр пациенты видят только медицинский персонал. Незнакомые, чужие люди их лечат, кормят, переодевают, заботятся. Болезнь, немощь, дезориентированность, анозогнозия, боль, утрата самостоятельности — все это вызывает негативные мысли, отрицательные эмоции и деструктивные переживания: повышение тревожности, неуверенность в собственных силах, неопределенность перспектив восстановления, переживание одиночества (заброшенности),

собственной несостоятельности, беспомощности, ощущение обузы для близких, представление, что от них стараются избавиться, и пр.

Потеря привычных социальных связей превращается серьезными проблемами, и чем дольше длится изоляция, тем хуже могут быть последствия от социально-стрессового расстройства, разрушающего личность и ухудшающего эмоциональное самочувствие человека, находящегося в изоляции. Пациентов особенно беспокоят несколько вопросов: Что со мной? Кто мне может помочь? Как долго я буду здесь? На кого я могу сейчас опереться и рассказать о своих чувствах — страхе, боли, тревоге, отчаянии? Что поможет мне пережить непростые времена (может стать для меня ресурсом)? Как обойтись без активной очной поддержки близких.

Во время болезни ситуация вынужденной изоляции является особенно депрессогенной, когда контроль над значимыми событиями представляется человеку невозможным. Типичными состояниями в период их пребывания на длительном стационарном лечении являются тоска по дому, родным; ожидание изменений; состояние обреченности. К основным трудностям, испытываемым в первый период осознания болезни, относятся незнание особенностей ее протекания, недоумение от возникших в первую очередь физических ограничений, смущения от невозможности совершать привычные гигиенические процедуры и острая потребность в посторонней помощи при их проведении. Переживание стресса от вынужденной изоляции в ситуации болезни выступает в качестве этиологических либо провоцирующих и predisposing факторов развития депрессивного синдрома, социально-стрессового расстройства или посттравматического стрессового расстройства, часто вызывающих реакции соматизации, повышения конфликтности или агрессивного поведения [10].

С учетом индивидуальных различий адаптационного потенциала, внутренних ресурсов личности и адаптационного барьера, т.е. предельной степени жизненных трудностей, которые может выдержать человек без срыва механизмов психической адаптации, каждый попавший в лечебное учреждение без возможности личного общения с близкими либо справляется с этой проблемой, либо страдает различными адаптационными расстройствами от кратковременной депрессивной реакции до выраженных расстройств эмоций и поведения.

Стресс госпитализации и вынужденной изоляции резко ухудшает эмоциональное самочувствие, вызывает психическую дезадаптацию и часто проявляется развитием тревожно-депрессивной психологической симптоматики [11]. Тревожные проявления связаны с переживанием неопределенности, непонимания того, что происходит и почему, чем вызвана изоляция и насколько долгой она будет. При депрессии нет переживания неопределенности — формируется уверенность в неблагоприятном исходе всего происходящего.

Состояние тревоги является мобилизующей эмоцией, связанной с активным реагированием на ситуацию; депрессивное состояние относится к пассивно-оборонительному типу реагирования. Состояние депрессии характеризуется патологически сниженным настроением, переживанием тоски, печали, двигательной и мыслительной заторможенностью; нарушением социальной коммуникации человека — искажением восприятия и интерпретации эмоциональной экспрессии; нарушением произвольного контроля поведения [12].

**Цель исследования** — выявить частоту встречаемости, а также выраженность тревожных и депрессивных расстройств обусловленной пандемией COVID-19 депривации в связи с ограничением общения пациентов с родственниками в результате длительного лечения в стационаре.

### Материал и методы

Предварительно были проанализированы 104 медицинские карты пациентов группы сравнения и 132 — группы исследования.

В группу исследования включали пациентов, поступивших в лечебные отделения НИИ реабилитации ФНКЦ РР после введения ограничений на посещения родственниками пациентов (запрет очных контактов вследствие пандемии COVID-19) в период с мая 2020 по апрель 2021 г.

В группу сравнения включены пациенты, прошедшие лечение в отделениях НИИ реабилитации ФНКЦ РР в 2019 г.

Испытуемые подбирались с учетом необходимого баланса по гендерному и возрастному критерию, социальной активности. Приоритетной характеристикой являлась идентичность распределения тяжести неврологического дефицита (легкой и средней степени тяжести поражения) и локализации процесса.

Пациентов подбирали по критерию высокой социально-коммуникативной активности, которые в

**Таблица 1.** Социодемографические характеристики групп исследования и сравнения

Период	Группа	Пол	Выборка, абс. (%)			
			Всего, <i>n</i>	41–50 лет	51–60 лет	61–70 лет
2020–2021		Всего	21	7 (33,3)	9 (42,9)	5 (23,8)
		Мужчины	12	4 (33,3)	6 (50,0)	2 (16,7)
		Женщины	9	3 (33,3)	3 (33,3)	3 (33,3)
2019		Всего	24	4 (16,7)	11 (45,8)	9 (37,5)
		Мужчины	13	2 (15,4)	6 (46,2)	5 (38,4)
		Женщины	11	2 (18,2)	5 (45,4)	4 (36,4)

период до стационарного лечения имели высокую степень социализации, социальной активности, тесный эмоциональный контакт с близкими и родными.

В исследование не включали пациентов с коротким сроком госпитализации (менее 2 нед.); грубыми нарушениями коммуникативной функции речи; грубыми когнитивными нарушениями.

По результатам отбора после изучения медицинской документации сформированы 2 группы пациентов, удовлетворяющие требованиям выбора: группа исследования ( $n=21$ ); группа сравнения ( $n=24$ ); табл. 1.

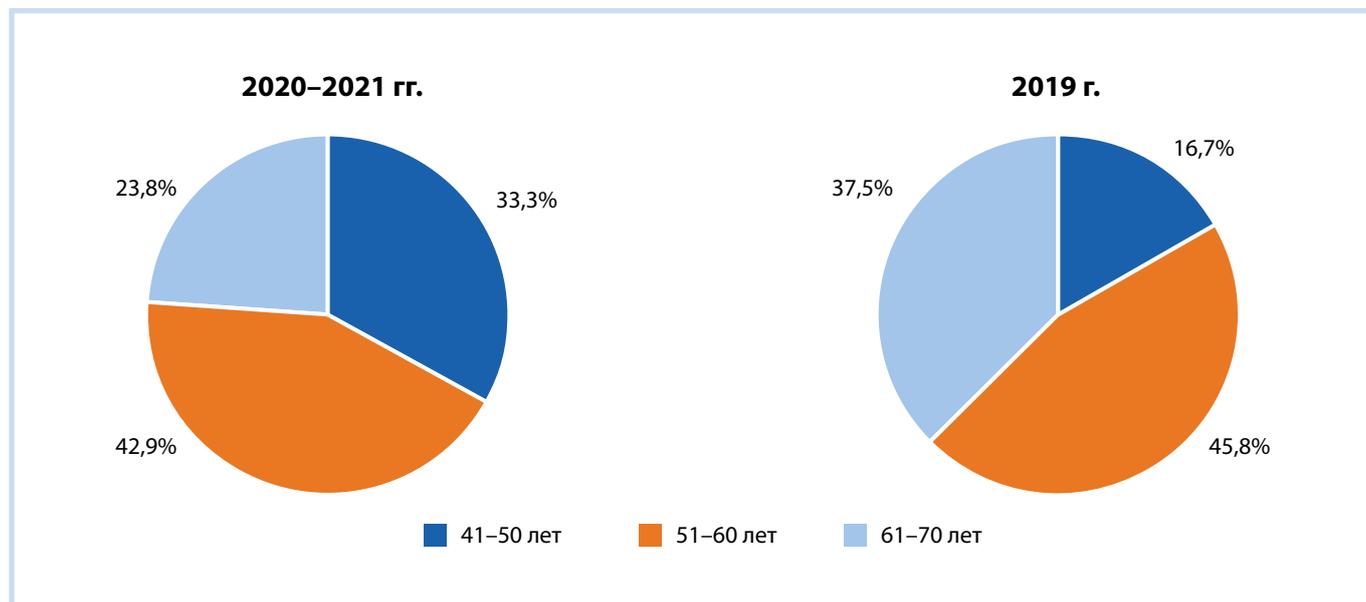
С учетом приоритетной характеристики идентичности распределения по тяжести неврологического дефицита (легкой и средней степени тяжести поражения) интересным является то, что доля пациентов мужского пола в группе исследования была почти вдвое больше. В группе исследования и группе контроля были пациенты не старше 70 лет. Под-

робное распределение по поло-возрастным характеристикам представлено в табл. 1.

Для наглядности представленных данных процентное соотношение возрастных показателей приведено на рисунке.

Все пациенты исследуемой группы ощущали тоску, безысходность, коммуникативный дефицит, отмечали значительное утяжеление негативных ощущений от пребывания в стационаре во время ограничений на посещение родственниками. Все пациенты этой группы ощущали одиночество, оторванность от семьи и отсутствие полноценного общения вживую с родными людьми, что не в силах заменить общение по телефону и знание, что их навещали.

С целью выявления частоты встречаемости и выраженности у пациентов тревожных и депрессивных расстройств в работе использованы следующие методы: наблюдение, интервью; изучение и анализ медицинской документации; госпитальная шкала трево-

**Рис.** Распределение по возрасту в группах исследования (2020–2021 гг.) и сравнения (2019 г.).

ги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); шкала для психологической экспресс-диагностики слабоструктурированных депрессивных расстройств; шкала Ч.Д. Спилбергера, адаптированная Ю.Л. Ханиным (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), для определения ситуативной и личностной тревожности; метод сравнения; дифференциация материала по группам и его анализ.

### **Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)<sup>1</sup>**

Шкала разработана А.С. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г. для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Шкала проста в применении и обработке результатов (ее заполнение занимает мало времени и не вызывает затруднений и негативных реакций у пациента), что позволяет использовать шкалу на практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов. У опросника высокая дискриминантная валидность в отношении обоих расстройств — тревоги и депрессии.

Вопросы субшкалы депрессии подобраны из наиболее часто встречающихся жалоб и симптомов и отражают ангедонический компонент депрессивного расстройства. Вопросы субшкалы тревоги отражают преимущественно психологические проявления тревоги.

### **Шкала для психологической экспресс-диагностики слабоструктурированных депрессивных расстройств<sup>2</sup> (Опросник депрессивных состояний-2, ОДС-2)**

Шкала рассчитана на выявление депрессий средней и легкой тяжести, включая слабоструктурированные дистимические состояния. Опросник содержит две шкалы, соответствующие нозологической специфике, — невротические депрессии и психотические (эндогенные) депрессии. Результаты по данной шкале позволяют определить наличие депрессивного фона настроения в клинически малой степени выраженности и оценить принадлежность синдрома к определенному классу депрессий — невротическому или психотическому. Заключение по результатам тестирования носят

предварительный, или экспресс-диагностический, характер. В диагностической процедуре используются две шкалы — Д-Н и МДП-Д (неврозы). В шкале Д-Н решается задача получения сопоставимых результатов при маниакально-депрессивных психозах и неврозах; шкала применима для мужчин и женщин; может использоваться самостоятельно для выявления общего депрессивного фона. Вторая шкала предназначена для первичной оценки качества депрессии (уровень «мягких» депрессий, близких к невротическому спектру, или «большой» депрессии).

### **Шкала тревоги Спилбергера (STAI)<sup>3</sup>**

Шкала является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная, ситуативная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). При анализе результатов самооценки надо иметь в виду, что чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). Сопоставление результатов по обеим подшкалам дает возможность оценить индивидуальную значимость стрессовой ситуации для испытуемого.

Шкала Спилбергера–Ханина в силу своей относительной простоты и эффективности широко применяется в клинике с различными целями: определение выраженности тревожных переживаний, оценка состояния в динамике и др.

### **Результаты**

При работе с пациентами в 2020–2021 гг. мы обратили внимание на наличие «особенных» пациентов, чье соматическое и психическое состояние не соответствовало тяжести неврологического дефицита. В работе с такими пациентами ( $n=104$ ) были использованы все вышеуказанные методики. Из этой группы для дальнейшего анализа было отобрано 24 пациента с максимально выраженными проявлениями эмоционально-личностных нарушений. Кроме того, в группе исследования выполнен анализ структуры по полу и возрасту.

Для формирования группы сравнения проведен анализ 132 медицинских карт пациентов, про-

<sup>1</sup> Госпитальная шкала тревоги и депрессии. Режим доступа: [https://psylab.info/Госпитальная\\_шкала\\_тревоги\\_и\\_депрессии](https://psylab.info/Госпитальная_шкала_тревоги_и_депрессии). Дата обращения: 15.08.2021.

<sup>2</sup> Шкала для экспресс-психологической диагностики слабоструктурированных депрессивных расстройств. Режим доступа: [http://nmic.bekhterev.ru/upload/documents/2004\\_depressscale.pdf](http://nmic.bekhterev.ru/upload/documents/2004_depressscale.pdf). Дата обращения: 15.08.2021.

<sup>3</sup> Шкала тревоги Спилбергера. Режим доступа: [https://www.psylab.info/Шкала\\_тревоги\\_Спилбергера](https://www.psylab.info/Шкала_тревоги_Спилбергера). Дата обращения: 15.08.2021.

ходивших лечение в ФНКЦ РР в 2019 г. Отобраны сопоставимые с группой исследования по половозрастным характеристикам пациенты, имеющие результаты по вышеперечисленным методикам.

В полученных выборках проанализирована документация с целью выявления наиболее уязвимых групп: локализация (расположение очага) поражения ОНМК; результаты исследования психоэмоциональной сферы по трем методикам — HADS, ОДС-2, STAI [13–15].

В табл. 2 представлены результаты распределения пациентов с учетом локализации процесса.

В результате анализа данных медицинской документации выявлена идентичность состава обеих групп по расположению очага поражения в головном мозге, что свидетельствует об отсутствии влияния локализации процесса на возникновение и выраженность депрессивных и тревожных состояний.

Пациенты обеих групп имеют схожие характеристики неврологического дефицита (легкой и средней степени тяжести поражения) и локализации поражений головного мозга.

Все пациенты до заболевания имели высокую степень социализации, социальной активности (семейный статус, широта социальных контактов — друзья, работа, другое окружение), тесный эмоциональный контакт с близкими и родными. По результатам анализа медицинской документации обеих групп, наблюдения и клинического интервью получены сведения, подтверждающие наличие дружной семьи,

заботы о близких, крепкие семейные узы, психологической и социальной поддержки. Таким образом, все пациенты, задействованные в исследовании, имели расширенную семью с высокой степенью эмоционального контактирования.

В табл. 3–5 приведены результаты анализа ответов групп сравнения и исследования по отобраным методикам.

По результатам опросника HADS, частота проявлений тревоги среди пациентов в период вынужденной изоляции возросла более чем в 3,5 раза, а депрессивных расстройств — в 2 раза. У женщин выраженность тревожной симптоматики возросла в 2 раза, в то время как у мужчин — практически в 10 раз (с 7,7 до 75%); депрессивные расстройства стали более часто выявляться среди женщин — почти в 2,5 раза чаще, среди мужчин — в 2 раза.

При анализе выраженности тревожности по шкале Спилбергера-Ханина (см. табл. 4) получены следующие результаты:

- значительно выросла личностная тревожность: в целом в группе исследования в 3 раза; среди мужчин в 7,5 раз и среди женщин в 1,6 раза;
- ситуативная тревожность возросла среди мужчин почти в 2,5 раза, среди женщин осталась в пределах 80% (возросла незначительно — на 7%); в целом в группе увеличилась в 1,5 раза.

По результатам опросника ОДС-2 (см. табл. 5) не выявлено ни одного случая невроза среди пациентов обеих групп. Эндогенная депрессия достаточно редко выявлялась как до пандемии, так и в пе-

**Таблица 2.** Локализация очага поражения в головном мозге (острое нарушение мозгового кровообращения)

Период	Локализация	Выборка, абс. (%)	
		Левое полушарие	Правое полушарие
2020–2021		12 (57,1)	9 (42,9)
2019		13 (54,2)	11 (45,8)

**Таблица 3.** Анализ выраженности проявлений тревоги и депрессии в группах исследования и сравнения по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS)

Период	Пол	Всего, n	HADS	
			Тревога	Депрессия
2020–2021	Выборка, n (%)	21	16 (76,2)	4 (19,0)
	Мужчин	12	9 (75,0)	2 (16,7)
	Женщин	9	6 (66,7)	2 (22,2)
2019	Выборка, n (%)	24	5 (20,8)	2 (8,3)
	Мужчин	13	1 (7,7)	1 (7,7)
	Женщин	11	4 (36,4)	1 (9,1)

**Таблица 4.** Анализ показателей тревожности у пациентов при социальной депривации в сравнении с предыдущим годом по шкале Спилбергера–Ханина (STAI)

Период	Пол	Всего, <i>n</i>	STAI	
			Ситуативная тревожность	Личностная тревожность
2020–2021	Выборка, <i>n</i> (%)	21	19 (90,5)	11 (52,4)
	Мужчин	12	11 (91,7)	7 (58,3)
	Женщин	9	8 (88,9)	4 (44,4)
2019	Выборка, <i>n</i> (%)	24	14 (58,3)	4 (16,6)
	Мужчин	13	5 (38,5)	1 (7,7)
	Женщин	11	9 (81,8)	3 (27,3)

**Таблица 5.** Оценка частоты встречаемости невротических и депрессивных состояний у пациентов в группах исследования и сравнения по шкале для психологической экспресс-диагностики слабоструктурированных депрессивных расстройств (ОДС-2)

Период	Пол	Всего, <i>n</i>	ОДС-2	
			Эндогенная депрессия	Невротическая депрессия
2020–2021	Выборка, <i>n</i> (%)	21	3 (14,3)	-
	Мужчин	12	1 (8,3)	-
	Женщин	9	2 (22,2)	-
2019	Выборка, <i>n</i> (%)	24	1 (4,2)	-
	Мужчин	13	0 (0)	-
	Женщин	11	1 (9,1)	-

риод изоляции, вызванной карантином, но возросла с 4 до 14% (в 3,5 раза).

### Обсуждение

Пандемия COVID-19, кроме угрозы здоровью каждого отдельного человека и всей системе здравоохранения в целом, имеет выраженное негативное влияние на психическое состояние людей. Значительно увеличилось социальные и психоэмоциональные проблемы, подрывающие эмоциональное самочувствие человека.

Выраженность тревожно-депрессивной симптоматики при восприятии болезни, особенно у впервые заболевших, усугубляется психоэмоциональным напряжением, сформированным в стационарный период. Высокие показатели ситуативной тревожности и чувства одиночества свидетельствуют о том, что пациенты испытали стресс вследствие неопределенности своего положения и неизвестности будущего. Для впервые заболевших в большей степени характерны такие деструктивные последствия, как повышенный уровень тревожности и одиночества,

которые усугубляются изоляцией, вынужденным отрывом от семьи, ограничением очного общения.

Это значительно усложняет выполнение задач реабилитации, т.к. увеличивает спектр проблем, требующих первоочередного решения: отсутствие принятия своих проблем и последствий заболевания; несформированность мотивации на излечение; сложности формирования восприятия себя в ситуации «после болезни».

В работах психологов выявлено, что для людей в период пандемии коронавируса характерен высокий уровень (22%) потребности в психологической помощи, связанный с повышенным уровнем стресса, усилением психопатологической симптоматики, снижением возможности адекватно справляться со стрессом. Для примера, ранее при изучении потребности в психологической помощи выявлено только 1–2% респондентов [10].

Для снижения негативных последствий психоэмоционального напряжения от вынужденной изоляции, предупреждения формирования социально-стрессового расстройства целесообразно:

- 1) проводить просветительскую, психообразовательную и поддерживающую работу через средства массовой информации:
  - по обучению навыкам эмоциональной регуляции, расширению способов самостоятельной коррекции; использованию конструктивных способов совладания с переживаниями тревоги и страха [7];
  - применению цифровых альтернатив для замены привычного досуга;
  - объективизации сведений о текущей эпидемической ситуации, снижению субъективной значимости простудной симптоматики, восстановлению барьера эмоционального реагирования;
  - информированию о способах нормализации сна в условиях гиподинамии и воздействия стрессового фактора;
- 2) усилить официальную эмоциональную поддержку людям, соблюдающим рекомендованные меры противодействия пандемии [10];
- 3) обеспечить возможность получения профессиональной психологической помощи всем нуждающимся: осуществлять индивидуальную психологическую коррекцию, направленную на снижение влияния последствий изоляции (обеспокоенности, тревоги, страхов); восстановление и формирование устойчивой базисной структуры образов себя, окружающего мира, болезни; формирование и накопление позитивных установок, стратегий совладания (coping) со стрессом и его последствиями; поиск и закрепление личностных ресурсов для преодоления последствий комплексной депривации.

### **Заключение**

Все пациенты исследуемой группы (100%) отметили значительное утяжеление ощущений от пребывания в стационаре во время ограничений на посещение родственниками. Все пациенты этой группы заявили, что заочное общение (в том числе по телефону) не может заменить полноценного общения вживую.

Среди пациентов ФНКЦ РР значительно возросла выраженность негативных характеристик (тревожность, депрессия, тревога), влияющих на психоэмоциональную стабильность, — от 1,5 до 10 раз (у мужчин клинически выраженная тревожность выше нормы в 10 раз).

Выраженность симптомов проявлений тревожности усугубляется психоэмоциональным напряже-

нием, сформированным в достационарный период, что в свою очередь усложняет выполнение задач реабилитации: отсутствует принятие своих проблем и последствий заболевания, не сформирована мотивация на излечение (снижена), сложнее формируется восприятие себя в ситуации «после болезни».

Тяжесть соматического состояния пациентов обусловлена не только неврологическим дефицитом, но и усугубляется социальной депривацией, вызванной вынужденной изоляцией.

### **Дополнительная информация Источник финансирования**

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

### **Funding source**

This study was not supported by any external sources of funding.

### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

### **Вклад авторов**

**М.В. Мартынова, М.В. Петровская, М.В. Штерн, А.С. Куликов, Е.В. Милованова** — сбор данных; **М.В. Штерн** — написание черновика рукописи; **М.В. Петрова** — научная редакция рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### **Author contribution**

**M. V. Martynova, M. V. Petrovskaya, M. V. Stern, A. S. Kuliko, E. V. Milovanova** — data collection; **M. V. Stern** — writing a draft of the manuscript; **M. V. Petrova** — scientific revision of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Список литературы / References

1. Лебедев В.И. Групповая изоляция. Психические состояния / под ред. Л.В. Куликова. Санкт-Петербург: Питер, 2001. 512 с. [Lebedev VI. Group isolation. Mental states. Ed. by L.V. Kulikov. Saint Petersburg: Peter; 2001. 512 p. (In Russ).]
2. Маслов И.А. Влияние фактора изоляции на психическое состояние. Проблемы сенсорной изоляции. Москва: Ин-т психологии АПН СССР, 1970. С. 38–43. [Maslov IA. The influence of the isolation factor on the mental state. Sensory isolation problems. Moscow: Institute of Psychology of the USSR Academy of Medical Sciences; 1970. P. 38–43. (In Russ).]
3. Чертовикова А.С. Психотравмирующие факторы в условиях изоляции // *Проблемы современного педагогического образования*. 2018. № 60. С. 485–489. [Chertovikova AS. Psychotraumatic factors in isolation. *Problems of modern pedagogical education*. 2018;(60): 485–489. (In Russ).]
4. Лебедев В.И. Психология и психопатология одиночества и групповой изоляции. Москва: ЮНИТИ, 2002. С. 7. [Lebedev VI. Psychology and psychopathology of loneliness and group isolation. Moscow: UNITY; 2002. P. 7. (In Russ).]
5. Лебедев В.И. Личность в экстремальных условиях. Москва: Политиздат, 1989. С. 11. [Lebedev VI. Personality in extreme conditions. Moscow: Politizdat; 1989. P. 11. (In Russ).]
6. Хрящева Н.Ю. Особенности психических состояний в условиях изоляции. Психические состояния / под ред. Л.В. Куликова. Санкт-Петербург, 2001. 410 с. [Khryashcheva NY. Features of mental states in isolation. Mental states. Ed. by L.V. Kulikov. Saint Petersburg; 2001. 410 p. (In Russ).]
7. Тхостов А.Ш., Рассказова Е.И. Психологическое содержание тревоги и профилактики в ситуации инфодемии: защита от коронавируса или «порочный круг» тревоги? // *Консультативная психология и психотерапия*. 2020. Т. 28, № 2. С. 70–89. [Tkhostov ASh, Rasskazova EI. Psychological content of anxiety and prevention in the situation of infodemia: protection from coronavirus or a "vicious circle" of anxiety? *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2020;28(2):70–89. (In Russ).] doi: 10.17759/cpp.2020280204
8. Kennedy P. Rehabilitation psychology: Introduction, review, and background. Oxford Handbook of Rehabilitation Psychology. Oxford: Oxford University Press; 2012. P. 3–9.
9. Гримак Л.П. Одиночество. Психические состояния / под ред. Л.В. Куликова. Санкт-Петербург: Питер, 2001. С. 402–403. [Grimak LP. Loneliness. Mental states. Ed. by L.V. Kulikov. Saint Petersburg: Peter; 2001. P. 402–403. (In Russ).]
10. Бойко О.М., Медведева Т.И., Ениколопов С.Н., и др. Психологическое состояние людей в период пандемии COVID-19 и мишени психологической работы // *Психологические исследования*. 2020. Т. 13, № 70. С. 1. [Boyko OM, Medvedeva TI, Enikolopov SN, et al. The psychological state of people during the COVID-19 pandemic and the targets of psychological work. *Psychological Research*. 2020;13(70):1. (In Russ).]
11. Мецлер А.В. Социальная депривация как основной социальный дискурс вторичной социализации лиц с ментальными нарушениями в условиях стационарного учреждения // *Социология*. 2020. № 2. С. 153–159. [Metsler AV. Social deprivation as the main social discourse of secondary socialization of persons with mental disorders in a stationary institution. *Sociology*. 2020;(2):153–159. (In Russ).]
12. Ермасов Е.В. Аутодеструктивный тип переживаний стресса в условиях изоляции // *Развитие личности*. 2020. № 3. С. 139–145. [Ermasov EV. Autodestructive type of stress experience in isolation. *Personality Development*. 2020;(3):139–145. (In Russ).]

## Информация об авторах

**Штерн Марина Викторовна**, к.м.н. [Marina V. Stern, MD, Cand. Sci. (Med.)]; адрес: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 [address: 25-2, Petrovka street, Moscow, 107031, Russia]; e-mail: mstern@fnkrr.ru

**Мартынова Милена Вячеславовна** [Milena V. Martynova, MD]; e-mail: mmartinova@fnkrr.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6757-5541>

**Петровская Маргарита Владимировна** [Margarita V. Petrovskaya, MD]; e-mail: mpetrovskaya@fnkrr.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1517-8587>

**Куликов Александр Сергеевич** [Alexandr S. Kulikov, MD]; e-mail: fenikcnew@list.ru

**Милованова Елена Викторовна** [Elena V. Milovanova, MD]; e-mail: elenitamsk@yandex.ru

**Петрова Марина Владимировна**, д.м.н., доцент [Marina V. Petrova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor]; e-mail: mail@petrovamv.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

<https://doi.org/10.36425/rehab80232>

## Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Экстремальная аэрокриотерапия

О.А. Шевелев<sup>1,2</sup>, М.В. Петрова<sup>1,2</sup>, М.Ю. Юрьев<sup>1</sup>, А.В. Смоленский<sup>3</sup>, М.А. Жданова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма», Москва, Российская Федерация

Механизмы повышения устойчивости клеток к значительным температурным и повреждающим воздействиям оказываются типовыми, а клеточная толерантность, обеспечивая эффективность системной регуляции, составляет важную часть повышения адаптивного и реабилитационного потенциала всего организма. Экспрессия ранних генов, кодирующих широкий круг стресс-протекторных белков, обеспечивает повышение устойчивости клеток не только к значительным температурным стимулам, но и к ишемии, гипоксии и другим повреждающим факторам, формируя эффекты перекрестной адаптации. Даже небольшое изменение температуры оказывается достаточно значимым для запуска процессов геномного перепрограммирования. Нам кажется важным рассмотрение механизмов низкотемпературных терапевтических и реабилитационных технологий с позиций клеточного реагирования на температурные стимулы. В настоящее время в медицинской реабилитации применяется большое количество низкотемпературных технологий, которые можно разделить на две группы — умеренно низкие (от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $+20^{\circ}\text{C}$ ) и экстремально низкие (от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $-180^{\circ}\text{C}$ ) температурные воздействия, к которым относится технология экстремальной аэрокриотерапии. Цель обзора — анализ системных и локальных механизмов экстремальной аэрокриотерапии, реализуемых с участием основных известных стресс-протекторных белков.

**Ключевые слова:** реабилитация; аэрокриотерапия; молекулярные механизмы; белки теплового шока; белки холодового шока.

**Для цитирования:** Шевелев О.А., Петрова М.В., Юрьев М.Ю., Смоленский А.В., Жданова М.А. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Экстремальная аэрокриотерапия. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(3):291–300. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab80232>

**Поступила:** 16.08.2021 **Принята:** 16.09.2021 **Опубликована:** 05.10.2021

В медицинской реабилитации используют технологии воздействия, направленные на активацию собственных функциональных резервов адапционных, компенсаторных или викарных возможностей организма. Действие температурного фактора является мощным сигналом формирования общих системных, а также местных тканевых и клеточных реакций, которые направлены не только на восстановление общего и локального теплового баланса, но и на формирование реакций защиты от действия многих потенциально опасных факторов. Благодаря этому тепловые воздействия несут в себе высокий реабилитационно-терапевтический потенциал.

Механизмы повышения устойчивости клеток к значительным температурным и повреждающим воздействиям оказываются типовыми, а клеточная толерантность, обеспечивая эффективность системной регуляции, составляет важную часть повышения адаптивного и реабилитационного потенциала всего организма.

### Список сокращений

БТШ — белки теплового шока

БХШ — белки холодового шока

НТ — низкотемпературные технологии

ЭАКТ — экстремальная аэрокриотерапия

Системный ответ организма на действие низких или повышенных температур достаточно хорошо изучен, тогда как представления о роли клеточных реакций, развивающихся при вариациях температуры, начали формироваться в самое последнее время.

Системы клеточной регуляции закреплены в геноме относительно стандартными программами реагирования, и предъявление экстремального воздействия различной модальности провоцирует экспрессию ранних генов (immediate early genes), перепрограммируя ответ клетки от регуляции к адаптации и цитопротекции [1].

# Mechanisms of Low-Temperature Rehabilitation Technologies. Extreme aerocriotherapy

O.A. Shevelev<sup>1,2</sup>, M.V. Petrova<sup>1,2</sup>, M.Yu. Yuriev<sup>1</sup>, A.V. Smolensky<sup>3</sup>, M.A. Zhdanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, Moscow, Russian Federation

The mechanisms of increasing the resistance of cells to significant temperature and damaging effects are typical, and cellular tolerance, ensuring the effectiveness of systemic regulation, is an important part of increasing the adaptive and rehabilitative potential of the entire organism. The expression of early genes encoding a wide range of stress-protective proteins increases the resistance of cells not only to significant temperature stimuli, but also to ischemia, hypoxia, and other damaging factors, forming the effects of cross-adaptation. Even a small change in temperature is significant enough to trigger the processes of genomic reprogramming. It seems to us important to consider the mechanisms of low-temperature therapeutic and rehabilitation technologies from the standpoint of cellular response to temperature stimuli. Currently, a large number of low — temperature technologies (HT) are used in medical rehabilitation, which can be divided into two groups: moderately low temperature effects (from  $-30^{\circ}\text{C}$  to  $+20^{\circ}\text{C}$ ) and extremely low temperature effects (from  $-30^{\circ}\text{C}$  to  $-180^{\circ}\text{C}$ ), which includes the technology of extreme aerocriotherapy (EACT). The purpose of the review is to analyze the systemic and local mechanisms of EACT implemented with the participation of the main known stress-protective proteins.

**Keywords:** *rehabilitation; aerocriotherapy; molecular mechanisms; heat shock proteins; cold shock proteins.*

**For citation:** Shevelev OA, Petrova MV, Yuriev MYu, Smolensky AV, Zhdanova MA. Mechanisms of Low-Temperature Rehabilitation Technologies. Extreme aerocriotherapy. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(3): 291–300. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab80232>

**Received:** 16.08.2021 **Accepted:** 16.09.2021 **Published:** 05.10.2021

Экспрессия ранних генов, кодирующих широкий круг стресс-протекторных белков, обеспечивает повышение устойчивости клеток не только к значительным температурным стимулам, но и к ишемии, гипоксии, действию ядов, излучения и других повреждающих факторов, формируя эффекты перекрестной адаптации [2–5].

Даже небольшое изменение температуры оказывается достаточно значимым для запуска процессов геномного перепрограммирования. Нам кажется важным рассмотреть механизмы низкотемпературных терапевтических и реабилитационных технологий с позиций клеточного реагирования на температурные стимулы.

В настоящее время применяется большое количество низкотемпературных технологий (НТ), которые могут быть разделены на две группы: технологии, в которых используются умеренно низкие температурные воздействия (от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $+20^{\circ}\text{C}$ ), и технологии применения экстремально низких температур (от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $-180^{\circ}\text{C}$ ). Наиболее ярким представителем НТ в медицинской реабилитации является экстремальная аэрокриотерапия (ЭАКТ) [6–8].

Применение экстремально низких температур (от  $-100^{\circ}\text{C}$  до  $-170^{\circ}\text{C}$ ) достигается при орошении поверхности кожи потоком испаряющегося жидкого азота или воздуха путём погружения всего тела пациента в низкотемпературную газовую среду или локально, направляя его на кожную поверхность в заинтересованной области.

Учитывая терминальные значения температуры при ЭАКТ, время воздействия обычно ограничивается 120–180 сек, а температура понижается только в поверхностных слоях кожи и субдермальных тканях.

## Молекулярные механизмы низкотемпературных технологий

Основными характеристиками современных НТ являются уровень понижения температуры тканей, длительность периода охлаждения и объем ткани, вовлекаемой в гипотермический процесс. В зависимости от глубины гипотермии развивается в разной степени выраженное локальное состояние гипобиоза, длительность которого оказывает принципиальное влияние как на выраженность оперативных реакций местной терморегуляции, так и на процессы геномного перепрограммирования клеток. Объем ткани,

подвергающийся охлаждению, обычно определяется особенностями патологического процесса, а низкотемпературное воздействие адресовано либо очагу поражения, либо преследует цели оказания влияния на весь организм. В обоих случаях процессы, индуцируемые гипотермией, запускаются в состоянии гипобиоза тканей, который по особенностям клеточного реагирования имеет много общего с состоянием гибернации у теплокровных животных.

Известен ряд сигнальных молекул, которые участвуют в развитии состояния гибернации у животных, обеспечивая защиту от агрессивного действия холода, а накопление их связано с понижением температуры. В качестве интегрального гормона метаболического ответа на переохлаждение млекопитающие выделяют белки FGF (fibroblast growth factor) — факторы роста фибробластов, среди которых наибольший интерес представляет FGF21 [9, 10].

Факторы FGF относят к факторам роста, участвующим в ангиогенезе, заживлении ран и эмбриональном развитии. Они играют ключевую роль в процессах пролиферации и дифференциации различных клеток. Их уровень повышается в крови у мелких млекопитающих и у людей при холодовом стрессе и понижении температуры окружающей среды. FGF21 продуцируется в различных органах и тканях организма [11]. FGF21 обладает прямым цитопротекторным действием, защищая клетки от последствий ишемии и способствуя ремиелинизации нейронов после повреждения головного и спинного мозга [12]. В экспериментах показано, что введение рекомбинантного FGF21 взрослым мышам увеличивает целостность гематоэнцефалического барьера, уменьшает отек мозга и объем повреждения, а также неврологический дефицит после экспериментальной черепно-мозговой травмы и гипоксически-ишемического повреждения [13, 14].

Охлаждение также сопровождается увеличением продукции разобщающих белков UCP (uncoupling proteins) и белка irisin, что благоприятно сказывается на всех видах обмена. Разобщающие белки UCP играют важную роль в утилизации липидов, термогенезе, устойчивости к холоду, а также способствуют росту новых нервных клеток. Представитель этого класса белков UCP1 благодаря способности к энергичному усилению метаболической активности получил название термогенин [15]. Белки UCP стимулируют синаптогенез, нейрогенез и нейропластичность, обладают антиоксидантными свойствами [16]. Под действием UCP1 повышается экспрессия мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [17]. Показано, что введение irisin, высвобождение которого провоцируется снижением температуры, уменьшает объем инфаркта мозга

у крыс после окклюзии среднемозговой артерии, стабилизирует гематоэнцефалический барьер и стимулирует накопление BDNF, уменьшает объем поврежденной миокарда и легких после тотальной остановки кровообращения [18–20].

Группа молекул, накапливающихся под влиянием действия низких температур, обширна и включает Meteorin-like (Metrnl, peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ 4, PGC-1 $\alpha$ 4), который участвует в регуляции противовоспалительных реакций [21]. Глобулин, связывающий половые гормоны (sex hormone-binding globulin, SHBG), также рассматривают в качестве участника гипотермической нейропротекции, поскольку SHBG значимо повышался у пациентов с хорошим неврологическим исходом после сердечно-легочной реанимации, получавших процедуру общей терапевтической гипотермии [22].

Еще одним важным участником стресс-протекции при гипотермии является убиквитин (англ. ubiquitin — *вездесущий*) — белок, участвующий в регуляции процессов внутриклеточной деградации других белков, а также в модификации их функций. Он присутствует практически во всех тканях, участвует в процессах регуляции пролиферации и дифференцировки клеток [23, 24].

Важнейшая роль в реакциях организмов на охлаждение принадлежит белкам холодового шока (БХШ; cold shock proteins), которые продуцируются в большинстве типов клеток млекопитающих [25]. В частности, обнаружено, что понижение температуры провоцирует экспрессию ранних генов *c-fos* и *c-jun*, при этом синтез БХШ в клетках увеличивается многократно и сохраняется повышенным спустя 24 ч после охлаждения [26]. Наиболее изучены следующие представители БХШ: RNA binding motif 3 (RBM3), Cold inducible RNA binding protein (CIRP) и Reticulon-3 (RTN3) [27–29]. Продукция БХШ нарастает при понижении температуры и снижается при ее повышении.

Показано, что RBM3 участвует в реализации эффектов нейропротекции, а представители БХШ рассматриваются как перспективные молекулы-прототипы новых лекарственных средств [30]. БХШ в нейрональной культуре снижает индуцированную оксидом азота гибель клеток, а понижение температуры корковых нейронов приводит к увеличению FGF21 и RBM3, что может предполагать наличие положительной связи и взаимодействия этих стресс-белков [31].

БХШ участвуют в изменении соотношения фосфорилированных форм белка MAP-tau и способствуют восстановлению поврежденной микротубулярной системы нейрона, улучшению аксонального транспорта, сохранению и восстановлению цитоскелета

клетки, улучшению клинического результата применения терапевтической гипотермии [32].

Представителем семейства БХШ также является CIRBP, у которого выявлены выраженные нейропротекторные свойства, обеспечивающие защиту светочувствительных нейронов сетчатки глаза при ишемии [33]. Показано, что CIRBP предотвращает апоптоз в различных клетках, что сопровождается понижением активности каспазы-3 и каспазы-9, изменением соотношения белков Вах и Bcl-2 [34]. Это способно обеспечить снижение объема повреждения клеток, вызванного гипоксией, а уровень CIRBP после охлаждения остается повышенным в течение 72 ч [35].

Еще один представитель БХШ — RTN3 — обладает цитопротекторными свойствами, а продукция его повышается при снижении температуры тканей [36].

Перегревание, как и переохлаждение, является чрезвычайным событием для любых организмов. Повышение температуры вызывает изменения в экспрессии генов и активности белков теплового шока (БТШ; heat shock proteins), формируя ответ клетки на тепловой стресс, который сопровождается увеличением термотолерантности. Синтез БТШ также увеличивается при гипоксии, ишемии, реперфузии, воспалении, при действии токсинов и ядов, ультрафиолетового излучения и других патогенных факторов [37]. БТШ принимают участие в широком круге реакций организма, отвечающих за активацию цитопротекторных процессов [38].

Данные о характере изменения БТШ при понижении температуры тканей оказываются неоднозначными. В частности, доминирует мнение, что при понижении температуры тканей снижается продукция БТШ [39]. В то же время не менее доказательный экспериментальный материал демонстрирует обратное [40]. Есть основания предполагать, что экспрессия БТШ при гипотермии провоцируется не понижением температуры, а ее повышением в период согревания после охлаждения, и может происходить при значительно сниженных температурах [41, 42]. Предполагают, что согревание после охлаждения активирует клеточное дыхание, кровоток и образование свободных радикалов в тканях, что формирует сигналы экспрессии ранних генов. Данные факты демонстрируют сходство клеточного ответа на нагревание и охлаждение и типовой неспецифический характер механизмов его развития.

Уделив основное внимание молекулярным механизмам позитивных эффектов гипотермии, следует также выделить и хорошо известные реакции, развивающиеся при понижении температуры тканей. К ним относятся ишемия и лимфостаз в области гипотермии, способствующие ограничению развития

отека и воспаления. Развивается торможение высвобождения и рецепторобусловленного взаимодействия сигнальных молекул, сенсорная депривация и местная аналгезия, а также многочисленные другие реакции, в основе которых лежат процессы метаболической депрессии. Эти оперативные механизмы реагирования развиваются только в период действия холодного фактора.

Системные реакции организма, метаболический ответ на понижение температуры и реакции геномного перепрограммирования обеспечивают развитие широкого круга типовых неспецифических стресс-протекторных реакций при ЭАКТ.

### Экстремальная аэрокриотерапия

История применения экстремально низких температур в медицине связана с работами Т. Yamauchi [43], получившим позитивные результаты при лечении ревматоидного артрита в специальной криокамере, где поддерживалась температура воздуха около  $-160...-180^{\circ}\text{C}$ . Позитивный опыт стимулировал применение этой технологии в ревматологии и артрологии и стал основой создания специального оборудования для локальной и общей ЭАКТ [44]. Для общей ЭАКТ используют коллективные «криосауны», индивидуальные криокабины и криобассейны.

Наиболее популярными оказались индивидуальные криокабины, в которых тело пациента погружено в криогенную газовую среду при температуре около  $-140^{\circ}\text{C}$ , а голова расположена вне ее, что позволяет дышать наружным воздухом. При этом наиболее эффективным считают диапазон температур от  $-140^{\circ}\text{C}$  до  $-160^{\circ}\text{C}$ .

К настоящему времени определились следующие основные направления применения общей ЭАКТ в реабилитологии: у пациентов с артритами и артрозами, при остеохондрозе и радикулоневралгиях, после ожогов и при дерматологических заболеваниях, у пациентов с психосоматическими расстройствами, как общеукрепляющее и иммуностимулирующее воздействие, для восстановления и стимуляции физиологических, эмоционально-психологических и физических качеств, в спортивной медицине. В различных руководствах по криотерапии круг показаний оказывается весьма широким [45]. Это связано с позитивным опытом, накопленным авторами, но только на нем мнения и базируются, поскольку механизмы эффектов ЭАКТ чрезвычайно мало изучены.

Опережая теоретические знания о механизмах ЭАКТ, данная технология широко распространена в реабилитологии и курортологии. Не игнорируя общепринятые теории, привлекаемые для объяснения эффектов ЭАКТ и в основном базирующиеся на представлениях об общем адаптационном синдроме Г. Селье, рассмотрим некоторые позиции с точки

зрения системного и клеточного ответа организма на экстремально низкие температурные воздействия.

### **Эффекты действия экстремальной аэрокриотерапии**

При процедуре ЭАКТ большая часть теплоты теряется с поверхности тела за счет переохлаждения эпидермального слоя, меньше — за счет охлаждения субдермальных слоев. Уже ко 2-й минуте процедуры градиент температур между большими площадями поверхности тела и тепловым центром организма превышает 35°C. Высокий темп падения температуры поверхности кожи (около 18°C/мин) от нормальной до субтерминальной, а также выраженная температурная гетерогенность являются наиболее значимыми отличительными признаками ЭАКТ от других методик НТ.

Внешне криогенное воздействие обладает всеми основными признаками чрезвычайности, что позволяет предполагать участие типовых реакций, свойственных общему адаптационному синдрому. Однако это распространенное мнение не получило достаточного практического подтверждения. Так, у спортсменов, прошедших курс общей газовой криотерапии, наблюдалось незначительное снижение уровня серотонина (от 185,8 до 148,9 нг/мл), тестостерона (от 7,23 до 4,93 нмоль/л) и кортизола (от 252,35±18,2 до 191,63±6,2 нмоль/л) [46]. С этими фактами авторы связывают антистрессорное и седативное действие ЭАКТ. Приводятся также данные о том, что 10-дневный курс ЭАКТ способствует увеличению в крови спортсменов кортизола, но положительного влияния на адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у лыжников выявлено не было [47].

Сам факт погружения тела в столь агрессивную среду не может быть безразличным, а процедура выглядит весьма эффективно, что, безусловно, имеет большой плацебо-потенциал. Субъективные эмоциональные переживания выражены при первом предъявлении, а при повторных — угасают. Сенсорные ощущения не несут в себе оттенков чрезвычайности или какого-либо выраженного восприятия переохлаждения, в отличии, например, от погружения в купель с ледяной водой. Они, скорее, нейтральны и более напоминают сенсорные иллюзии или парестезии (легкое покалывание, прохлада, онемение и т. п.).

Характер воздействия позволяет думать, что криогенное раздражение адресовано терморцептивным системам. Однако афферентные реакции в фазе стремительного понижения температуры кожи вряд ли могут быть рассмотрены в качестве одного из основных в комплексе реакций, обеспечивающих достижение лечебных эффектов криотерапии. Связано это с фундаментальным свойством возбудимых структур,

а именно с физиологической лабильностью. Лабильность определяет способность реагирования системы на стимул, параметры которого (модальность, частота, амплитуда, скорость изменения) лежат в физиологических пределах настройки, в данном случае — температурного отдела сенсорной системы. При предъявлении раздражителя с параметрами, лежащими за пределами физиологической лабильности, система оказывается неспособной сформировать адекватную реакцию или модально специфичный сенсорный сигнал. Темп падения температуры тканей при криогенном воздействии оказывается выше лабильности сенсорных систем кожи, что формирует «размытые» субъективные ощущения. Кроме того, субтерминальная гипотермия кожи во время стандартной процедуры аэрокриотерапии распространяется на глубину до 2–3 мм. При этом температура субдермальных тканей составляет не более 10–15°C, т. е. в поверхностных слоях кожи и подкожных тканей формируется состояние гипобиоза, что подразумевает обратимое угнетение в них любой активности. Все виды рецепции и проведение возбуждения подвергаются депрессии.

Указанные предпосылки позволяют полагать, что рефлекторные и сенсорные реакции на криогенный стимул малозначимо участвуют в эффектах, развивающихся непосредственно в период криогенного воздействия. Они оказываются блокированы холодной анестезией. Напротив, логично предположить развитие выраженного дефицита экстероцептивной афферентации, т. е. развитие обратимой «гипоафферентации» больших сенсорных полей кожи. Такого рода предположение, безусловно, требует инструментального подтверждения, хотя имеет достаточные основания, имея в виду параметры воздействия и известные ощущения пациентов во время процедуры.

Даже краткий период обратимого дефицита афферентации — не безразличное событие. Афферентное экстероцептивное звено является частью сложнейшего и многоуровневого механизма организации и построения движений, регуляции мышечного тонуса, болевой чувствительности. Дефицит афферентации в одной из систем проведения и анализа информации способен затруднить или облегчить активность в других, например, в антиноцицептивных системах. Деафферентационные процессы могут нести в себе позитивный компонент, повышающий устойчивость функционирования систем реагирования. Применительно к рассматриваемой проблеме, перевод сенсорных систем в новое состояние может способствовать формированию антиноцицептивных реакций, снижению мышечного тонуса или разрушению установившихся патологических регуляторных связей, внося свой вклад в механизмы формирования лечебных эффектов.

Вполне возможно, что экстремальное охлаждение покровов тела является стартовым толчком формирования комплекса реакций, которые развиваются после процедуры и несут в себе составляющие деафферентационных последствий и лавинообразного восстановления афферентной активности и метаболических реакций в тканях после глубокого гипобиотического состояния. В результате действия сверхнизких температур в наружных слоях кожи прекращается кровоток, блокируется лимфоток поверхностных тканей. Выход клеток и тканевых структур из состояния гипобиоза при спонтанном согревании сопровождается значительными изменениями метаболизма, активизацией кровотока, а реперфузия обеспечивает развитие свободнорадикальных процессов и образование сигнальных молекул. Усиливается лимфоток и активируются метаболические процессы, что позволяет предполагать активацию процессинга и высвобождения биологически активных веществ, в том числе цитокинов и тканевых гормонов, продуцируемых в клетках эпидермиса и субдермальных слоев. Значимый температурный сигнал, по-видимому, формируется при спонтанном согревании и может оказаться способным вызывать экспрессию ранних генов и синтез стресс-протекторных белков.

В период согревания, но при низких температурах активируется продукция БХШ, а увеличение БТШ может быть спровоцировано повышением температуры, но при пониженных ее значениях. Учитывая объемы тканей, вовлекаемых в воздействие при ЭАКТ у взрослого человека, а это не менее 1,5 м<sup>2</sup> кожной поверхности массой более 1 кг, влияние молекулярного ответа, развивающегося в период согревания, причем не только на местные реакции, но и на общее состояние организма, может быть весьма значительным. Различные молекулы, синтез которых инициирован температурными стимулами, оказывают гуморальный эффект на различные ткани и органы, легко проникают через гематоэнцефалический барьер, сохраняя свое действие в течение некоторого времени.

Сеанс криогенного воздействия приводит организм человека к некоему новому состоянию, которое в зависимости от возраста, пола, конституции, исходного уровня регуляции или в связи с имеющейся патологией в разной степени может способствовать формированию лечебных и реабилитационных эффектов. Исследования, в которых обсуждается участие стресс-белков при реализации эффектов общей и локальной ЭАКТ, немногочисленны. В частности, показано, что 10 сеансов общей ЭАКТ при температуре газовой среды  $-110^{\circ}\text{C}$  приводили к повышению уровня irisin в крови у неактивных мужчин с ожирением, тогда как у спортсменов такой эффект не наблюдался [48].

Для улучшения восстановления мышечной функции после тренировки, минимизации атрофии мышц и стимуляции роста мышц после иммобилизации использовали ЭАКТ, а достижение положительных результатов связывали с активацией БТШ и киназ mTOR [49]. Данный факт представляет интерес, поскольку mTOR участвует в различных клеточных процессах, регулирует рост клеток, пролиферацию, их подвижность и выживаемость, участвует в регуляции синтеза белков, в поддержании актинового цитоскелета [50].

Десять последовательных сеансов ЭАКТ (3 мин,  $-110^{\circ}\text{C}$ ) обеспечивали достоверное повышение 25-ОН витамина D (25-hydroxyvitamin D), белков irisin и миостатина, а также интерлейкина-6 у здоровых молодых мужчин [51].

Участие молекулярных маркеров гипбернации исследовали при однократном и курсовом применении общей ЭАКТ (3 мин,  $-110^{\circ}\text{C}$ ), где было показано, что однократный сеанс криотерапии малозначимо влиял на изменения маркеров, тогда как после 10 процедур заметно снижался уровень глюкозы натощак, аминокислот (валина и аспарагина), FGF21 и миостатина. Концентрации irisin и адипонектина увеличивались, в то время как уровень BDNF оставался неизменным [52].

В большом обзоре, посвященном применению общей ЭАКТ в спортивной медицине, подчеркивается ее эффективность после травм и для восстановления после значительных нагрузок, что связывают с противовоспалительными, анальгетическими и антиоксидантными эффектами — важными составляющими, позволяющими уменьшить последствия воспаления и болезненности, вызванные физическими упражнениями [53].

Там же проведен подробный анализ литературы, содержащей информацию об эффектах влияния общей ЭАКТ на различные системы организма у спортсменов. Приведем наиболее интересные данные, обобщенные в этой работе.

В частности, показано, что однократный сеанс (3 мин,  $-120^{\circ}\text{C}$ ), как и курс, состоящий из нескольких сеансов, не влияет на гематологические параметры. Пять процедур не повлияли на липидный профиль, но десять и в большей степени двадцать процедур общей ЭАКТ привели к достоверному снижению общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у физически активных молодых мужчин. Интересно, что концентрация irisin в плазме крови под влиянием курса ЭАКТ увеличилась на 20% у людей, не занимающихся спортом, но незначительно снизилась у лиц с высоким уровнем физической подготовки. Выраженность противовоспалительного ответа на процедуры общей

ЭАКТ оказалась тем выше, чем выше физическая подготовка спортсменов.

Общая ЭАКТ ( $-140^{\circ}\text{C}$ , 3 мин) два раза в день в течение 7 дней подряд привела к снижению уровня кортизола и дегидроэпиандростерона у спортсменов-регбистов, но не повлияла на гормональный статус байдэрочников. Отмечено значение жировой массы и начального уровня физической подготовки спортсмена для достижения эффективного клинического результата при спортивной травме.

Обобщенный в обзоре материал свидетельствует, что на эффективность общей ЭАКТ в спортивной медицине влияет количество и длительность сеансов, суточная повторяемость (1 или 2 сеанса в день) и температура газовой среды. Если учесть, что позитивное влияние общей ЭАКТ может зависеть также от степени тренированности и общей физической активности, массы тела и даже от вида спорта, предложить некие универсальные рекомендации применения этой НТ не представляется возможным. Тем не менее прослежена тенденция улучшения эффективности общей ЭАКТ при включении в курс не менее 10–20 ежедневных сеансов при температуре газовой среды  $-120/140^{\circ}\text{C}$  длительностью 3 мин, что с определенной долей допущения может быть экстраполировано не только к спортсменам, но и пациентам с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Весьма высокая эффективность общей ЭАКТ с аналогичными параметрами декларируется у пациентов с пограничными психическими расстройствами. У пациентов с сосудистой патологией выявлена полная или частичная регрессия симптомов церебральной сосудистой недостаточности [54]. Перспективы совершенствования технологии ЭАКТ видятся в индивидуальном подходе, имея в виду реакции пациента на проводимые процедуры.

При использовании локальной ЭАКТ, например, при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата, в дерматологии и при других патологических состояниях, в низкотемпературный процесс вовлекается ограниченный объем тканей, что не предполагает выраженного системного ответа организма. Так, у спортсменов применение локальной ЭАКТ при повреждении мышц нижних конечностей показало, что клинически значимая доза криотерапии вызвала незначительные биохимические и молекулярные изменения. Не были выявлены изменения в генах холодового шока *CIRBP*, *CSDE1* (Cold shock domain-containing protein E1), *RBM3* и *YBX1* (Y box binding protein 1), которые индуцируются после действия низких температур [55].

Наличие выраженного клинического эффекта при повреждении мышц и фибромиалгиях после курса

локальной ЭАКТ чаще связывают со снижением воспаления и антиоксидантными реакциями, сохраняющимися на протяжении длительного времени [56, 57].

Орошение поверхности кожи газовой струей при температуре около  $-140^{\circ}\text{C}$  в проекции патологического очага облегчает течение болевого синдрома, способствует повышению подвижности в мышцах и суставах, уменьшению отека, удлинению периода ремиссии. Интересно, что позитивные влияния локальной ЭАКТ при коррекции фигуры у пациентов с ожирением связывают с активацией высвобождения разобщающих белков UCP, хотя процедуры не оказывают заметного влияния на основной обмен [58]. Положительные клинические результаты реабилитации пациентов также достигаются при курсовом применении локальной ЭАКТ. По-видимому, системный ответ и молекулярный компонент реагирования, сформированные действием экстремально низких температур и последующим согреванием, составляют основу механизмов ЭАКТ.

### Заключение

До настоящего времени не разработана достаточно убедительная концепция о последовательности развития реакций, составляющих основу этого интересного и клинически эффективного метода воздействия. Безусловно, требуется проведение специальных исследований механизмов реализации терапевтических эффектов экстремальной аэрокриотерапии, учитывая молекулярный ответ тканей на субтерминальное воздействие. Тем не менее накопленный колоссальный опыт применения ЭАКТ позволяет рекомендовать ее использование в комплексе реабилитационных мероприятий при широком круге заболеваний. Казалось бы, экстремальность воздействия в связи с применением, по существу, терминального уровня температур не позволяет внести заметные улучшения в существующие технологии проведения процедур общей и локальной ЭАКТ, тем не менее потенциал расширения областей применения данной НТ не исчерпан.

Нам представлялось важным привести собственную и в большей степени гипотетическую точку зрения на некоторые механизмы экстремальной аэрокриотерапии, заключающиеся в активации собственных эндогенных реакций клеточной защиты организма и формировании оперативных регуляторных реакций при действии экстремально низких температур и дальнейшем спонтанном согревании.

### Дополнительная информация Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Вклад авторов

Шевелев О.А., Юрьев М.Ю., Смоленский А.В., Жданова М.А. — анализ данных, написание статьи; М.В. Петрова — кураторство работы, рецензирование

и одобрение статьи для публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### Author contribution

Shevelev O.A., Yuriev M.Yu., Smolensky A.V., Zhdanova M.A. — data analysis, manuscript writing; Petrova M.V. — curating the work, reviewing and approving the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Список литературы / References

1. Stenzel-Poore MP, Stevens SL, King JS, Simon RP. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):680–685. doi: 10.1161/01.STR.0000251444.56487.4c
2. Garbuz DG. Regulation of heat shock gene expression in response to stress. *Mol Biol (Mosk)*. 2017;51(3):400–417. doi: 10.7868/S0026898417020100
3. Lindquist JA, Mertens PR. Cold shock proteins: from cellular mechanisms to pathophysiology and disease. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):63. doi: 10.1186/s12964-018-0274-6.
4. Pechmann S. Coping with stress by regulating tRNAs. *Sci Signal*. 2018;11(546):eaau1098. doi: 10.1126/scisignal.aau1098
5. Pockley AG, Henderson B. Extracellular cell stress (heat shock) proteins — immune responses and disease: an overview. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2018;373(1738):20160522. doi: 10.1098/rstb.2016.0522
6. Горбунова Н.И., Тибеккина Л.М. Криотерапия в лечении больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2018. № 13. С. 58–71. [Gorbunova NI, Tibekina LM. Cryotherapy in the treatment of patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine. *Bulletin of the St. Petersburg University*. 2018;(13): 58–71. (In Russ.)] doi: 10.21638/11701/spbu11.2018.106
7. Wang ZR, Ni GX. Is it time to put traditional cold therapy in rehabilitation of soft-tissue injuries out to pasture? *World J Clin Cases*. 2021;9(17):4116–4122. doi: 10.12998/wjcc.v9.i17.4116
8. Rose C, Edwards KM, Siegler J, et al. Whole-body cryotherapy as a recovery technique after exercise: a review of the literature. *Int J Sports Med*. 2017;38(14):1049–1060. doi: 10.1055/s-0043-114861
9. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease. *Front Physiol*. 2019; 10:419. doi: 10.3389/fphys.2019.00419
10. Opoku YK, Liu Z, Afrifa J. Therapeutic role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in the amelioration of chronic diseases. *Int J Pept Res Ther*. 2020;26:107–119. doi: 10.1007/s10989-019-09820-8
11. Gómez-Sámano MA, Grajales-Gómez M, Zuarth-Vázquez JM, et al. Fibroblast growth factor 21 and its novel association with oxidative stress. *Redox Biology*. 2017; 11:335–341. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.024
12. Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, et al. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3496–3509. doi: 10.1172/JCI94337
13. Chen J, Hu J, Liu H, et al. FGF21 protects the blood-brain barrier by upregulating PPARγ via FGFR1/β-klotho after traumatic brain injury. *Neurotrauma*. 2018;35(17): 2091–2103. doi: 10.1089/neu.2017.5271
14. Amiri M, Braidy N, Aminzadeh M. Protective effects of fibroblast growth factor 21 against amyloid-beta1-42-induced toxicity in SH-SY5Y cells. *Neurotox Res*. 2018; 34(3):574–583. doi: 10.1007/s12640-018-9914-2
15. Jastroch M. Uncoupling protein 1 controls reactive oxygen species in brown adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(30):7744–7746. doi: 10.1073/pnas.1709064114
16. Zorov DB, Andrianova NV, Babenko VA, et al. Neuroprotective potential of mild uncoupling in mitochondria. *Pros and Cons Brain Sci*. 2021;11(8):1050. doi: 10.3390/brainsci11081050
17. Seppehr A, Taheri F, Heidarian S, et al. Neuroprotective and neuro-survival properties of safinamide against methamphetamine-induced neurodegeneration: Hypothetical possible role of BDNF/TrkB/PGC-1α signaling pathway and mitochondrial uncoupling protein-2 (UCP-2). *Medical Hypotheses*. 2020;143:110094. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110094
18. Li DJ, Li YH, Yuan HB, et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and

- contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017;68:31–42. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.003
19. Liu Y, Zhu C, Guo J, et al. The neuroprotective effect of irisin in ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:588958. doi: 10.3389/fnagi.2020.588958
  20. Chen K, Xu Z, Liu Y, et al. Irisin protects mitochondria function during pulmonary ischemia/reperfusion injury. *Sci Transl Med*. 2017;9(418):6298. doi: 10.1126/scitranslmed.aao6298
  21. Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014;157(6):1279–1291. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.065
  22. Welinder KG, Hansen R, Overgaard MT, et al. Biochemical foundations of health and energy conservation in hibernating free-ranging subadult brown bear *ursus arctos*. *Biol Chem*. 2016;291(43):22509–22523. doi: 10.1074/jbc.M116.742916
  23. Kliza K, Husnjak K. Resolving the complexity of ubiquitin networks. *Front Mol Biosci*. 2020;7:21. doi: 10.3389/fmolb.2020.00021
  24. Schmidt MF, Gan ZY, Komander D, et al. Ubiquitin signaling in neurodegeneration: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ*. 2021;28(2):570–590. doi: 10.1038/s41418-020-00706-7
  25. Lindquist JA, Mertens PR. Cold shock proteins: from cellular mechanisms to pathophysiology and disease. *Cell Commun Signa*. 2018;16(1):63. doi: 10.1186/s12964-018-0274-6
  26. Rzechorzek NM, Connick P, Livesey MR, et al. Hypothermic preconditioning in human cortical neurons and is mimicked by protein phosphatase 2A inhibition. *EBioMedicine*. 2016;3:141–154. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.12.010
  27. Bastide A, Peretti D, Knight JR, et al. RTN3 is a novel cold-induced protein and mediates neuroprotective effects of RBM3. *Curr Biol*. 2017;27(5):638–650. doi: 10.1016/j.cub.2017.01.047
  28. Liu M, Li Y, Liu Y, et al. Cold-inducible RNA-binding protein as a novel target to alleviate blood–brain barrier damage induced by cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(3):986–996. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.100
  29. Yang HJ, Shi X, Ju F, et al. Cold shock induced protein RBM3 but not mild hypothermia protects human SH-SY5Y neuroblastoma cells from MPP<sup>+</sup>-Induced neurotoxicity. *Front Neurosci*. 2018;12:298. doi: 10.3389/fnins.2018.00298
  30. Rosenthal LM, Leithner C, Tong G, et al. RBM3 and CIRP expressions in targeted temperature management treated cardiac arrest patients — A prospective single center study. *PLoS ONE*. 2019;14(12):e0226005. doi: 10.1371/journal.pone.0226005
  31. Xia A, Su L, Jiao J. Cold-induced protein RBM3 orchestrates neurogenesis via modulating Yap mRNA stability in cold stress. *Cell Biol*. 2018;217(10):3464–3479. doi: 10.1083/jcb.201801143
  32. Ávila-Gómez P, Vieites-Prado A, Dopico-López A, et al. Cold stress protein RBM3 responds to hypothermia and is associated with good stroke outcome. *Brain Communications*. 2020;2(2):fcaa078. doi: 10.1093/braincomms/fcaa078
  33. Sun YJ, Ma S, Fan B, et al. Therapeutic hypothermia protects photoreceptors through activating Cirbp pathway. *Neurochem Int*. 2019;126:86–95. doi: 10.1016/j.neuint.2019.03.006
  34. Chen X, Liu X, Li B, et al. Cold Inducible RNA binding protein is involved in chronic hypoxia induced neuron apoptosis by down-regulating HIF-1 $\alpha$  expression and regulated by microRNA-23a. *Int J Biol Sci*. 2017;13(4):518–531. doi: 10.7150/ijbs.17800
  35. Wang G, Zhang JN, Guo JK, et al. Neuroprotective effects of cold-inducible RNA-binding protein during mild hypothermia on traumatic brain injury. *Neural Regen Res*. 2016;11(5):771–778. doi: 10.4103/1673-5374.182704
  36. Bastide A, Peretti D, Knight JR, et al. RTN3 is a novel cold-induced protein and mediates neuroprotective effects of RBM3. *Curr Biol*. 2017;27(5):638–650. doi: 10.1016/j.cub.2017.01.047
  37. Miller DJ, Fort PE. Heat shock proteins regulatory role in neurodevelopment. *Front Neurosci*. 2018;12:821. doi: 10.3389/fnins.2018.00821
  38. Kim JY, Barua S, Huang MY, et al. Heat shock protein 70 (HSP70) induction: chaperonotherapy for neuroprotection after brain injury. *Cells*. 2020;9(9):2020. doi: 10.3390/cells9092020
  39. Lee BS, Jung E, Lee Y, Chung SH. Hypothermia decreased the expression of heat shock proteins in neonatal rat model of hypoxic ischemic encephalopathy. *Cell Stress and Chaperones*. 2017;22(2):409–415. doi: 10.1007/s12192-017-0782-0
  40. Bernabò P, Viero G, Lencioni V. A long noncoding RNA acts as a post-transcriptional regulator of heat shock protein (HSP70) synthesis in the cold hardy *Diamesa tonsa* under heat shock. *PLoS ONE*. 2020;15(4):e0227172. doi: 10.1371/journal.pone.0227172
  41. Kurisu K, You J, Zheng Z, et al. Cofilin-action rod formation in experimental stroke is attenuated by therapeutic hypothermia and overexpression of the inducible 70 kD inducible heat shock protein (Hsp70). *Brain Circ*. 2019;5(4):225–233. doi: 10.4103/bc.bc\_52\_19
  42. Neutelings T, Lambert CA, Nusgens BV, Colige AC. Effects of mild cold shock (25°C) followed by warming up at 37°C on the cellular stress response. *PLoS One*. 2013;8(7):e69687. doi: 10.1371/journal.pone.0069687
  43. Yamauchi T. Whole body cryo-therapie is method of extreme cold -175°C treatment initially uses for rheumatoid arthritis. *Zeitschrift Phys Med Bain Med Klim*. 1986;15:311.
  44. Баранов А.Ю., Кидалов В.Н. Лечение холодом. Кримо-медицина. Санкт-Петербург: Атон, 1999. 270 с. [Baranov AY, Kidalov VN. Cold treatment. Cryomedicine. Saint Petersburg: Aton; 1999. 270 p. (In Russ).]
  45. Баранов А.Ю., Кидалов В.Н. Лечение холодом. Санкт-Петербург: Пионер, 2000. 160 с. [Baranov AY, Kidalov VN. Cold treatment. Saint Petersburg: Pioneer; 2000. 160 p. (In Russ).]
  46. Герасимович Н.В., Пухтеева И.В., Маханек А.А., Левин М.Л. Динамика гормонального статуса спортсменов под влияние общей газовой криотерпии / Сборник тезисов X Международной научно-практи-

- ческой конференции «Криотерапия в России»; Санкт-Петербург, 18 мая 2017 г. Санкт-Петербург: Университет ИТМО, 2018. 107 с. [Gerasimovich NV, Pukhteeva IV, Makhanek AA, Levin ML. Dynamics of the hormonal status of athletes under the influence of general gas cryotherapy. Collection of abstracts of the X International Scientific and Practical Conference «Cryotherapy in Russia»; St. Petersburg, May 18, 2017. Saint Petersburg: ITMO University; 2018. 107 p. (In Russ).]
47. Василенко В.С., Мамиев Н.Д., Семенова Ю.Б. Профилактика срыва адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов методом криотерапии // *Педиатр.* 2018. Т. 9, № 6. С. 83–92. [Vasilenko VS, Mamiyev ND, Semenova YuB. Prevention of failure of adaptation of the cardiovascular system in athletes by cryotherapy. *Pediatrician.* 2018;9(6):83–92. (In Russ).] doi: 1017816/PED9683-92
48. Dulian K, Laskowski R, Grzywacz T, et al. The whole body cryostimulation modifies irisin concentration and reduces inflammation in middle aged, obese men. *Cryobiology.* 2015;71(3):398–404. doi: 10.1016/j.cryobiol.2015.10.143
49. Peake JM. Cryotherapy: Are we freezing the benefits of exercise? *Temperature.* 2017;4(3):211–213. doi: 10.1080/23328940.2017.1304194
50. Oshiro N, Yoshino K, Hidayat S, et al. Dissociation of raptor from mTOR is a mechanism of rapamycin-induced inhibition of mTOR function. *Genes to Cells.* 2004; 9(4):359–366. doi: 10.1111/j.1356-9597.2004.00727.x
51. Śliwicka E, Cisoń T, Straburzyńska-Lupa A. Effects of whole-body cryotherapy on 25-hydroxyvitamin D, irisin, myostatin, and interleukin-6 levels in healthy young men of different fitness levels. *Sci Rep.* 2020;10(1):6175. doi: 10.1038/s41598-020-63002-x
52. Kozłowska M, Kortas J, Żychowska M. Beneficial effects of whole-body cryotherapy on glucose homeostasis and amino acid profile are associated with a reduced myostatin serum concentration. *Sci Rep.* 2021;11(1):7097. doi: 10.1038/s41598-021-86430-9
53. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G. Whole-body cryotherapy in athletes: from therapy to stimulation. An updated review of the literature. *Front Physiol.* 2017;8:258. doi: 10.3389/fphys.2017.00258
54. Panchenko OA. Methodology of cryotherapy use in medical practice. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine.* 2019;29(2):137–147. doi: 10.15407/cryo29.02.137
55. Sarver DC, Sugg KB, Disser, NP. Local cryotherapy minimally impacts the metabolome and transcriptome of human skeletal muscle. *Sci Rep.* 2017;7(1):2423. doi: 10.1038/s41598-017-02754-5
56. Rivera J, Tercero MJ, Salas JS. The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2243–2250. doi: 10.1007/s00296-018-4176-0
57. Siqueira AF, Vieira A, Ramos GV, et al. Multiple cryotherapy applications attenuate oxidative stress following skeletal muscle injury. *Redox Report.* 2017;22(6):323–329. doi: 10.1080/13510002.2016.1239880
58. Loap S, Lathe R. Mechanism underlying tissue cryotherapy to combat obesity/overweight: triggering thermogenesis. *J Obes.* 2018;2018:5789647. doi: 10.1155/2018/5789647

## Информация об авторах

**Шевелев Олег Алексеевич**, д.м.н., профессор [Oleg A. Shevelev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; адрес: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка д. 25 [address: 25 Petrovka str., Build. 2, Moscow 107031, Russia]; e-mail: shevelev\_o@mail.ru; eLibrary SPIN: 9845-2960  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6204-1110>

**Петрова Марина Владимировна**, д.м.н. [Marina V. Petrova, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: mpetrova@fnkcr.ru; eLibrary SPIN: 9132-4190  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

**Юрьев Михаил Юрьевич**, д.м.н. [Mikhail Yu. Yuriev, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: myurev@fnkcr.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0284-8913>

**Смоленский Андрей Вадимович**, д.м.н. [Andrey V. Smolensky, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: myurev@fnkcr.ru; eLibrary SPIN: 4514-3020  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5663-9936>

**Жданова Мария Александровна** [Maria A. Zhdanova]; e-mail: mchubarova@fnkcr.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-4777>

<https://doi.org/10.36425/rehab79386>

## Биомаркеры детского церебрального паралича

Т.А. Камилова<sup>1</sup>, А.С. Голота<sup>1</sup>, Д.А. Вологжанин<sup>1,2</sup>, О.В. Шнейдер<sup>1</sup>, С.Г. Щербак<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Детский церебральный паралич (ДЦП) — неврологическое расстройство, связанное с непрогрессирующим повреждением или пороком развития в развивающемся мозге плода или младенца. Двигательные расстройства при церебральном параличе часто сопровождаются нарушениями чувствительности, восприятия, когнитивных функций, поведения и эпилепсией. Церебральный паралич является сложным заболеванием, которое имеет многофакторное происхождение. Эпидемиологические исследования показали, что в большинстве случаев ДЦП развивается до родов. В литературе описан ряд клинических факторов риска развития церебрального паралича, в том числе преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, воспаление, материнские инфекции во время беременности и патология плаценты. Гипоксия при рождении может быть первичной или вторичной по отношению к ранее существовавшей патологии, но известные в настоящее время клинические факторы риска не объясняют большинства случаев. Многие из этих факторов риска могут иметь генетический компонент. Некоторые однонуклеотидные полиморфизмы, варианты числа копий ДНК и эпигенетические паттерны повышают генетическую предрасположенность к церебральному параличу. Секвенирование генома и исследование экспрессии генов могут увеличить процент случаев с генетической этиологией. Клинические факторы риска могут выступать в качестве триггеров ДЦП в случаях генетической предрасположенности. Эти новые данные должны переориентировать исследования о причинах этих сложных и разнообразных нарушений развития нервной системы на поиск биомаркеров риска развития церебрального паралича. Геномика, протеомика и метаболомика обладают огромным потенциалом для выявления диагностических и прогностических панелей биомаркеров, особенно при различных неврологических расстройствах, в том числе ДЦП.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич; фактор риска ДЦП; воспаление; патология плаценты; гипоксия; однонуклеотидный полиморфизм; эпигенетические паттерны; генетическая предрасположенность; секвенирование генома; экспрессия генов; биомаркер ДЦП.

**Для цитирования:** Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Биомаркеры детского церебрального паралича. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(3):301–317. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab79386>

**Поступила:** 31.07.2021 **Принята:** 01.09.2021 **Опубликована:** 14.09.2021

### Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) является наиболее частой причиной тяжелой нейрогенной инвалидизации у детей. ДЦП — это хроническая непрогрессирующая энцефалопатия, возникающая до рождения или в течение одного месяца после рождения; характеризуется приобретенным повреждением головного мозга и вызванным им измененным нейропсихомоторным развитием с выраженной центральной дискинезией и неправильной осанкой, а также дисфункцией интеллекта и вербального поведения [1, 2]. Хотя основным этиологическим фактором считается повреждение развивающегося мозга до, во время или после рождения, патофизиология заболевания изучена недостаточно. Наиболее распространенная форма этого состояния — спастический ДЦП (77% случаев) [3], повреждения при котором обусловлены гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ). Такой тип повреждения возникает в случаях, когда го-

### Список сокращений

ГИЭ — гипоксически-ишемическая энцефалопатия

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ДЦП — детский церебральный паралич

МРТ — магнитно-резонансная томография

ЦНС — центральная нервная система

ловной мозг не получает достаточного объема кислорода и крови [4, 5]. Помимо родовой асфиксии, к причинам ДЦП относятся тромботическая плацентарная васкулопатия, церебральная атрофия, врожденные нарушения свертывания крови, врожденные инфекции, вызванные герпесом, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, стрептококками группы В и *Bacillus cereus* [5].

## Cerebral Palsy Biomarker

T.A. Kamilova<sup>1</sup>, A.S. Golota<sup>1</sup>, D.A. Vologzhanin<sup>1,2</sup>, O.V. Shneider<sup>1</sup>, S.G. Sherbak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Cerebral palsy is a neurological disorder that is attributed to non-progressive injury or malformation that occurred in the developing fetal or infant brain. The motor disorders in cerebral palsy are often accompanied by disturbances of sensation, perception, cognition, communication, behaviour, and by epilepsy. Cerebral palsy is a complex disorder that is likely to be of multifactorial origin. Epidemiological studies have shown that the origins of most CP are prior to labor. A number of clinical risk factors for cerebral palsy have been described in the literature including preterm birth, low birth weight, inflammation, maternal infection during pregnancy and placenta pathology. Hypoxia at birth may be primary or secondary to preexisting pathology, but the currently known clinical risk factors do not explain the majority of cases. Many of these risk factors may have a genetic component. Several single nucleotide polymorphisms, DNA copy number variations and epigenetic patterns increase genetic susceptibility for cerebral palsy. Whole genome sequencing and gene expression studies may extend the percentage of cases with a genetic pathway. Clinical risk factors could act as triggers for CP where there is genetic susceptibility. These new findings should refocus research about the causes of these complex and varied neurodevelopmental disorders on the search for biomarkers of the risk of cerebral palsy. Genomics, proteomics and metabolomics have huge potential for deepening our understanding of many complex diseases by identifying diagnostic and prognostic panels of biomarkers, especially in various neurological disorders, including cerebral palsy.

**Keywords:** cerebral palsy; cerebral palsy risk factors; inflammation; placenta pathology; hypoxia; single nucleotide polymorphisms; epigenetic patterns; genetic susceptibility; whole genome sequencing; gene expression; cerebral palsy biomarker.

**For citation:** Kamilova TA, Golota AS, Vologzhanin DA, Shneider OV, Sherbak SG. Cerebral Palsy Biomarker. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(3):301–317. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab79386>

**Received:** 31.07.2021 **Accepted:** 01.09.2021 **Published:** 14.09.2021

ДЦП — гетерогенное состояние с несколькими имиджинговыми паттернами нейропатологии при визуализации мозга, ассоциированными с такими патологиями развития, как умственная отсталость, аутизм, эпилепсия и нарушения зрения [6–8]. Многофакторное повреждение центральной нервной системы (ЦНС) связано с воздействием на плод или новорожденного инфекции/воспаления и/или перинатальной гипоксической ишемии [9]. Распространенные поражения головного мозга при ДЦП включают деструктивные повреждения в белом веществе преимущественно у недоношенных, а также в сером веществе и ядрах ствола мозга у доношенных новорожденных. Изменения морфологии или функции и гибель клеток, наблюдаемые при гипоксической ишемии и воспалительных состояниях, приводящие к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, оксидантному стрессу, депривации плацентарных факторов роста, модификации внеклеточного матрикса и чрезмерной секреции глутамата, запускают эксайтотоксический каскад и predisполагают к развитию ДЦП [5, 10–12]. Этому способствует генетическая предрасположенность к воздействию факторов окружающей среды, обусловленная редкими патогенными генетическими мутациями [13–15] и эпигенетическими вариантами [3, 16].

Нарушение в мозге, из-за которого возникает ДЦП, в большинстве случаев происходит внутриутробно между 24-й неделей беременности и рождением [3]. Повреждения, характеризуемые диффузным поражением белого вещества, влекут за собой потерю предшественников олигодендроцитов и последующую аксональную гипомиелинизацию по мере созревания мозга. Существующие варианты лечения недоношенных детей оказались неадекватными отчасти из-за недопонимания клеточных и молекулярных изменений, которые приводят к нарушениям развития нервной системы [17]. Вмешательство в ранние постнатальные фазы нейромоторного созревания может значительно снизить глубокие эффекты ДЦП, но, несмотря на достижения в области мониторинга развития, проблемой остается своевременная диагностика. Данные имиджинговой визуализации мозга плохо коррелируют с риском и тяжестью ДЦП и не являются надежным показателем ДЦП [3]. ДЦП в результате перинатальной черепно-мозговой травмы не диагностируется до 18–24 месяцев [18]. Из-за поздней диагностики ГИЭ дети с повреждением головного мозга пропускают лучшее время лечения и остаются с различной степенью неврологических осложнений [19]. Таким образом, поиск биомаркеров для точного прогнози-

рования патологии головного мозга новорожденных становится все более актуальным.

### **Патофизиология ДЦП**

#### **Поражения плаценты**

Перинатально приобретенные неврологические расстройства, включая ДЦП и другие хронические нарушения развития, в разной степени ассоциированы с рядом различных поражений плаценты. Некоторые из этих поражений приводят к дефектам плацентарной перфузии с полной или почти полной асфиксией. Клинически у таких детей развивается ГИЭ с последующей смертью или тяжелой инвалидностью, включая ДЦП и неонатальный инсульт. До 62% доношенных детей с ацидозом при рождении и/или нуждающихся в реанимации имели идентифицируемые гипоксически-ишемические повреждения, при этом у 45% из них были нормальные результаты по магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Тяжесть этой травмы возрастает при низком рН пуповины. Основными типами тяжелых повреждений плаценты являются разрыв матки, острая отслойка плаценты, травмы пуповины, приводящие к полной закупорке сосудов, и кровоизлияние в плод. Клинические результаты зависят от объема кровопотери у плода относительно общего объема крови, а также от скорости кровопотери. Младенцы с уровнем гемоглобина менее 4,5 г/дл обычно имеют худшие отдаленные результаты [20].

Недоношенные младенцы и/или младенцы с низкой (<1,5 кг) и очень низкой (<1,0 кг) массой тела при рождении имеют более высокий риск неврологического повреждения, чем доношенные дети. Преждевременные роды являются фактором риска в 35% случаев ДЦП, причем распространенность ДЦП снижается с увеличением гестационного возраста [14]. Незрелость ЦНС осложняет способность ребенка восстанавливаться после таких повреждений, как воспаление, инфекция и гипоксия-ишемия, которые могут поражать как доношенных, так и недоношенных детей и способствовать развитию ДЦП. В обеих популяциях патофизиологические процессы характеризуются сочетанием генетической предрасположенности с острыми и хроническими стрессами, возникающими внутриутробно, во время перинатального и раннего неонатального периода [20].

Нарушение перфузии плаценты может быть обусловлено дефектами инвазии и ремоделирования материнских спиральных артериол с помощью вневорсинчатых трофобластов. Сопутствующие клинические проявления у матери — хроническая и/или гестационная гипертензия, преэклампсия/эклампсия и синдром позднего токсикоза беременных (гемолиз, увеличение

активности печеночных ферментов и тромбоцитопения как следствие тяжелой формы преэклампсии). Полная окклюзия артериолы приводит к инфаркту ворсинки, а разрыв может привести к отслойке плаценты. Инфаркты ворсинок, выявленные при макроскопическом исследовании, ассоциированы с ДЦП у доношенных детей, особенно со спастическим, квадриплегическим и дискинетическим типами [20].

Фактором, способствующим плохой перфузии плаценты и ограничению внутриутробного развития и преэклампсии, является отсутствие инвазии вневорсинчатых трофобластов для ремоделирования маточных артерий матери в первом и втором триместрах беременности. Неинвазивная оценка вневорсинчатых трофобластов с извлечением трофобласта из шейки матки возможна при продолжающейся беременности, начиная с трех недель от зачатия. Во вневорсинчатых трофобластах, полученных между 6-й и 20-й неделями гестации, определены белки со значимыми различиями уровней экспрессии при беременности с нормальным исходом и беременности с внутриутробными ограничениями роста или преэклампсией: PAPPA (pregnancy-associated plasma protein-A), FLT1 (fms-like tyrosine kinase-1), ENG (endoglin), AFP (alpha-fetoprotein), PGF (placental growth factor) и индуктор апоптоза LGALS14 (lectin, galactoside-binding, soluble, 14). Эти данные дают прямое доказательство связанной с патологией дисрегуляции белков в вневорсинчатых трофобластах во время ранней плацентации и обеспечивают новый подход для получения молекулярных сигнатур вневорсинчатых трофобластов, коррелирующих с исходом беременности [21].

#### **Биомаркеры воспаления**

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что у детей с ДЦП постоянно активны механизмы, которые предотвращают регенерацию и/или усугубляют повреждение головного мозга и повышают чувствительность мозга пациента к дальнейшим травмам. Эти процессы и их последствия определяются как третичное повреждение головного мозга. В сочетании с острыми и вторичными клеточными реакциями, такими как гибель клеток и метаболические нарушения, фаза третичного повреждения может сохраняться в течение месяцев или лет после исходного повреждения. Эти активные процессы могут быть мишенью фармакологического лечения для улучшения долгосрочного неврологического исхода у пациентов с ДЦП. У 7-летних детей с ДЦП выявлено увеличение концентрации TNF- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов в плазме. Посколь-

ку повышение периферических уровней цитокинов является маркером церебрального воспаления, эти данные свидетельствуют о том, что измененный воспалительный ответ сохраняется в течение не менее 7 лет после повреждения головного мозга у пациентов с ДЦП. Он может способствовать усилению клинической симптоматики и прогрессированию заболевания; распознавание и блокирование такого стойкого воспаления может иметь терапевтическую ценность [22].

Постоянная активация или накопление воспалительных цитокинов может препятствовать восстановлению функции головного мозга после повреждения, нарушает созревание олигодендроцитов, ограничивает регенерацию нейронов, ухудшает образование синапсов и способствует развитию ДЦП. Плазменный уровень TNF- $\alpha$  измеряли у детей со спастическим ДЦП и сопоставимых по возрасту детей контрольной группы. Общую двигательную функцию и повседневную активность оценивали до и через 6 месяцев после реабилитации. Концентрация TNF- $\alpha$  в плазме крови у пациентов с ДЦП была выше, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,001$ ), причем у младших пациентов (1–3 лет) уровни TNF- $\alpha$  были значительно выше, чем у старших (4–12 лет) ( $p < 0,001$ ). Следовательно, хотя воспалительный ответ ослабевает с возрастом, симптомы церебрального паралича не обязательно улучшаются. Уровни TNF- $\alpha$  до реабилитации коррелировали с увеличением повседневной активности после реабилитации ( $p < 0,001$ ) [23]. Это означает, что плазменная концентрация TNF- $\alpha$  является предиктивным фактором эффективности реабилитационной терапии у больных ДЦП.

У недоношенных новорожденных, подвергшихся внутриутробному воспалению, повышен риск развития неврологических расстройств. Концентрации семи связанных с воспалением белков измерили в крови 763 детей, родившихся до 28 недель беременности, в 1-й, 7-й и 14-й постнатальные дни. Риск повреждения белого вещества мозга увеличивается, когда воспаление плаценты сопровождается стойким повышением уровня С-реактивного белка или ICAM1 (intercellular adhesion molecule 1). То же самое установлено для спастического ДЦП, когда воспаление плаценты сопровождалось повышением TNF- $\alpha$  или IL-8. Наличие плацентарного воспаления и повышенных уровней цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$  или ICAM-1 связано с повышенным риском микроцефалии. Два воспалительных удара — дородовый и послеродовый — связаны с более высоким риском аномалий, выявляемых при ультразвуковом исследовании мозга, спастического ДЦП и микроцефалии

через 2 года после рождения. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что воспаление плаценты, сопровождаемое постнатальным системным воспалением, предрасполагает к повреждению белого вещества, выявляемому при ультразвуковом исследовании черепа, ДЦП, низким показателям развития и микроцефалии. Поскольку в перемежающемся или длительном системном воспалении, наблюдаемом у глубоко недоношенных новорожденных, участвует множество белков из многих функциональных категорий, авторы полагают, что отдельные цитокины являются лишь предвестниками этого воспаления, а не мишенью в патогенезе повреждения головного мозга. Детекция модуляторов воспаления плода и/или новорожденного имеет решающее значение для разработки профилактических и терапевтических вмешательств, направленных на снижение риска повреждения белого вещества недоношенных новорожденных и неблагоприятного исхода развития нервной системы [24].

Церебральная ишемия вызывает нейровоспаление, которое может вызвать гибель нервных клеток. Неблагоприятный неврологический исход в 18 месяцев определяли как индекс умственного развития  $< 85$ , глухоту, слепоту, ДЦП или эпилепсию. Уровни цитокинов FasL (Fas ligand), IL-6 и рецептора IL-6 (IL-6R) в спинномозговой жидкости после перинатальной асфиксии коррелируют с тяжестью ГИЭ, которая классифицируется как легкая (ГИЭ-I), умеренная (ГИЭ-II) или тяжелая (ГИЭ-III), и могут служить биомаркерами гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных. Сывороточный IL-6 идентифицирован как независимый предиктор неблагоприятного исхода у выживших пациентов с ГИЭ. Тем не менее уровень IL-6 в спинномозговой жидкости может быть лучшим предиктором неблагоприятных результатов, так как локальные профили цитокинов могут формироваться вторичными реакциями на повреждение и часто слабо отражаются в плазме. Цитокин FasL, играющий ключевую роль в апоптозе, положительно коррелирует как со степенью ГИЭ, так и с ее неблагоприятными отдаленными исходами. Уровни медиаторов воспаления FasL, IL-6 и IL-6R повышены у пациентов с ГИЭ-III и ГИЭ-II по сравнению с уровнями у пациентов с ГИЭ-I ( $p < 0,0001$ ), тогда как у всех детей без ГИЭ — ниже предела обнаружения. Различий между группами ГИЭ-II и ГИЭ-III не было. Поскольку концентрации IL-6 и FasL в спинномозговой жидкости положительно коррелируют с плохими 18-месячными клиническими исходами ( $p < 0,0001$ ), они могут быть полезны в качестве биомаркеров тяжести гипоксического по-

вреждения головного мозга и для прогнозирования отдаленного исхода, в том числе риска ДЦП после перинатальной асфиксии. Комбинация этих маркеров повышает их прогностическую ценность [25].

В систематическом обзоре R. C. Magalhães и соавт. [2] тщательно проанализированы исследования, отобранные с помощью строгих критериев включения, о взаимосвязи между молекулами воспаления и развитием нервной системы у детей с ДЦП. Установлено, что высокие уровни провоспалительных факторов в крови связаны с аномальными неврологическими проявлениями у пациентов с церебральным параличом [2]. Острый воспалительный ответ приводит к гибели нейронов и, как следствие, к длительным двигательным, сенсорным и когнитивным нарушениям. Повреждения нейронов вызывают каскад иммунных реакций, включая ассоциированное с неблагоприятными неврологическими исходами повышение уровня циркулирующих цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и хемокина IL-8/CXCL8. Важно подчеркнуть, что развитие мозга после повреждения, связанного с воспалением, является не статическим событием, а сложным и динамичным процессом, в котором на протяжении всей жизни участвуют несколько клеточных и молекулярных механизмов. Системный воспалительный ответ, характеризующийся повышенными уровнями цитокинов, может приводить к активации цереброваскулярного эндотелия и окружающих клеток, способствуя разрушению гематоэнцефалического барьера. Как следствие, происходит инфильтрация циркулирующих иммунных клеток и переполнение ткани мозга компонентами плазмы, что приводит к повреждению головного мозга. Нейровоспаление, которое играет центральную роль в патогенезе повреждения головного мозга, характеризуется инфильтрацией лейкоцитов в паренхиму головного мозга с активацией микроглии и астроцитов, гибелью нейронов и нарушением развития белого вещества.

Возможные механизмы, с помощью которых воспаление способствует раннему повреждению головного мозга:

- 1) снижение притока крови к ЦНС и доступности кислорода и глюкозы;
- 2) разрушение гематоэнцефалического барьера;
- 3) инфильтрация лейкоцитов в ЦНС;
- 4) повышенное выделение цитокинов и хемокинов в паренхиме головного мозга;
- 5) митохондриальная дисфункция;
- 6) увеличение притока кальция, высвобождение нейротоксинов, продукция активных форм кислорода и оксида азота;
- 7) отек головного мозга.

Эти механизмы связаны с апоптозом нейронов и глиальных клеток с последующей потерей функций ЦНС. Таким образом, повреждение головного мозга и длительные функциональные нарушения являются результатом нарушения баланса между механизмами повреждения и эндогенной защитой. Кроме того, противовоспалительные и неадекватные регуляторные ответы, определяемые высокими уровнями цитотоксических метаболитов, могут повысить риск повреждения головного мозга. Окислительный стресс в результате перепроизводства активных форм кислорода и нарушения механизмов антиоксидантной защиты также ответственен за повреждение головного мозга. В исследованиях, в которых анализировали и молекулы воспаления, и данные МРТ, уровни периферических цитокинов не были связаны со структурными данными МРТ. Это говорит о том, что в развивающемся мозге могут происходить повреждения и ремоделирование, которые приводят к диффузному процессу, не выявляемому как поражение головного мозга при МРТ [2].

### Генетическая предрасположенность к ДЦП Генетика ДЦП

Почти половина случаев ДЦП диагностируется у недоношенных детей, в то время как у доношенных детей диагностируется 2–2,5 случая на 1000 живорождений; у близнецов это число в несколько раз выше. При исследовании генетического вклада в ДЦП идентифицированы несколько мутаций генов-кандидатов и редкие варианты числа копий при ДЦП [26]. Распространенность генетических вариантов, ассоциированных с ДЦП, составляет 2–14%, и до 31% имеют клинически значимые вариации числа копий ДНК [3, 14]. Высокая гетерогенность ограничивает эффективное использование геномных мутаций в качестве ранней диагностики ДЦП; различия в распространенности ДЦП у монозиготных близнецов могут быть связаны с изменениями метилирования ДНК, вызванными различными стрессовыми факторами, такими как гипоксия, инфекция и воспаление [3].

Нейрональные и глиальные переносчики возбуждающих аминокислот (excitatory amino acid transporter, EAAT) играют ключевую роль в поддержании количества внеклеточного глутамата в мозге ниже нейротоксического уровня. Астроглиальный высокоаффинный транспортер глутамата EAAT2, известный и как SLC1A2 (solute carrier family 1 member 2), экспрессируется в белом веществе развивающегося человеческого мозга. Его гиперактивация в реактивных астроцитах в посмертных тканях мозга недоношенных детей

с перивентрикулярной лейкомаляцией указывает либо на гипоксически-ишемическое повреждение, либо на воспаление и повреждение белого вещества мозга. Дисфункция белка-переносчика возбуждающих аминокислот EAAT2 и связанное с нею нарушение поглощения глутамата может привести к неврологическим расстройствам. Однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP) -200CA (rs111885243) и -181AC (rs4354668) в промоторе гена *EAAT2* являются фактором предрасположенности к повреждению головного мозга и развитию ДЦП у недоношенных детей. Эти SNP конкордантны у 89,4% младенцев и изменяют регуляцию промоторной активности гена *EAAT2* и гомеостаз глутамата. Каждый дополнительный А-аллель увеличивает риск развития ДЦП в 4 и 6 раз в -200-й и -181-й паре нуклеотидов соответственно. Это подчеркивает значение глутамата в патогенезе повреждений головного мозга, нарушении развития нервной системы и последующем развитии ДЦП при преждевременном рождении. Данные SNP *EAAT2* могут быть ранним биомаркером уязвимости к нейрогенной инвалидизации [27].

Чрезмерное повышение уровней цитокинов после инфекции генетически детерминировано. Аномальный воспалительный ответ у плода и новорожденного может вызвать аутоиммунный тип атаки на плод или неонатальные нервные клетки. Незрелый мозг недоношенного ребенка особенно уязвим к провоспалительным цитокинам. Некоторые цитокиновые полиморфизмы (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ; mannose-binding lectin, MBL) ассоциированы с повышенным риском ДЦП. К известным в настоящее время моногенным причинам ДЦП относятся мутации генов *KANK1*, *AP4M1* и *GAD1*. Описаны аутосомно-рецессивные, редкие аутосомно-доминантные и X-сцепленные формы ДЦП. Потеря функции белка *ZC4H2* вследствие мутаций гена *ZC4H2* вызывает нарушение развития  $\alpha$ -мотонейронов, центральной и периферической синаптической пластичности. Клинические проявления этих аномалий широко варьируемы как внутри семей, так и между ними, включая фенотип спастического ДЦП, умственную отсталость и судороги [14].

Гетерозиготные делеции гена *KANK1* впервые описаны в одном большом израильском семействе с ДЦП. Этот ген кодирует белок, который взаимодействует с цитоскелетом, ограничивая рост актиновых филаментов для предотвращения неконтролируемой полимеризации актина. Мутация проявляется ранней нейромоторной задержкой и гипотонией, которая перерастает в спастическую квадриплегию. У некоторых пациентов развивает-

ся тяжелая умственная отсталость. МРТ головного мозга показала уменьшение объема коры без очаговой патологии [13].

Адаптерный белковый комплекс 4 (AP-4) играет ключевую роль в процессах, которые имеют решающее значение для развития и функционирования мозга. Нарушения AP-4-опосредованных путей внутриклеточного везикулярного транспорта участвуют в этиологии ДЦП. Например, нарушение трафика рецептора  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) вызывает глутаматную эксайтотоксичность, ведущую к гипоксически-ишемическому повреждению белого вещества мозга и ДЦП. Комплекс AP-4 состоит из четырех субъединиц, кодируемых генами *AP4E1*, *AP4B1*, *AP4M1* и *AP4S1*. Мутации идентифицированы в каждом из генов AP-4 в разных семьях с ДЦП. Мутация в сайте rs1217401 *AP4B1* ассоциирована с ДЦП как следствие ГИЭ [28]. Мутации в генах субъединиц комплекса AP-4 независимо друг от друга вызывают спастическую параплегию-квадриплегию. Пациенты с мутациями субъединиц AP-4 проявляют характерные дисморфические признаки, гипотонию, которая развивается в спастическую диплегию или квадриплегию, умственную отсталость, задержку роста и микроцефалию. Типично отсутствие выразительной речи и приятный нрав. МРТ показала кольпоцефалию, уменьшение количества белого вещества и потерю кортикального и/или мозжечкового объема. Снижение фракционной анизотропии наблюдалось у пациентов с мутациями гена *AP4M1* с помощью диффузионно-тензорной визуализации. Посмертные исследования пациента с мутациями *AP4M1* показали наличие морфологически аномальных клеток Пуркинье. Мутации в гене *AP4M1* — причина как ДЦП, так и наследственной спастической параплегии. Клинически трудно отличить ДЦП от наследственной спастической параплегии. Наследственная спастическая параплегия поражает нижние конечности и является семейной и прогрессирующей, в то время как ДЦП связан с квадриплегией и не прогрессирует [13].

Гомозиготная мутация с.1100G>A (p.G367D) в гене *ADD3* (adducin 3) описана как причина спастического ДЦП в одной семье. Среди больных членов семьи легкая микроцефалия и спастическая диплегия была у одной пациентки, и спастическая квадриплегия у трех других братьев и сестер. У женщины со спастической диплегией был пограничный интеллект, у остальных братьев и сестер — умственная отсталость. Гомозиготная мутация с.1100G>A (p.G367D) влияет на способность  $\gamma$ -аддуцина образовывать функциональный гете-

ротетрамер с  $\alpha$ -субъединицей и приводит к чрезмерному аномальному накоплению актиновых филаментов (подобно KANK1). Нейровизуализация у пораженных пациентов продемонстрировала уменьшение объема белого вещества и снижение фракционной анизотропии [13].

### Гены предрасположенности к ДЦП

Сильно повреждающая мутация может быть достаточной для того, чтобы вызвать ДЦП у некоторых индивидов, тогда как в других случаях аддитивные эффекты менее повреждающих мутаций в сочетании с воздействием окружающей среды, таким как ишемия окружающих эмбрион тканей материнского организма, могут пересекать порог, необходимый для возникновения нейромоторной инвалидности. К клиническому ДЦП может привести кумулятивный эффект нескольких менее вредных мутаций, действующих вместе полигенным образом, нарушая специфические молекулярные пути, особенно те, которые участвуют в синаптической функции, передаче сигналов нейрон-глия и нейровоспалении.

Многочисленные исследования по изучению влияния прокоагулянтных факторов на риск развития ДЦП дали противоречивые результаты. Мутации в генах фактора V (Лейден) *F5*, протромбина *F2* (G20210A), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (C677T и A1298C), белка C, белка S, антитромбина и липопротеина A могут привести к протромботическому состоянию, увеличивающему риск перинатального инсульта и, следовательно, ДЦП [13]. Наследственная тромбофилия (мутации генов *MTHFR* C677T и *F2* 20210G>A) ассоциирована с повышенным риском ДЦП [14].

Углеводсвязывающий белок типа I мембран эндоплазматического ретикулаума малектин участвует в поляризации макрофагов от M1 к M2. Анализ SNP гена *MLEC* (malectin) у 916 пациентов с ДЦП из китайской популяции показал их значимую ассоциацию с риском ДЦП. С-аллели полиморфных сайтов rs10431386 и rs7964786 ингибируют экспрессию *MLEC* в крови и способствуют развитию ДЦП, ингибируя поляризацию макрофагов. Эти данные указывают на вклад полиморфизмов гена *MLEC* в патогенез ДЦП [29].

Генотипирование полиморфизмов у 587 детей с ДЦП и 1154 детей без ДЦП, а также их матерей установило, что как материнское, так и внутриутробное носительство SNP в сайте rs1137933 гена *NOS2* индуцибельной нитрооксидсинтетазы (iNOS) достоверно негативно ассоциировано с риском ДЦП у детей, родившихся менее чем через 32 недели беременности. Эта обратная связь не зависит от того, присутствует

SNP у матери или ребенка. Не выявлено статистически значимых взаимодействий SNP *NOS2* с другими SNP и с материнской инфекцией как модуляторами риска ДЦП. Известно, что SNP rs1137933 ассоциирован с болезнью Крона и рассеянным склерозом через механизмы воспаления. В контексте ДЦП активация или подавление иммунного ответа может сделать мозг плода восприимчивым к повреждению, вызванному либо непосредственно воспалительным ответом, либо нейротропными инфекционными агентами [30].

Остеопонтин — растворимый иммунный фактор, который способствует росту аксонов и синаптогенезу после травмы. С ДЦП ассоциирован однонуклеотидный полиморфизм в сайте rs1126616 гена *OPN* [13, 31].

**Гены-кандидаты ДЦП:** *CTNND2*, *DAAM1*, *MCPH1* (двуаллельные мутации приводят к первичной микроцефалии), *SPG6/NIPA1* (приводят к спастической параплегии), *NIPA2* и *MC2R*. Идентифицированы гетерозиготные мутации в генах *TUBA1A*, *SCN8A*, *KDM5C*, *AGAP1*, *JHDM1D*, *MAST1*, *NAA35*, *RFX2* и *WIPI2*. Кроме того, гемизиготные X-сцепленные варианты в генах *L1CAM*, *PAK3*, *CD99L2* и *TENM1* были унаследованы пациентами от здоровой матери. У больных ДЦП обнаружены мутации изменения дозы (числа копий) генов *SPG4/SPAST*, *WDR45*, *SPG34*, *FLNA*, *RAPGEF1*, *HSPA4*, *PARK2*, *PACRG*, *AGAP1* и *TENM1*. В генах *KCNC3*, *ITPR1* и *SPTBN2* идентифицированы точечные мутации, ассоциированные с атаксической формой ДЦП. Ген *KCNC3* кодирует калиевый канал, и мутация вызывает доминантно-негативную потерю функции [13].

Анализ мРНК периферической крови новорожденных детей, у которых впоследствии развился ДЦП, выявил аномальную экспрессию генов воспалительных, гипоксических, коагуляционных и тиреоидных путей. Экспрессия генов *SRSF3*, *ELF2*, *BCL2L11*, *BCL6* и *CSNK1A1* усилена, а генов *UQCRB*, *PFND4*, *LSM3* и *CLEC2B* — подавлена по сравнению с нормой, что в совокупности может служить сигнатурой генной экспрессии для предсказания ДЦП. Наиболее активированный в образцах ДЦП ген *BCL6* (B-cell lymphoma 6) идентифицирован как биомаркер раннего прогноза ДЦП. Его продукт — хорошо известный антиапоптотический белок *BCL6*, активация которого защищает клетки от апоптоза, вызванного гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга [4].

Провоспалительный ответ на гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга и следующие за ним противовоспалительные и репаративные фазы имеют решающее значение для

восстановления тканей. Ключевую роль в уравнивании про- и противовоспалительных реакций иммунной системы играет регуляция поляризации макрофагов M1/M2. При ГИЭ образуются клетки M1, которые сохраняются в местах поражения в течение нескольких недель после повреждения; это происходит отчасти потому, что провоспалительные сигнальные механизмы сохраняются в очаге неопределенно долго. Макрофаги M1 нейротоксичны и могут оказывать только ограниченные, стимулирующие рост аксонов эффекты. Напротив, макрофаги M2 не являются нейротоксичными и способствуют восстановлению нейронов и росту аксонов на большие расстояния. Учитывая сильную противовоспалительную активность и высокий регенеративный потенциал макрофагов M2, эти клетки были использованы для трансплантации больным с тяжелой формой ДЦП. Интрадуральная инъекция аутологичных M2-подобных макрофагов в область поясничного отдела позвоночника успешно купировала множественные симптомы ДЦП. Наряду с усилением моторной функции отмечены улучшение когнитивной активности и снижение судорожного синдрома, которые сохранялись в течение 5-летнего периода наблюдения [32]. Однако необходимо найти менее инвазивные терапевтические подходы, такие как введение агента, стимулирующего дифференцировку M2-макрофагов. Например, продемонстрировано терапевтическое действие гастролина на двигательную активность у пациентов с ДЦП. Гастролин, биологически активный компонент китайского растительного лекарственного средства под названием Tianma (*Gastrodia elata Blume*), преодолевает гематоэнцефалический барьер, проникает в головной мозг и облегчает церебральное ишемическое повреждение, подавляя воспаление, вызванное ишемическим повреждением; уменьшает продукцию активных форм кислорода в макрофагах и защищает макрофаги от апоптоза, вызванного окислительным стрессом; способствует улучшению общей двигательной активности и тонкой моторики, усиливая экспрессию *VCL6* в макрофагах, а затем индуцирует их M2-поляризацию. Таким образом, понимание роли *VCL6* в восстановлении ткани мозга после ГИЭ имеет практическое значение. Ориентированные на *VCL6* терапевтические стратегии обещают улучшить двигательную активность у пациентов с ДЦП [4].

Избыточные уровни мочевины нейротоксичны. Показана связь между нарушениями цикла мочевины и ДЦП. Аргининемия, которая является редким нарушением цикла мочевины, присутствует у детей с прогрессирующей спастической тетраплегией, со-

провожающейся умственной отсталостью и/или слабым физическим ростом [10, 33]. В их крови повышен уровень аргинина (86,66–349,83 мкмоль/л при норме до 25 мкмоль/л). Почти у всех пациентов отмечена дисфункция печени и повышен уровень аммиака в крови. У большинства пациентов атрофия головного мозга наблюдалась с помощью МРТ. У всех пациентов выявлены какие-либо из 9 мутаций в гене *ARG1* (arginase 1): 703GA, 32TC, 34GT, 53GA, 67delG, 232dupG, 374CT, 539GC и 646–649delCTCA, что указывает на то, что на развитие патологии у плода повлияла аргининемия [33].

Существует большая вариабельность ответа на лечение у детей с ДЦП. Генетическое исследование детей (18–60 месяцев) с односторонним спастическим ДЦП показало, что нейротрансмиссия дофамина и BDNF-сигналинг участвуют в моторном обучении и пластичности, которые являются ключевыми факторами успешного лечения больных ДЦП. Все дети участвовали в программе тренировок, включающей в себя активные упражнения для пораженной руки в течение 2 часов ежедневно на протяжении 2 месяцев. Слюну собирали для генотипирования генов *COMT* (rs4680, Val158Met), *DAT* (rs28363170, 40 bp VNTR), *DRD1* (rs4532, A–48G), *DRD2* (rs1800497, Glu713Lys), *DRD3* (rs6280, Ser9Gly) и *BDNF* (rs6265, Val66Met). Выявлена значимая связь между полиморфизмом генов дофамина и результатами лечения. Дети с высоким уровнем полиморфизма по генам *COMT*, *DAT*, *DRD1*, *DRD2* и *DRD3* и более высокой эндогенной дофаминергической нейротрансмиссией имели наибольшие функциональные результаты реабилитации. Влияние пола и полиморфизма гена *BDNF* (brain-derived neurotrophic factor) на эффекты лечебной физкультуры в этом исследовании не выявлено. Таким образом, генетические изменения дофаминовой системы могут влиять на результаты лечения детей с ДЦП. Шкалу полиморфизма генов дофамина можно применять для прогнозирования результатов лечения и разработки индивидуально адаптированных программ для детей с ДЦП [34].

### Эпигенетика ДЦП

**Метилирование ДНК.** Анализ последовательности генов, сфокусированный исключительно на вариантах, имеет ограниченные возможности в диагностике ДЦП. Гипоксия, бактериальная инфекция, воспаление, травма и стресс в раннем возрасте связаны с изменениями в метилировании ДНК. Аберрантные паттерны метилирования ДНК, обнаруженные у больных ДЦП, нарушают фундаментальные процессы, включая транскрипцию, трансляцию, репли-

кацию и репарацию ДНК [3]. Хотя этиология ДЦП имеет сильные генетические и экологические компоненты, значительные различия в метиломе между монозиготными (МЗ) близнецами, дискордантными по ДЦП, указывают на вклад эпигенетики в его развитие. Метилирование цитозина в ДНК — ключевая эпигенетическая модификация, которая играет критическую роль в регуляции экспрессии генов во время развития эмбрионов и может наследоваться при делении клеток. Метилирование ДНК претерпевает динамические изменения во время многочисленных биологических процессов и патологических изменений. Нарушение регуляции метилирования ДНК может привести ко многим заболеваниям, включая различные виды рака. Специфические паттерны метилирования ДНК принципиально различны между ДЦП и не-ДЦП. Функциональная аннотация различных метиломов у дискордантных МЗ-близнецов важна для понимания роли метилирования ДНК в ДЦП. Метилом дискордантных по ДЦП МЗ-близнецов представляет собой ресурс для изучения эпигенетического механизма, лежащего в основе ДЦП. Каждая пара МЗ-близнецов демонстрировала сходные профили метилирования, что свидетельствует о высокой стабильности метилома МЗ-близнецов. Эпигеномный ландшафт у МЗ-близнецов, дискордантных по ДЦП, остается в значительной степени неизученным [26].

В мононуклеарах периферической крови [3] и клетках пуповинной крови [16] идентифицированы гипо- и гиперметилированные CpG-сайты, ассоциированные со спастическим ДЦП. Почти идеальной точности диагноза ДЦП в подростковых когортах (14,9±0,3 года) пациентов достигли 252 «лучших» набора из 40 CpG-сайтов. Пилотный тест у младших детей (4,0±1,5 года) выявил спастический ДЦП с точностью 73% и показал, что отличительные паттерны метилирования уже присутствуют на ранних этапах жизни. Лучшими считались те наборы метилированных сайтов, чувствительность и специфичность которых в 20 повторностях составляла >98% и >90% соответственно. Большинство изменений метилирования генов можно отнести к компонентам каскадов сигнальной трансдукции на клеточной поверхности. Анализ 100 дифференциально гипо- и гиперметилированных генов идентифицировал 6 клеточных сигнальных путей: связанные с G-белком рецепторы (G-protein-coupled receptors, GPCR), трансдукция сигналов с обонятельных рецепторов, PI3K-Akt и NOTCH1-сигналинг, частица распознавания сигнала (рибонуклеиновая частица, локализованная на мембране, обеспечивающая прохождение через мембрану секреторируемых сигналь-

ных полипептидов, состоит из 6 белков и 7S-PHK) и экспорт белка. Предполагается, что измененные паттерны метилирования ДНК возникли в результате воспалительных явлений, связанных с началом ДЦП, и что паттерн ДНК-метилирования может представлять собой стойкий биомаркер для спастического ДЦП. Эти данные относятся к спастическому ДЦП, поэтому для оценки полезности данного подхода в клинических условиях необходим анализ спектра фенотипов ДЦП, а также других нейромоторных патологий [3]. В целом, результаты убедительно показывают, что изменения паттерна метилирования ДНК сохраняются вне зависимости от возраста пациента. Внедрение клинического анализа, способного определить высокий риск развития ДЦП в момент рождения, позволит осуществить более раннее вмешательство, чтобы предотвратить прогрессирование заболевания.

Z. Jiao и колл. [26] идентифицировали 190 дифференциально метилированных генов при ДЦП по сравнению с нормой (37 гиперметилированных и 153 гипометилированных). Эти гены относятся в основном к процессам созревания 5.8S рРНК, регуляции сигнальной трансдукции медиатором p53 и базовым биологическим процессам, таким как метаболизм и репарация ДНК. Некоторые дифференциально метилированные гены, такие как *NEDD4* (neural precursor cell expressed developmentally downregulated protein 4); *CDC37* (cell division cycle protein); *EIF2AK2* (eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$  kinase 2); *XRN1* (5'-3' exoribonuclease 1); *SUPT5H* (SPT5 homolog), *DSIF* (elongation factor subunit); *BECN1* (beclin 1); *BRE* (brain and reproductive organ-expressed); *IKBKAP* (inhibitor of  $\kappa$  light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase complex-associated protein); *ZSCAN1* (zinc finger and SCAN domain containing 1); *DNAJA3* (dnaj heat shock protein family member A3), в сети белковых взаимодействий являются центральными генами, связанными с большинством других дифференциально метилированных генов, и выполняют важные (регуляторные) функции, в частности, контролируют клеточный ответ на фактор роста нервов. Изменения их метилирования могут прямо или опосредованно приводить к развитию ДЦП. Анализ представленности генов обнаружил участие дифференциально метилированных генов в развитии церебральных аномалий. Выявленные дифференциально метилированные гены соответствуют генной сигнатуре нескольких церебральных нарушений, включая атрофию коры головного мозга и церебральную атрофию, что позволяет предположить, что разная распространенность ДЦП у иден-

тичных близнецов может быть связана с изменениями метилирования ДНК [26].

**МикроРНК.** В литературе обсуждается связь некоторых микроРНК (miR) — класса малых некодирующих РНК — с развитием головного мозга, их дисрегуляция, функции и роли после повреждения головного мозга, а также возможность использовать их в качестве биомаркера повреждения или нейропротекторных агентов. Имеются убедительные доказательства участия микроРНК в патогенезе ДЦП в качестве посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов, определяющих судьбу клеток и пластичность синаптических связей. МикроРНК дифференциально экспрессируются после повреждения головного мозга и могут быть упакованы в экзосомы/внеклеточные везикулы, которые обеспечивают их межклеточную коммуникацию и прохождение через гематоэнцефалический барьер. Среди микроРНК, которые регулируют олигодендроглиальную дифференцировку, наибольшее кратное изменение экспрессии при внутрижелудочковом кровоизлиянии наблюдалось у miR-548d-5p (повышение в 4,2 раза), miR-9 (снижение в 2 раза) и miR-210-3p (снижение в 1,5 раза). Наиболее значительное изменение экспрессии при сравнении аномального тонуса с нормальным тонусом наблюдалось у miR-654-3p (повышение в 2,5 раза) и miR-26a-2-3p (повышение в 15,6 раза). Наиболее значительное изменение экспрессии при внутрижелудочковом кровоизлиянии и аномальном тонусе наблюдается у miR-300 (снижение в 5,8 раз) и miR-210-3p (снижение в 1,7 раза) по сравнению с отсутствием внутрижелудочкового кровоизлияния и нормальным тонусом [18].

Посттрансляционная регуляция экспрессии участвует в патогенезе двигательной дисфункции после повреждения головного мозга. Исследование S.D. Chapman и соавт. [18] предоставляет основу для использования уровней отдельных микроРНК в сыворотке крови в качестве предиктора ранних стадий заболевания, чтобы обеспечить возможность проведения более ранних вмешательств, таких как физиотерапия или даже экспериментальная терапия. Надежная панель таких биомаркеров позволила бы опробовать экспериментальную терапию у пациентов с самым высоким риском, прежде чем проявится симптоматика ДЦП. МикроРНК (miR-9, miR-138, miR-219 и miR-338), которые играют роль в олигодендроглиальной дифференцировке, обнаруживаются в плазме периферической крови. Из них при внутрижелудочковом кровоизлиянии дифференциально экспрессируется только miR-9. Вероятно, микроРНК, которая экспрессируется исключительно в ЦНС, может попасть в пе-

риферическое кровообращение при разрушении гематоэнцефалического барьера после травмы. Однако многие из 752 микроРНК в исследовании S.D. Chapman и соавт. экспрессируются как в мозге, так и вне ЦНС. Например, miR-138 и miR-338 экспрессируются в периферической нервной системе. Нарушения экспрессии микроРНК, которые приводят к ДЦП, могут воздействовать только на ЦНС, только на периферическую нервную систему, только на костно-мышечную систему, на любую другую систему органов или любую их комбинацию. Таким образом, сигнал из периферической крови не указывает орган происхождения какой-либо микроРНК. МикроРНК могут быть обнаружены в периферическом кровообращении как прямой результат черепно-мозговой травмы или косвенного процесса, который по какой-либо причине коррелирует с двигательной дисфункцией. Иначе говоря, если дифференциальная экспрессия определенной микроРНК или набора микроРНК сильно коррелирует с моторной дисфункцией, даже если механизм вовлечения не определен, она имеет значение в качестве биомаркера [18].

Более раннее значительное снижение экспрессии miR-374a обнаружено в пуповинной крови у детей с перинатальной асфиксией и последующей ГИЭ [35].

МикроРНК, циркулирующие в материнской крови, могут быть полезны для выявления дородовой гипоксии [19]. Шесть микроРНК (miR-210, miR-21, miR-424, miR-199a, miR-20b, miR-373) дифференциально экспрессируются при беременностях, осложненных гипоксией плода. При здоровых сроках беременности miR-210 увеличена в 4,2 раза, miR-424 — в 2,7 раза, miR-199a — в 2,6 раза, miR-20b — в 2,3 раза от схваток до родов. Комбинированная экспрессия miR-21 и miR-20b коррелирует со степенью перинатальной гипоксии плода, определяемой уровнем лактата в пуповине. Во время беременности, осложненной серьезным отставанием роста плода (severe preterm fetal growth restriction), наблюдалась повышенная экспрессия miR, регулируемых гипоксией: miR-210 — в 3,6 раза, miR-424 — в 3,6 раза, miR-21 — в 5,9 раза, miR-199a — 3,8 раза, miR-20b — в 3,7 раза [36]. MiR-210, по-видимому, функционирует как основная микроРНК, релевантная для контроля разнообразных функций в гипоксическом состоянии [17]. Количественное определение микроРНК, регулируемых гипоксией, в материнской крови может идентифицировать беременность с риском развития гипоксии плода, что позволяет проводить раннее вмешательство для улучшения перинатальных исходов.

### Метабомика ДЦП

Метабомика обладает огромным потенциалом для углубления нашего понимания неврологических расстройств. В качестве прогностических моделей предложены такие биомаркеры, как соотношение метаболитов в мозге и маркеры воспаления, однако клинически утвержденные биомаркеры ДЦП отсутствуют [10]. Хотя ни один биомаркер крови еще не рекомендован к рутинному клиническому использованию для прогнозирования тяжести повреждения при ГИЭ и его исхода, показаны значительные изменения в метаболическом профиле детей с ГИЭ и перспективность некоторых белковых маркеров крови [19].

Уровни 27 метаболитов значительно различаются при ДЦП и в здоровом мозге, наиболее значительно — глутамат. Глутаминовая кислота, известная как наиболее распространенный быстрый возбуждающий нейромедиатор в нервной системе, участвует в когнитивных функциях, таких как обучение и память, благодаря ее нейротрансмиттерной функции в синапсах. При повреждении или заболевании головного мозга избыток глутамата может накапливаться вне клеток, что приводит к повреждению и возможной гибели нейронов, известному как часть ишемического каскада под названием «эксайтотоксичность». Эксайтотоксичность, вызванная глутаматом, приводит к перинатальному повреждению головного мозга при гипоксически-ишемическом повреждении. Ишемическое выделение глутамата из астроцитов ассоциировано с хронической неврологической заболеваемостью, особенно ДЦП у недоношенных новорожденных [10].

Глицерофосфолипиды, или фосфолипиды, являются наиболее значимыми метаболитами при ДЦП. Глицерофосфолипиды выполняют функцию индукции и транспорта сигналов как предшественники простагландинов и лейкотриенов. Они также участвуют в апоптозе, модуляции активности транспортеров и мембраносвязанных ферментов. Изменения в составе глицерофосфолипидов клеточной мембраны приводят к изменению текучести и проницаемости мембраны и наряду с накоплением перекисей липидов и нарушенным энергетическим обменом могут быть причиной нейродегенерации, наблюдаемой при ДЦП. Метаболические профили пуповины у новорожденных с перинатальной асфиксией характеризуются изменениями уровней глицерофосфолипидов, аминокислот и ацилкарнитинов, сходными с изменениями в ткани мозга пациентов с ДЦП [10]. При нормальном функционировании ацилкарнитины транспортируют длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии. Повышенные

уровни ацилкарнитина у новорожденных с перинатальной асфиксией и ГИЭ свидетельствуют о дефекте окисления жирных кислот, который приводит к их накоплению и выбросу в кровоток. Эта метаболитная модель может различить новорожденных с ГИЭ и контрольную группу, а также тяжесть повреждения [37].

Метаболизм фолиевой кислоты также нарушен при ДЦП. Метаболиты фолата играют критическую роль в когнитивной функции и нервно-мышечной стабильности. У детей с ДЦП наблюдается нарушение регуляции метаболизма фолата, несмотря на адекватные уровни фолата и витамина В<sub>12</sub>. У детей с синдромом дефицита фолата в головном мозге наблюдается задержка психомоторного развития и гипотония. У 1/3 этих детей развиваются атаксия, спастичность, дискинезия, проблемы с речью и судороги, как у детей с ДЦП [10]. Пренатальные добавки фолиевой кислоты оказывают защитный эффект на риск развития ДЦП [38].

Основной механизм повреждения нервов при церебральной ишемии — апоптоз нейронов, который является ключевым моментом для лечения церебрального паралича. Витамины В<sub>1</sub> и В<sub>12</sub>, чья роль в нейропротекции и улучшении симптомов ДЦП известна, ингибируют апоптоз нейронов, повышая активность фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Длинная некодирующая РНК MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) обычно регулирует пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, выполняет антиапоптотическую и противовоспалительную функции для уменьшения ишемических повреждений сосудов и паренхимы головного мозга при ишемическом инсульте, а также стимулирует рост нейронов и синаптогенез. МикроРНК miR-1 идентифицирована как регулятор-репрессор экспрессии BDNF в периферической нервной системе. Взаимодействие miR-1 и MALAT1 указывает на существование конкурентной эндогенной регулирующей сети РНК в нервных клетках. Е. Y. Li и соавт. [1] установили, что нейропротективные эффекты витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>12</sub> при церебральном параличе осуществляются путем регуляции экспрессии BDNF, усиливая экспрессию MALAT1 и ингибируя miR-1.

Кроме того, при ДЦП в мозге нарушен метаболизм пропионата. Пропионат и другие короткоцепочечные жирные кислоты вырабатываются в организме во время нормального клеточного метаболизма после энтеральной бактериальной ферментации пищевых углеводов и белков. В норме эти жирные кислоты в основном метаболизируются в печени. Однако при наличии генетических

и/или приобретенных нарушений метаболизма в циркулирующей крови могут присутствовать более высокие, чем обычно, уровни короткоцепочечных жирных кислот, способных пересекать гематоэнцефалический барьер и нарушать развитие и функционирование мозга, клеточный сигналинг, синтез и секрецию нейротрансмиттеров, функцию митохондрий, липидный обмен, иммунную функцию, модуляцию щелевых контактов и экспрессию генов, вовлеченных в неврологические расстройства [10].

Незрелый мозг особенно уязвим для метаболического инсульта, в том числе окислительного стресса. Образование свободных радикалов может происходить в результате эксайтотоксических процессов, вызванных выделением глутамата, нарушением митохондрий, активацией ферментов, таких как нитрооксидсинтаза, и слабой антиоксидантной способностью незрелого мозга. Биохимическая оценка окислительного стресса основана главным образом на измерении в различных биологических жидкостях и/или тканях ряда биомаркеров, которые отражают индуцированное перекисное окисление липидов, белков и ДНК. Среди различных биохимических маркеров, предложенных для оценки окислительного стресса, лишь немногие можно считать действительно специфичными и надежными: к ним относятся изопростаны, нейропростаны, несвязанное железо и белковые аддукты 4-HNE (4-Hydroxy-2-nonenal). Значение изофуранов и нейрофуранов (окислительных продуктов жирных кислот, отличных от изопростанов и нейропростанов) исследуется. Однако сегодня мало информации об их применении у людей, что связано в основном с отсутствием эталонных стандартов. Окислительный стресс участвует в патогенных механизмах многих заболеваний человека и часто наблюдается у недоношенных и/или гипоксических новорожденных. Новорожденные чрезвычайно подвержены окислительному повреждению активных форм кислорода. Окислительное повреждение считается причиной ряда осложнений у новорожденных, которые определены термином «свободнорадикальная болезнь новорожденных». Перинатальная асфиксия является основной причиной немедленного и отсроченного повреждения головного мозга у новорожденного, частой причиной пожизненного неврологического расстройства. Прерывание доступности кислорода при рождении подразумевает радикальный переход от аэробного метаболизма к менее эффективному анаэробному. Неправильная реоксигенация может привести к стойкой избыточной экспрессии альтернативных метаболических

путей, продлевая, таким образом, дефицит энергии и генерируя окислительный стресс [5].

Кальцийзависимый актинрегулирующий белок плазмы гельсолин (pGSN) секвестрирует плазматический амилоид, связывая  $\beta$ -амилоид ( $A\beta$ -40 и  $A\beta$ -42), и может уменьшать или предотвращать амилоидоз мозга. Повышенная экспрессия гельсолина ассоциирована с нейропротекцией после ишемической травмы головного мозга. Низкие уровни pGSN связаны с худшими прогностическими показателями у пациентов с черепно-мозговой травмой, и pGSN предложен в качестве прогностического маркера смертности после черепно-мозговой травмы. Принимая во внимание эти факты, проведено исследование по оценке клинической полезности pGSN в качестве прогностического биомаркера ГИЭ и ДЦП, в котором анализировали плазменные уровни pGSN у новорожденных при рождении, в течение 72 часов терапевтической гипотермии (золотого стандарта лечения ГИЭ) и через 24 часа после гипотермии. Уровни pGSN постепенно снижались у пациентов с ГИЭ легкой и средней степени тяжести, что указывает на прогностическое значение pGSN у этих пациентов. Корреляция уровней pGSN, измеренных через 24 и 72 часа от начала гипотермии, с задержкой начала гипотермии свидетельствует о том, что плазменный уровень pGSN может прогнозировать тяжесть ГИЭ и что задержка начала гипотермии снижает эффективность лечения для восстановления экспрессии pGSN. Авторы исследования считают, что pGSN не только является прогностическим маркером, но и потенциальной терапевтической мишенью для лечения ГИЭ [39].

Потеря костной массы является серьезной клинической проблемой у пациентов с ДЦП. Белок склеростин привлек к себе интерес как ключевой механосенсор остецитов, регулирующий баланс кости в ответ на весовую нагрузку под действием силы тяжести, что привело к идее терапевтического использования антисклеростинных препаратов. Склеростин эффективно ингибирует образование костей, конкурируя с сигнальными каскадами рецепторов Wnt и LRP5 (low density lipoprotein receptor related protein 5) или LRP6, связанных с остеогенезом. На этих молекулярных путях склеростин ингибирует дифференцировку и пролиферацию остеобластов, что в конечном итоге приводит к потере костной массы. Высокие уровни склеростина негативно ассоциированы с маркерами костеобразования и позитивно — с маркерами костной резорбции у пациентов, прикованных к кровати или инвалидным коляскам после инсульта. Уровни склеростина повышаются в ответ на длительное неиспользование

скелета в течение 90 дней у неврологически здоровых взрослых. Увеличение концентрации сывороточного склеростина сопровождается снижением сывороточного уровня паратиреоидного гормона, повышением уровня маркеров резорбции кости и кальция в моче, а также снижением минеральной плотности кости. Склеростин остеоцитов негативно коррелирует с маркером образования кости — щелочной фосфатазой при скелетно-мышечных заболеваниях, таких как остеоартрит и перелом шейки бедренной кости. Уровни циркулирующего склеростина ниже у пациентов с полным повреждением спинного мозга, чем у пациентов с неполной травмой, которым не требовалось использование инвалидной коляски. Эти данные указывают на связь между склеростином и дисбалансом кости при тяжелых заболеваниях, которые влияют на нормальный вес, переносимый через нижние конечности. У пациентов со спастическим ДЦП наблюдались значительно более низкие z-индексы минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости, чем у пациентов с дискинетическим ДЦП. Неходячие пациенты с ДЦП имели значительно более низкий z-индекс минеральной плотности кости в поясничных отделах позвоночника и бедренной кости, более низкие уровни гормона парашитовидной железы (паратиреоидный гормон) и креатинина и более высокие уровни склеростина в плазме, чем ходячие пациенты с ДЦП. Амбулаторный статус пациента (ходячий/неходячий) является существенным фактором, определяющим уровень склеростина в плазме [40].

Уровни UCH-L1 (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1), IL-6, IL-16 и активина-A (член семейства трансформирующих факторов роста TGF- $\beta$ ) значительно изменяются в пуповинной крови, взятой при рождении у детей с ГИЭ. Немного позднее повышаются уровни GFAP (glial fibrillar acidic protein) и S100B, достигая пика через 24 часа. Концентрации нейронспецифической энолазы и IL-1 $\beta$  в спинномозговой жидкости являются потенциальными маркерами неблагоприятного исхода у новорожденных, выживших после ГИЭ [19]. Лучшими биомаркерами в ранней диагностике ГИЭ новорожденных являются, по-видимому, белки S-100 и активин-A. Активин-A — белок, гиперэкспрессируемый и секретируемый в мозге после разрушения нейронов. Повышение уровня этого белка высокодостоверно коррелирует с тяжестью ГИЭ. Биомаркеры с наибольшим потенциалом для прогнозирования долгосрочного неврологического нарушения у новорожденных с ГИЭ — GFAP и UCH-L1 — в сочетании с другими маркерами или

визуализацией головного мозга могут увеличивать частоту выявления ГИЭ [41].

Нейротрофический фактор BDNF является медиатором физической активности и нейронной пластичности, ответственным за развитие когнитивных функций, вызванное физической нагрузкой. Неврологическое развитие мозга зависит от фактора BDNF из-за его жизненно важной роли в выживании и пролиферации нейронов в ЦНС. На продукцию BDNF и когнитивное развитие влияет потребление энергии и пищевых волокон. Аэробные и силовые упражнения повышают концентрацию BDNF в сыворотке крови у взрослых. У детей с тяжелым ДЦП и низким ежедневным уровнем физической активности концентрация BDNF в плазме на 40% ниже, чем у детей с ДЦП легкой степени тяжести, масса тела на 33% меньше по сравнению с детьми с ДЦП легкой степени и здоровыми детьми, а ежедневное потребление энергии, омега-3 жирных кислот и пищевых волокон — 50% нормы, несмотря на добавки омега-3 жирных кислот во многие продукты для этих пациентов. У детей с тяжелым ДЦП имеются трудности с питанием: более 60% детей едят с помощью трубки для кормления, в то время как у детей с легкой степенью ДЦП и здоровых детей нет таких проблем. Таким образом, низкая масса тела у детей с тяжелым ДЦП может быть связана, скорее, с низким потреблением, нежели с высоким расходом энергии. Сочетание низкой физической активности, низкого потребления энергии и недоедания у детей с ДЦП приводит к недостаточной продукции BDNF и, следовательно, неоптимальным условиям для неврологического развития. Докозагексаеновая кислота, содержащая омега-3 жирные кислоты, — один из важнейших компонентов клеточной мембраны нейронов ЦНС, где она обеспечивает текучесть мембраны и синаптическую пластичность, способствует синаптогенезу и улучшает способность к обучению и память, увеличивая продукцию BDNF. Добавление докозагексаеновой кислоты и физическая нагрузка оказывают синергический эффект на продукцию BDNF и, соответственно, способность к обучению и память [42]. Эти данные предлагают оптимизировать рацион больных детей стимулирующими продукцией BDNF питательными веществами и их физическую активность для развития мозга.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и его рецептор экспрессируются нейронами ЦНС, и их экспрессия индуцируется ишемией, что указывает на аутокринный защитный сигнальный механизм. Г-КСФ является эндогенным лигандом в ЦНС с двойной активно-

стью, противодействующей острой нейрональной дегенерации и способствующей длительной пластичности после церебральной ишемии. Г-КСФ играет нейропротекторную роль благодаря поляризации дифференцировки Т-клеток (Th2-переключению) и образованию регуляторных Т-клеток, оказывает глубокое иммунорегуляторное действие вследствие продукции цитокинов Th2-типа IL-4 и IL-10, что сопровождается снижением продукции цитокинов Th1-типа — интерферона- $\gamma$  и IL-2. IL-4 важен для выживания лицевых двигательных нейронов после повреждения нерва, а IL-10, продуцируемый CD4+ Т-клетками, играет роль в нейропротекции. Цитокин IL-6 также признан трофическим фактором в выживании нейронов и ангиогенезе. Г-КСФ увеличивает число циркулирующих нейтрофилов и секрецию ими фактора VEGF (vascular endothelial growth factor) в плазму. Доказательства этиологической роли VEGF при некоторых типах нейродегенерации дают основание для рассмотрения терапевтического потенциала VEGF при неизлечимых нейродегенеративных расстройствах. В исследовании Н. Кох и соавт. [43] образцы периферической крови анализировали у детей с ДЦП до, через 1; 7 и 13 месяцев после инфузии Г-КСФ. Клинические ответы оценивал специалист по реабилитационной медицине в баллах с помощью различных инструментов оценки, таких как шкала общей двигательной функции (Gross Motor Function Measure, GMFM), система классификации общей двигательной функции (Gross Motor Function Classification System, GMFCS), система классификации мануальных способностей (Manual Ability Classification System, MACS), Денверский тест на развитие (Denver Developmental Screening Test, DDST) и шкала детской инвалидности (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, PEDI). Пациенты были классифицированы как отвечающие (респондеры) и не отвечающие (нереспондеры), согласно их клиническим результатам. Клинические респондеры определены как имеющие изменения оценки GMFM >4 баллов и PEDI >7 баллов в 3 пунктах [43].

У клинических респондеров продукция VEGF, IL-6 и IL-10 увеличилась в первый месяц после инфузии Г-КСФ и уменьшилась через 7 месяцев. Через 1 месяц их уровни были выше, а уровни фактора BDNF и инсулиноподобного фактора роста (IGF)-1 ниже у клинических респондеров, чем у нереспондеров. Уровень BDNF до инфузии Г-КСФ был выше у респондеров, чем у нереспондеров. Изменения уровней самого Г-КСФ и Г-КСФ-индуцированных цитокинов, таких как IL-6, связаны с клиническим улучшением неврологических функций. Уровни

BDNF до лечения, а также индуцированные Г-КСФ изменения уровней IL-6, BDNF и IGF-1 можно использовать в качестве прогностических факторов эффективности лечения с помощью Г-КСФ у детей с ДЦП. Эти данные позволяют предположить, что клинические реакции на инфузию Г-КСФ у пациентов с ДЦП могут быть предсказаны с помощью измерения BDNF до лечения и последовательных изменений IL-6, BDNF и IGF-1 после лечения. На основании результатов этого исследования выясняется, что Г-КСФ-индуцированные цитокины, а также сам Г-КСФ могут стимулировать регенеративные процессы, противодействуя развитию нейродисфункции [43].

Нейрореабилитация при ДЦП включает в себя улучшение двигательной функции, основанное на нейропластичности. Важным терапевтическим механизмом у детей с ДЦП является нейроразвивающее лечение — терапевтический нейрофизиологический подход, способствующий притоку проприоцептивных импульсов и направленный на снижение спастичности, улучшение двигательной функции и предотвращение скелетно-мышечных осложнений. Хотя нейроразвивающее лечение широко признано, биологические механизмы, лежащие в основе его эффектов, не совсем понятны. Фактор TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1) оказывает нейропротективное действие против воспаления и гипоксически-ишемического повреждения головного мозга новорожденных благодаря противовоспалительному, антиоксидантному, антиапоптозному и нейротрофическому действию, стимуляции ангиогенеза, антагонизму токсичности возбуждающих аминокислот, а также содействует восстановлению нервов после повреждения. Циркулирующий TGF- $\beta$ 1 не пересекает интактный гематоэнцефалический барьер, но может преодолевать нарушенный гематоэнцефалический барьер у пациентов с ДЦП и оказывать нейропротекторное воздействие на мозг. Нейрореабилитация способствует функциональному ремоделированию и восстановлению нервной ткани, стимулируя синтез и секрецию TGF- $\beta$ 1. Уровни цитокина TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови и показатель общей двигательной функции по шкале GMFM значительно выше у детей с ДЦП, которым физиотерапевт проводил нейроразвивающую терапию в течение 1 часа в день 5 дней в неделю на протяжении 3 месяцев, по сравнению с нелечеными пациентами, особенно у детей в возрасте до 3 лет по сравнению с детьми старше 3 лет, вероятно, в связи с большей пластичностью мозга в этом возрасте. Интеграция уровней TGF- $\beta$ 1 и индекса GMFM может быть использована в качестве биологического индикатора

эффективности нейроразвивающего лечения. Когнитивные способности детей с ДЦП также демонстрировали различную степень улучшения.

Полученные данные обеспечивают дополнительную научную поддержку ранней неврологической реабилитации маленьких детей с церебральным параличом [44].

### Заключение

Церебральный паралич является наиболее распространенной во всем мире детской инвалидностью сложной этиологии, однако официально рекомендованные биомаркеры для классификации и прогнозирования ДЦП отсутствуют. Лекарства от ДЦП не существует. Разнообразные методы лечения могут помочь пациентам с ДЦП максимально увеличить свои способности и физическую силу, предотвратить осложнения и улучшить качество жизни. Анализ молекулярно-генетических и эпигенетических биомаркеров способен идентифицировать образцы ДЦП на основе уровней экспрессии генов и белков, а также паттернов метилирования ДНК крови. Выявлена сильная дискриминация между образцами ДЦП и не-ДЦП, которая указывает на то, что паттерны экспрессии генетических и метаболических биомаркеров принципиально различны. Ввиду сложности распутывания пренатальных и перинатальных влияний и установления подтипов расстройства с целью ускорения перевода накопленных фактических данных в разработку стратегий по профилактике и лечению ДЦП предстоит большая работа по идентификации надежных диагностических моделей и терапевтических мишеней. В будущем биомолекулярный скрининг-анализ, основанный на биомаркерах крови, предпочтительно собранной во время рождения, а не во время типичного диагноза, позволит провести более раннюю диагностику и вмешательство, чем это возможно в настоящее время.

### Список литературы / References

1. Li EY, Zhao PJ, Jian J, et al. Vitamin B1 and B12 mitigates neuron apoptosis in cerebral palsy by augmenting BDNF expression through MALAT1/miR-1 axis. *Cell Cycle*. 2019;18(21):2849–2859. doi: 10.1080/15384101.2019.1638190
2. Magalhães RC, Moreira JM, Lauer AO, et al. Inflammatory biomarkers in children with cerebral palsy: A systematic review. *Res Dev Disabil*. 2019;95:103508. doi: 10.1016/j.ridd.2019.103508
3. Crowgey EL, Marsh AG, Robinson KG, et al. Epigenetic machine learning: utilizing DNA methylation patterns to

### Дополнительная информация

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

#### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Вклад авторов

Щербак С. Г., Голота А. С. — написание текста статьи; Шнейдер О. В., Вологжанин Д. А. — написание и редактирование текста статьи; Камиллова Т. А. — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

#### Author contribution

Shcherbak S. G., Golota A. S. — writing of the article; Shneider O. V., Vologzhanin D. A. — revision and writing of the article; Kamilova T. A. — search and analytical work, revision of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

6. Wimalasundera N, Stevenson VL. Cerebral palsy. *Pract Neurol*. 2016;16(3):184–194. doi: 10.1136/practneurol-2015-001184
7. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal brain injury: mechanisms, prevention, and outcomes. *Clin Perinatol*. 2018;45(2):357–375. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.015
8. Pascal A, Govaert P, Oostra A, et al. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(4):342–355. doi: 10.1111/dmcn.13675
9. Bennet L, Dhillon S, Lear CA, et al. Chronic inflammation and impairment development of the preterm brain. *J Reprod Immunol*. 2018;125:45–55. doi: 10.1016/j.jri.2017.11.003
10. Alpay Savasan Z, Yilmaz A, Ugur Z, et al. Metabolomic profiling of cerebral palsy brain tissue reveals novel central biomarkers and biochemical pathways associated with the disease: a pilot study. *Metabolites*. 2019;9(2):E27. doi: 10.3390/metabo9020027
11. Korzeniewski SJ, Slaughter J, Lenski M, et al. The complex aetiology of cerebral palsy. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(9):528–543. doi: 10.1038/s41582-018-0043-6
12. Yli BM, Kjellmer I. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;30:9–21. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.05.004
13. Fahey MC, Maclennan AH, Kretzschmar D, et al. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(5):462–469. doi: 10.1111/dmcn.13363
14. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):779–788. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.034
15. McMichael G, Bainbridge MN, Haan E, et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry*. 2015;20(2):176–182. doi: 10.1038/mp.2014.189
16. Mohandas N, Bass-Stringer S, Maksimovic J, et al. Epigenome-wide analysis in newborn blood spots from monozygotic twins discordant for cerebral palsy reveals consistent regional differences in DNA methylation. *Clin Epigenetics*. 2018;10:25. doi: 10.1186/s13148-018-0457-4
17. Cho KH, Xu B, Blenkinsop C, Fraser M. Emerging roles of miRNAs in brain development and perinatal brain injury. *Front Physiol*. 2019;10:227. doi: 10.3389/fphys.2019.00227
18. Chapman SD, Farina L, Kronforst K, Dizon M. MicroRNA profile differences in neonates at risk for cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Int*. 2018;5(3):1148.
19. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: an update. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(1):67–74. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.67
20. Ravishankar S, Redline RW. The placenta. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:57–66. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00003-5
21. Bolnick JM, Kohan-Ghadr HR, Fritz R, et al. Altered biomarkers in trophoblast cells obtained noninvasively prior to clinical manifestation of perinatal disease. *Sci Rep*. 2016;6:32382. doi: 10.1038/srep32382
22. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol*. 2012;11(6):556–566. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70058-3
23. Wu J, Li X. Plasma tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) levels correlate with disease severity in spastic diplegia, triplegia, and quadriplegia in children with cerebral palsy. *Med Sci Monit*. 2015;21:3868–3874. doi: 10.12659/msm.895400
24. Yanni D, Korzeniewski SJ, Allred EN, et al. Both antenatal and postnatal inflammation contribute information about the risk of brain damage in extremely preterm newborns. *Pediatr Res*. 2017;82(4):691–696. doi: 10.1038/pr.2017.128
25. Leifsdottir K, Mehmet H, Eksborg S, Herlenius E. Fas-ligand and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid are early predictors of hypoxic-ischemic encephalopathy and long-term outcomes after birth asphyxia in term infants. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):223. doi: 10.1186/s12974-018-1253-y
26. Jiao Z, Jiang Z, Wang J, et al. Whole-genome scale identification of methylation markers specific for cerebral palsy in monozygotic discordant twins. *Mol Med Rep*. 2017;16(6):9423–9430. doi: 10.3892/mmr.2017.7800
27. Rajatileka S, Odd D, Robinson M, et al. Variants of the EAAT2 glutamate transporter gene promoter are associated with cerebral palsy in preterm infants. *Mol Neurobiol*. 2018;55(3):2013–2024. doi: 10.1007/s12035-017-0462-1
28. Wang H, Xu Y, Chen M, et al. Genetic association study of adaptor protein complex 4 with cerebral palsy in a Han Chinese population. *Mol Biol Rep*. 2013;40(11):6459–6467. doi: 10.1007/s11033-013-2761-6
29. Shi W, Zhu Y, Zhou M, et al. Malectin gene polymorphisms promote cerebral palsy via M2-like macrophage polarization. *Clin Genet*. 2018;93(4):794–799. doi: 10.1111/cge.13149
30. O'Callaghan ME, Maclennan AH, Gibson CS, et al.; Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group. Genetic and clinical contributions to cerebral palsy: a multi-variable analysis. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(7):575–581. doi: 10.1111/jpc.12279
31. Shang Q, Zhou C, Liu D, et al. Association between osteopontin gene polymorphisms and cerebral palsy in a Chinese population. *Neuromolecular Med*. 2016;18(2):232–238. doi: 10.1007/s12017-016-8397-7
32. Chernykh ER, Kafanova MY, Shevela EY, et al. Clinical experience with autologous M2 macrophages in children with severe cerebral palsy. *Cell Transplant*. 2014;23(Suppl 1):S97–104. doi: 10.3727/096368914X684925
33. Wu T, Li X, Ding Y, et al. Seven patients of argininemia with spastic tetraplegia as the first and major symptom and prenatal diagnosis of two fetuses with high risk. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015;53(6):425–430.
34. Diaz Heijtz R, Almeida R, Eliasson AC, Forsberg H. Genetic variation in the dopamine system influences intervention outcome in children with cerebral palsy. *EBioMedicine*. 2018;28:162–167. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.028
35. Looney AM, Walsh BH, Moloney G, et al. Downregulation of umbilical cord blood levels of miR-374a in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2015;167(2):269–273.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.04.060

36. Whitehead CL, Teh WT, Walker SP, et al. Circulating microRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia in-utero. *PLoS One*. 2013;8(11):e78487. doi: 10.1371/journal.pone.0078487
37. Denihan NM, Boylan GB, Murray DM. Metabolomic profiling in perinatal asphyxia: a promising new field. *Biomed Res Int*. 2015;2015:254076. doi: 10.1155/2015/254076
38. Gao J, Zhao B, He L, et al. Risk of cerebral palsy in chinese children: A matched case control study. *J Paediatr Child Health*. 2017;53:464–469. doi: 10.1111/jpc.13479
39. Benavente-Fernandez I, Ramos-Rodriguez JJ, Infante-Garcia C, et al. Altered plasma-type gelsolin and amyloid- $\beta$  in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy under therapeutic hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(7):1349–1354. doi: 10.1177/0271678X18757419
40. Shin YK, Yoon YK, Chung KB, et al. Patients with non-ambulatory cerebral palsy have higher sclerostin levels and lower bone mineral density than patients with ambulatory cerebral palsy. *Bone*. 2017;103:302–307. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.015
41. Lv H, Wang Q, Wu S, et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*. 2015;450:282–297. doi: 10.1016/j.cca.2015.08.021
42. Hansen SL, Lorentzen J, Pedersen LT, et al. Suboptimal nutrition and low physical activity are observed together with reduced plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration in children with severe cerebral palsy (CP). *Nutrients*. 2019;11(3):E620. doi: 10.3390/nu11030620
43. Koh H, Rah WJ, Kim YJ, et al. Serial changes of cytokines in children with cerebral palsy who received intravenous granulocyte-colony stimulating factor followed by autologous mobilized peripheral blood mononuclear cells. *J Korean Med Sci*. 2018;33(21):e102. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e102
44. Tao W, Lu Z, Wen F. The influence of neurodevelopmental treatment on transforming growth factor- $\beta$ 1 levels and neurological remodeling in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2016;31(13):1464–1467. doi: 10.1177/0883073816656402

## Информация об авторах

**Голота Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент [Aleksandr S. Golota, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б [address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

**Вологжанин Дмитрий Александрович**, д.м.н. [Dmitry A. Vologzhanin, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

**Камилова Татьяна Аскарровна**, к.б.н. [Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Шнейдер Ольга Вадимовна**, к.м.н. [Olga V. Shneider, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

**Щербак Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор [Sergey G. Scherbak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

<https://doi.org/10.36425/rehab72308>

## Разработка парадигм с целью диагностики «скрытого сознания» и когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания

А.Н. Черкасова<sup>1,2</sup>, К.А. Яцко<sup>1,2</sup>, М.С. Ковязина<sup>1,2</sup>, Н.А. Варако<sup>1,2</sup>, М.В. Кротенкова<sup>1</sup>,  
Е.И. Кремнева<sup>1</sup>, А.Г. Брутян<sup>1</sup>, Ю.В. Рябинкина<sup>1</sup>, А.А. Белкин<sup>3</sup>, В.А. Белкин<sup>3</sup>,  
Н.А. Супонева<sup>1</sup>, М.А. Пирадов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

Выявление признаков сознательной деятельности у пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС) является сложной клинической задачей. Для повышения точности диагностики в последние десятилетия стали использоваться инструментальные методы, применение которых в сочетании с различными парадигмами в исследованиях продемонстрировало у небольшой доли пациентов феномен «скрытого сознания» и состояние когнитивно-моторного разобщения. В статье представлены основные особенности диагностических парадигм, используемых в таких целях. Обозначены общие характеристики собственного комплекса парадигм, разрабатываемого в настоящий момент в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в совместном с группой нейропсихологов МГУ имени М. В. Ломоносова пилотном исследовании. Обсуждается практическая значимость выявления феномена «скрытого сознания» и когнитивно-моторного разобщения у пациентов с ХНС.

**Ключевые слова:** сознание; нарушения сознания; диагностика.

**Для цитирования:** Черкасова А.Н., Яцко К.А., Ковязина М.С., Варако Н.А., Кротенкова М.В., Кремнева Е.И., Брутян А.Г., Рябинкина Ю.В., Белкин А.А., Белкин В.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Разработка парадигм с целью диагностики «скрытого сознания» и когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(3):318–321. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab72308>

**Поступила:** 28.06.2021 **Принята:** 15.08.2021 **Опубликована:** 10.09.2021

Достижения интенсивной терапии и реанимации в последние десятилетия привели к увеличению количества пациентов, выживающих после тяжелых повреждений головного мозга различного генеза. Однако по выходу из комы такие пациенты не всегда приходят в ясное сознание, пополняя таким образом численность больных с хроническими нарушениями сознания (ХНС). Проблема диагностики и дальнейшего ведения пациентов с ХНС является одной из актуальных, находящейся на стыке нейрореаниматологии и нейрореабилитации.

ХНС представлены вегетативным состоянием/синдромом ареактивного бодрствования и состояниями минимального сознания «минус» и «плюс». Дифференциальная диагностика данных видов ХНС базируется на выявлении у пациентов поведенче-

ских признаков осознания себя и окружающей среды по данным клинической оценки, а также способности к произвольному взаимодействию с внешним миром. Повышению точности постановки диагноза способствует применение специализированных шкал (CRS-R, SECONDS и др.) [1, 2].

Стоит отметить, что клиническая оценка является субъективной и во многом зависит от интерпретации поведенческих реакций пациента специалистом, выполняющим осмотр. К тому же некоторые пациенты не могут продемонстрировать признаки осознанных поведенческих реакций в силу особенностей проявления заболевания (наличия контрактур, афазии и т.д.), что в свою очередь может повлиять на результаты оценки уровня сознания. Согласно зарубежной статистике и собственным

# Development of Paradigms for the Diagnosis of "Covert Cognition" and Cognitive Motor Dissociation in Patients with Chronic Disorders of Consciousness

A.N. Cherkasova<sup>1,2</sup>, K.A. Yatsko<sup>1,2</sup>, M.S. Kovyazina<sup>1,2</sup>, N.A. Varako<sup>1,2</sup>, M.V. Krotenkova<sup>1</sup>, E.I. Kremneva<sup>1</sup>, A.G. Broutian<sup>1</sup>, Y.V. Ryabinkina<sup>1</sup>, A.A. Belkin<sup>3</sup>, V.A. Belkin<sup>3</sup>, N.A. Suponeva<sup>1</sup>, M.A. Piradov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

The detection of signs of consciousness in patients with chronic disorders of consciousness is a complex clinical task. In recent decades, instrumental methods have been used to improve the accuracy of diagnostics. The phenomenon of «covert cognition» and cognitive motor dissociation have been demonstrated in a small proportion of patients in studies using instrumental methods in combination with different paradigms. This article describes the main features of the diagnostic paradigms used for such purposes. Currently, the development of its own complex of paradigms is held at the Research Center of Neurology collaboratively with group of neuropsychologists from Lomonosov Moscow State University. The general characteristics of this complex of paradigms are indicated. The practical significance of detecting the phenomenon of «covert cognition» and cognitive motor dissociation in patients with chronic disorders of consciousness is discussed.

**Keywords:** *consciousness; consciousness disorders; diagnosis.*

**For citation:** Cherkasova AN, Yatsko KA, Kovyazina MS, Varako NA, Krotenkova MV, Kremneva EI, Broutian AG, Ryabinkina YV, Belkin AA, Belkin VA, Suponeva NA, Piradov M.A. Development of Paradigms for the Diagnosis of "Covert Cognition" and Cognitive Motor Dissociation in Patients with Chronic Disorders of Consciousness. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(3):318–321. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab72308>

**Received:** 28.06.2021 **Accepted:** 15.08.2021 **Published:** 10.09.2021

данным, частота постановки неверного диагноза пациентам с ХНС достигает 41–44% [3, 4].

В данной ситуации на помощь специалистам приходят инструментальные, в первую очередь нейровизуализационные и нейрофизиологические методы диагностики. В ряде исследований было показано, что у небольшого количества пациентов с ХНС при отсутствии клинических признаков сознания с помощью инструментальной оценки в ответ на внешние стимулы выявляется церебральная активность. Этот феномен получил название «скрытое сознание» [5, 6]. У более локальной группы пациентов, клинически соответствующих больным в вегетативном состоянии или состоянии минимального сознания, благодаря использованию инструментальных методов была продемонстрирована способность выполнять инструкции, что свидетельствует о наличии у них когнитивно-моторного разобщения [7, 8].

Для выявления феномена «скрытого сознания» и когнитивно-моторного разобщения разрабатываются специализированные активные и пассивные парадигмы. Активные парадигмы представляют

собой инструкции, побуждающие пациента к выполнению тех или иных действий, тогда как пассивные парадигмы оказывают пассивное воздействие на больного стимулами разных модальностей. В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской академии неврологии по диагностике комы и других нарушений сознания [9], активные парадигмы рекомендуется использовать для выявления когнитивно-моторного разобщения; применение пассивных парадигм на текущий момент ограничивается только рамками протоколов научных исследований.

Разработка чувствительных и специфичных диагностических парадигм остается одной из проблем данной области. Согласно ведущим исследователям [10], парадигмы должны быть достаточно сложными, чтобы позволять фиксировать процессы, вовлеченные не только в первичное восприятие стимулов, но и в их осознание. Но при этом они не должны перегружать и без того дефицитарные остаточные когнитивные функции пациентов. Кроме этого, важно, чтобы выбранные парадигмы де-

монстрировали надежные и воспроизводимые паттерны активации у здоровых добровольцев.

В рамках совместного исследования ФГБНУ «Научный центр неврологии» и группы нейропсихологов МГУ имени М.В. Ломоносова в настоящее время осуществляются разработка и внедрение комплекса парадигм для регистрации сознательной деятельности у пациентов с ХНС под контролем функциональной магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалографии, который включает в себя активные и пассивные парадигмы, подобранные в соответствии с принципами мультимодальности (воздействие на различные сенсорные системы) и иерархичности (последовательное усложнение предлагаемых заданий). Одной из важнейших составляющих комплекса является включение эмоционально значимых и персонализированных стимулов. Стоит отметить, что часть разрабатываемых парадигм схожа с уже зарекомендовавшими себя по опыту зарубежных исследований, и в таком случае производится их валидация на русскоязычной популяции, тогда как другие являются авторскими и используются впервые.

### Заключение

Таким образом, выявление феномена «скрытого сознания» и когнитивно-моторного разобщения имеет существенное значение для определения реабилитационного потенциала пациентов и дальнейшего объема необходимого восстановительного лечения. В ряде работ было показано, что они имеют прогностическую ценность [11]. Наличие церебральной активации в ответ на стимулы той или иной модальности способствует более точному подбору и персонализации программ сенсорной стимуляции. Для пациентов с когнитивно-моторным разобщением становится доступным установление функциональной коммуникации с использованием ответов «да» и «нет» с помощью интерфейса «мозг-компьютер». Кроме этого, возможность регистрации сознательной деятельности с помощью инструментальных методов у пациентов с ХНС поднимает ряд этических и юридических вопросов, способствует изменению отношения к таким пациентам, что, безусловно, сказывается на качестве их жизни.

### Список литературы / References

1. Iazeva LG, Legostaeva LA, Zimin AA, et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury*. 2018. P. 1–8. doi: 10.1080/02699052.2018.1539248
2. Sanz LR, Aubinet C, Cassol H, et al. SECONDS Administration Guidelines: a fast tool to assess consciousness

### Дополнительная информация Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Вклад авторов

**Черкасова А.Н.** — планирование и проведение заявленного исследования, написание черновика рукописи; **Яцко К.А., Кремнева Е.И.** — планирование и проведение заявленного исследования, редактирование рукописи; **Ковязина М.С., Варако Н.А., Кротенкова М.В., Брутян А.Г., Рябинкина Ю.В., Белкин А.А., Белкин В.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А.** — планирование и координация заявленного исследования, редактирование рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### Author contribution

**Cherkasova A.N.** — planning and conducting the claimed research, writing a draft of the manuscript; **Yatsko K.A., Kremneva E.I.** — planning and conducting the claimed research, editing the manuscript; **Kovyazina M.S., Varako N.A., Krotenkova M.V., Brutyan A.G., Ryabinkina Yu.V., Belkin A.A., Belkin V.A., Suponeva N.A., Piradov M.A.** — planning and coordinating the claimed research, editing the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

- in brain-injured patients. *JoVE J*. 2021;168(e61968). doi: 10.3791/61968
3. Cruse D, Chennu S, Chatelle S et al. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet*. 2011;378(9809):2088–2094. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61224-5

4. Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г., Супонева Н.А., и др. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы // *Анестезиология и реаниматология*. 2017. Т. 62, № 6. С. 449–456. [Legostaeva LA, Mochalova EG, Suponeva NA, et al. Difficulties in evaluation of chronic disorder of consciousness: approaches to clinical assessment and instrumental studies. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2017;62(6):449–456. (In Russ).] doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456
5. Gibson RM, Fernández-Espejo D, Gonzalez-Lara LE, et al. Multiple tasks and neuroimaging modalities increase the likelihood of detecting covert awareness in patients with disorders of consciousness. *Frontiers Human Neuroscience*. 2014;8:950. doi: 10.3389/fnhum.2014.00950
6. Boly M, Laureys S. Functional "unlocking" bedside detection of covert awareness after severe brain damage. *Brain*. 2018;141(5):1239–1241. doi: 10.1093/brain/awy080
7. Schiff ND. Cognitive motor dissociation. Following severe brain injuries. *JAMA Neurology*. 2015;72(12):1413–1415. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2899
8. Белкин В.А., Поздняков Д.Г., Белкин А.А. Диагностика феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019. Т. 11, Прил. 3. С. 46–51 [Belkin VA, Pozdnyakov DG, Belkin AA. Diagnosis of the phenomenon of cognitive-motor dissociation in patients with chronic consciousness disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):46–51. (In Russ).] doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-46-51
9. Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):741–756. doi: 10.1111/ene.14151
10. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*. 2004; 3(9):537–546. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00852-X
11. Claassen J, Doyle K, Matory A, et al. Detection of brain activation in unresponsive patients with acute brain injury. *N Engl J Med*. 2019;380:2497–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1812757

## Информация об авторах

**Черкасова Анастасия Николаевна** [Anastasiia N. Cherkasova]; адрес: Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80 [address: 80 Volokolamsk sh., 125367 Moscow, Russia]; e-mail: cherka.sova@mail.ru; eLibrary SPIN: 1226-8004

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7019-474X>

**Яцко Ксения Александровна** [Kseniia A. Yatsko, MD]; e-mail: kseniia.a.ilina@gmail.com; eLibrary SPIN: 6656-8304

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-4350>

**Ковязина Мария Станиславовна**, д.психол.н., профессор, член-корреспондент РАО [Maria S. Kovyazina, Dr. Sci. (Psychology), Professor, Corresponding Member of RAO]; e-mail: kms130766@mail.ru; eLibrary SPIN: 1570-8446

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1795-6645>

**Варако Наталия Александровна**, к.психол.н. [Nataliya A. Varako, Cand. Sci. (Psychology)]; e-mail: kms130766@mail.ru; eLibrary SPIN: 4073-2560

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8310-8169>

**Кротенкова Марина Викторовна**, д.м.н. [Marina V. Krotenkova, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: krotenkova\_mrt@mail.ru; eLibrary SPIN: 9663-8828

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

**Кремнева Елена Игоревна**, к.м.н. [Elena I. Kremneva, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: kremneva@neurology.ru; eLibrary SPIN: 8799-8092

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

**Брутян Амаяк Грачевич**, к.м.н. [Amayak G. Broutian, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: abroutian@mail.ru; eLibrary SPIN: 1540-7150

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>

**Рябинкина Юлия Валерьевна**, д.м.н. [Yulia V. Ryabinkina, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: ryabinkina11@mail.ru; eLibrary SPIN: 5044-2701

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8576-9983>

**Белкин Андрей Августович**, д.м.н., профессор [Andrey A. Belkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: belkin@neuro-ural.ru; eLibrary SPIN: 6683-4704

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

**Белкин Владимир Андреевич** [Vladimir A. Belkin, MD]; e-mail: vbelkin@neuro-ural.ru; eLibrary SPIN: 4402-0608

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4043-743X>

**Супонева Наталья Александровна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia A. Suponeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences]; e-mail: nasu2709@mail.ru; eLibrary SPIN: 3223-6006

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

**Пирадов Михаил Александрович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Michael A. Piradov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; e-mail: dir@neurology.ru; eLibrary SPIN: 2860-1689

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

<https://doi.org/10.36425/rehab70772>

## Сравнительный анализ качества медицинской помощи у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью в лечебно-профилактических учреждениях Московской области

В.А. Косов<sup>1</sup>, Н.П. Требина<sup>1</sup>, Н.В. Свист<sup>1</sup>, А.И. Павлов<sup>2</sup>, Д.В. Сливинский<sup>2</sup>, А.В. Шакула<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный военный клинический санаторий «Архангельское» Минобороны России, Московская область, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Минобороны России, Московская область, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

При организации планомерной работы по экспертизе и управлению качеством медицинской помощи с учетом действующих рекомендаций в каждом лечебно-профилактическом учреждении должны постоянно работать клинико-экспертные комиссии, включающие лечебно-контрольную подкомиссию, подкомиссию по изучению летальных исходов, подкомиссию экспертизы трудоспособности, подкомиссию по изучению хирургических осложнений. Результаты проведенного экспертного исследования позволили установить, что показатели качества медицинской помощи при оказании лечебно-диагностической помощи больным ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью в лечебно-профилактических учреждениях Московской области находятся на среднем уровне по сравнению с показателями качества медицинской помощи при других видах медицинской помощи. Проведение комплекса медицинской реабилитации на базе санаторно-курортной организации больным ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда после аортокоронарного шунтирования позволяет существенно повысить уровень лечебно-диагностической помощи и улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; качество медицинской помощи; лечебно-профилактическое учреждение; клинико-экспертная комиссия; отраслевые стандарты.

**Для цитирования:** Косов В.А., Требина Н.П., Свист Н.В., Павлов А.И., Сливинский Д.В., Шакула А.В. Сравнительный анализ качества медицинской помощи у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью в лечебно-профилактических учреждениях Московской области. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(3):322–328. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab70772>

Поступила: 18.05.2021 Принята: 29.09.2021 Опубликовано: 04.10.2021

### Список сокращений

АКШ — аортокоронарное шунтирование  
 ИБС — ишемическая болезнь сердца  
 КМП — качество медицинской помощи  
 ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение  
 МО — Московская область  
 ОИМ — острый инфаркт миокарда  
 РВВО — риск возникновения врачебных ошибок  
 РНИР — риск неоптимального использования ресурсов  
 РСЗУСП — риск социально значимого ухудшения состояния пациента  
 РУСП — риск ухудшения состояния пациента  
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность

### Введение

Для улучшения качества медицинской помощи (КМП) больным ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) существуют меры по устранению врачебных ошибок, разработанные на основе их анализа и оценки в каждом конкретном летальном случае [1–3]. Однако, как показывают данные метаанализов, существенного повышения уровня КМП среди больных данного профиля за последние годы, по отчетам разных ЛПУ, не наблюдалось [4–9].

Целью исследования явился сравнительный анализ КМП в ряде ЛПУ Московской области (МО), имеющих сопоставимые структуры больных по возрасту, полу, нозологическим формам и количеству

# Comparative Analysis of the Quality of Care in Patients with Coronary Heart Disease with Chronic Heart Failure in Medical and Preventive Institutions in the Moscow Region

V.A. Kosov<sup>1</sup>, N.P. Trebina<sup>1</sup>, N.V. Svist<sup>1</sup>, A.I. Pavlov<sup>2</sup>, D.V. Slivinsky<sup>2</sup>, A.V. Shakula<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budget Institution "Central Military Clinical Sanatorium "Arhangelsky" of the Russian Defense Ministry, Moscow Region, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budget Institution "3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Wisniewski" of the Russian Defense Ministry, Moscow Region, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology" of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

In the organization of systematic work on the examination and management of the quality of medical care taking into account the existing recommendations in each medical-preventive institution should constantly work clinical-expert commissions, including: the medical-control subcommittee, the subcommittee to study the death outcomes, the subcommittee of the examination of disability, the subcommittee of the study of surgical complications. The results of the expert study revealed that the indicators of the commission in the provision of medical and diagnostic care for patients with coronary heart disease in the Moscow region hospital are at an average level, compared to the rates of the commission for other types of medical care. Conducting a complex of medical rehabilitation on the basis of a spa organization for patients with chronic heart failure and acute myocardial infarction after coronary artery bypass grafting allows to significantly improve the level of medical and diagnostic care and improve the quality of life of patients.

**Keywords:** coronary heart disease; chronic heart failure; quality of medical care; medical and preventive institution; clinical-expert commission; industry standards.

**For citation:** Kosov VA, Trebina NP, Svist NV, Pavlov AI, Slivinsky DV, Shakula AV. Comparative Analysis of the Quality of Care in Patients with Coronary Heart Disease with Chronic Heart Failure in Medical and Preventive Institutions in the Moscow Region. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(3):322–328. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab70772>

**Received:** 18.05.2021 **Accepted:** 29.09.2021 **Published:** 04.10.2021

летальных случаев за год, для определения оптимальных методов и форм работы.

Основными задачами исследования являлись получение базовых характеристик КМП больным ИБС с ХСН в ЛПУ МО; сравнительный анализ показателей КМП больным ИБС с ХСН в ЛПУ МО; сравнительный анализ показателей КМП при эволюционном течение ИБС с ХСН, острым инфаркте миокарда (ОИМ) и после оперативных пособий (аортокоронарное шунтирование, АКШ; и др.); анализ типичных врачебных ошибок и их негативных последствий при лечении больных ИБС с ХСН; разработка рекомендаций по улучшению КМП при лечении и диагностики ХСН у больных ИБС в ЛПУ МО.

## Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с использованием методики экспертизы качества медицинской помощи, утвержденной в виде метода экспертизы КМП в системе обязательного медицинского страхования и рекомендованной к применению в медицинских учреждениях, которая включает в себя формализо-

ванный язык описания врачебных ошибок и их негативных последствий; классификацию врачебных ошибок и случаев ненадлежащего КМП; алгоритмы экспертного анализа врачебных ошибок и их причинно-следственных связей; правила обоснования экспертных суждений о врачебных ошибках; методические приемы организации экспертного исследования КМП в совокупности случаев; методические приемы расчета количественных показателей КМП и построения обобщающих таблиц; модифицированные методы статистического контроля качества процессов; правила составления экспертного заключения по результатам экспертизы КМП в отдельном случае и в совокупности случаев. Сбор, обобщение и статистический анализ данных о состоянии КМП осуществлялся автоматизированным способом с использованием программных средств методики экспертизы качества медицинской помощи.

Научно-методическую основу экспертного исследования составляли отраслевые стандарты в кардиологии, терапии и восстановительном лечении; методические рекомендации по организации

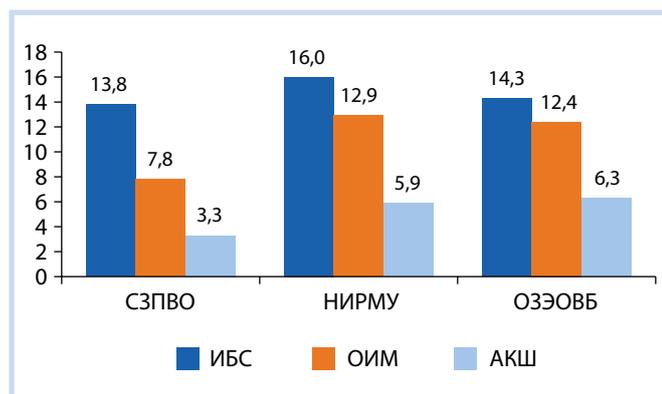
и оказанию помощи данной категории больных. Для предупреждения случайных и систематических ошибок применялись стандартные методические приемы (рандомизация, стратификация, стандартизация, метаэкспертиза).

Для проведения исследования было выбрано 5 ЛПУ МО, суммарно оказавших помощь в 56% всех случаев лечения больных ИБС с ХСН в 2009–2019 гг. В стратифицированную рандомизированную выборку отобрано 179 случаев, в числе которых 20 случаев оказания помощи при эволюционном течении ИБС, 56 — при ОИМ, из них 32 пациента прошли реабилитацию в ЦВКС «Архангельское», и 103 случая лечения после оперативного пособия, из них 51 пациент прошел реабилитацию в ЦВКС «Архангельское» (во всех случаях с летальным исходом проведено морфологическое исследование).

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что в среднем в ЛПУ МО в подавляющем большинстве случаев эволюционного течения ИБС (79,3%), ОИМ (62,1%) и проведения оперативных пособий (45,6%) регистрировались врачебные ошибки различной степени тяжести. Из всех случаев ненадлежащего качества медицинской помощи (ННКМП) в 19,2% — неоптимальное использование немедикаментозной терапии (НИНМТ), в 8,3% — социально значимые последствия врачебных ошибок (СЗПВО) предыдущего этапа, в 43,8% — неоптимальное использование медикаментозной терапии

**Рис. 1.** Ненадлежащее качество медицинской помощи с негативным влиянием врачебных ошибок на состояние пациентов, %



*Примечание.* СЗПВО — социально значимые последствия врачебных ошибок; НИРМУ — неоптимальное использование ресурсов медицинского учреждения; ОЗЭОВБ — ошибки, затрудняющие экспертизу оценки ведения больных; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; АКШ — аортокоронарное шунтирование.

(НИМТ), в 16,3% — неоптимальное использование ресурсов медицинского учреждения (НИРМУ); в 12,4% случаев допущены ошибки, затруднившие экспертную оценку ведения больных (ОЗЭОВБ) (рис. 1).

Согласно полученным данным, в среднем на 1 случай лечения больных в терминальной стадии ХСН регистрировались 2,28 врачебной ошибки, преимущественно влияющие на оптимальность использования ресурсов здравоохранения (1,65 негативных последствий для ресурсов на 1 случай ведения такой категории пациентов). Риск для состояния больных составил 0,34 следствий для состояния на 1 случай, риск социально значимого ухудшения состояния — 0,3.

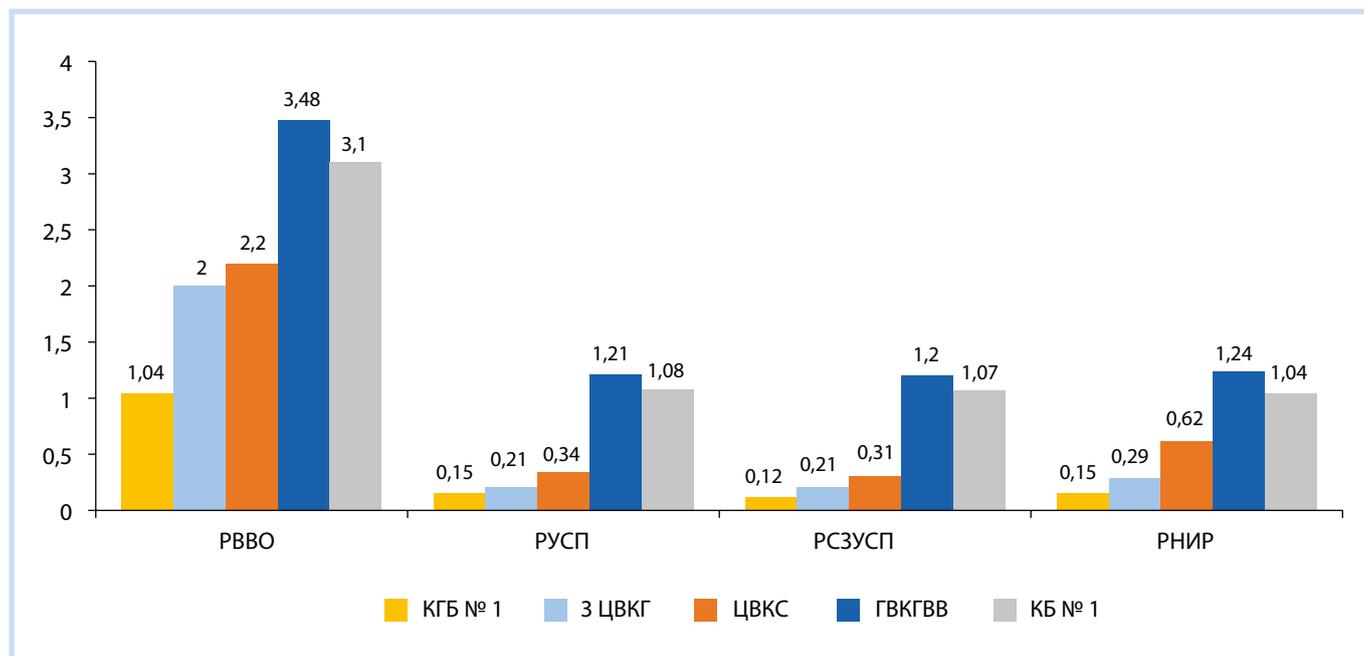
Сравнение показателей КМП у пациентов ИБС с ХСН при различных видах помощи в стационарах, поликлиниках и реабилитационных центрах МО находятся на среднем уровне среди исследованных видов медицинской помощи и этапов реабилитации.

Согласно полученным данным, структура и количественные показатели КМП в 1-й и 2-й группах ЛПУ существенно различались (рис. 2).

Сопоставление КМП у больных ИБС с ХСН в двух группах лечебно-профилактических учреждений [1-я группа, использующая только медикаментозную терапию (КГБ № 1 и КБ № 1), и 2-я группа, использующая медикаментозную терапию + немедикаментозные методы в комплексных программах реабилитации (3 ЦВКГ, ЦВКС, ГВКГВВ)] позволило сделать следующие выводы:

- количество случаев надлежащего КМП во 2-й группе было в 3,6 раза больше, чем в 1-й группе (39 и 18% соответственно);
- количество случаев с негативным влиянием врачебных ошибок на состояние пациентов во 2-й группе было в 2,8 раза меньше, чем в 1-й группе (15 и 34% случаев соответственно);
- случаев с социально значимыми следствиями врачебных ошибок во 2-й группе было от 0,12 до 0,31%, во 1-й группе — от 1,07 до 1,22%;
- количество случаев с негативным влиянием врачебных ошибок на оптимальность использования ресурсов лечебного учреждения во 2-й группе меньше в 1,4 раза (от 0,15 до 0,62%), чем в 1-й группе (от 1,04 до 1,24%);
- риск возникновения врачебных ошибок во 2-й группе составил от 1,04 до 2,2%, в 1-й — от 2,4 до 3,1%;
- риск неоптимального использования ресурсов составил во 2-й группе 1,1, в 1-й — 2,18 негативных последствия врачебных ошибок для ресурсов на 1 случай;

**Рис. 2.** Структура качества медицинской помощи в различных лечебно-профилактических учреждениях Московской области, %



*Примечание.* РВВО — риск возникновения врачебных ошибок; РУСП — риск ухудшения состояния пациента; РСЗУСП — риск социально значимого ухудшения состояния пациента; РНИР — риск неоптимального использования ресурсов; КГБ № 1 — Клиническая городская больница № 1, г. Красногорск; КБ № 1 — Клиническая больница № 1, г. Красногорск, 3 ЦВКГ — 3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского, г. Красногорск; ЦВКС — Центральный военный клинический санаторий «Архангельское», г. Красногорск; ГВКГВВ — Главный военный клинический госпиталь внутренних войск, г. Балашиха.

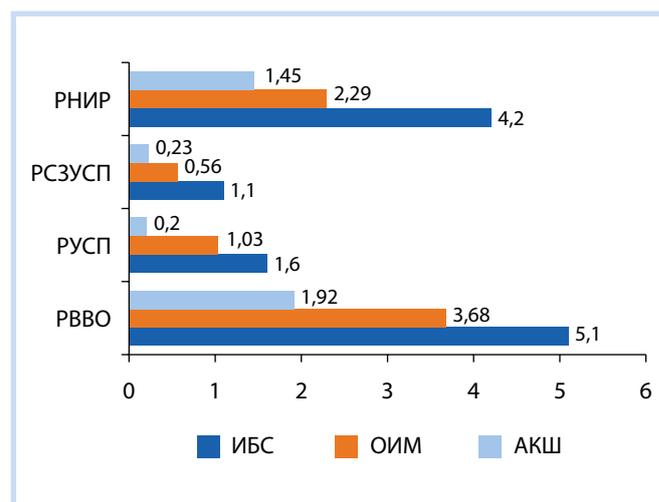
- риск ухудшения состояния пациентов во 2-й группе в 3,4 раза ниже, чем в 1-й группе (соответственно 0,18 и 0,61% негативных последствий врачебных ошибок для состояния пациентов);
- риск социально значимого ухудшения состояния пациентов во 2-й группе — от 0,12 до 0,21%, в 1-й — от 1,04 до 1,2%.

Сравнительный анализ КМП по средневзвешенным количественным показателям продемонстрировал, что у больных ИБС после операции АКШ КМП было лучше, чем у сопоставимых больных ИБС, перенесших ОИМ с эволюционным течением ИБС (рис. 3).

У больных ИБС с ХСН, перенесших ОИМ и АКШ, не прошедших реабилитацию в санатории, врачебные ошибки ННКМП с негативными последствиями для состояния пациентов встречались в 4,5 раза чаще, чем у больных, перенесших ОИМ и АКШ и прошедших реабилитацию (I ФК ХСН 23,7 против 32,9% и 18,1 против 6,1%; II ФК ХСН 21,1 против 7,6%; III ФК ХСН 12,6 против 2,1%; IV ФК ХСН 10,0 против 5,3% случаев соответственно).

Различия в показателях КМП у больных ИБС с ХСН после ОИМ и АКШ, прошедших восстанови-

**Рис. 3.** Средневзвешенные показатели состояния качества медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях Московской области, %



*Примечание.* РНИР — риск неоптимального использования ресурсов; РСЗУСП — риск социально значимого ухудшения состояния пациента; РУСП — риск ухудшения состояния пациента; РВВО — риск возникновения врачебных ошибок; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; АКШ — аортокоронарное шунтирование.

тельное лечение в ЦВКС «Архангельское», и больных ИБС после ОИМ и АКШ, не выполняющих рекомендации врачей, отмечены как в группе ЛПУ с показателями лучше системного (2-я группа), так и системного (1-я группа) уровня.

Согласно нашим данным, риск возникновения врачебных ошибок во 2-й группе почти в 2 раза ниже, чем в 1-й группе. Подобная тенденция наблюдается и при сравнении показателей рисков ухудшения состояния пациента (РУСП), социально значимого ухудшения состояния пациента (СЗУСП) и неоптимального использования ресурсов (НИРМУ), что подтверждает эффективность реабилитационных программ с применением методов медикаментозной и, что особенно важно, немедикаментозной терапии, включающей диету, физическую нагрузку, физические методы лечения и выработку мотиваций на здоровый образ жизни, а также исключение вредных факторов (курение, злоупотребление алкоголем, гипокинезию, психологические перегрузки). Подобные программы должны органично войти в быт больного ИБС, особенно у лиц, перенесших ОИМ, операцию АКШ, реваскуляризацию миокарда, и выполняться регулярно, пожизненно, чтобы

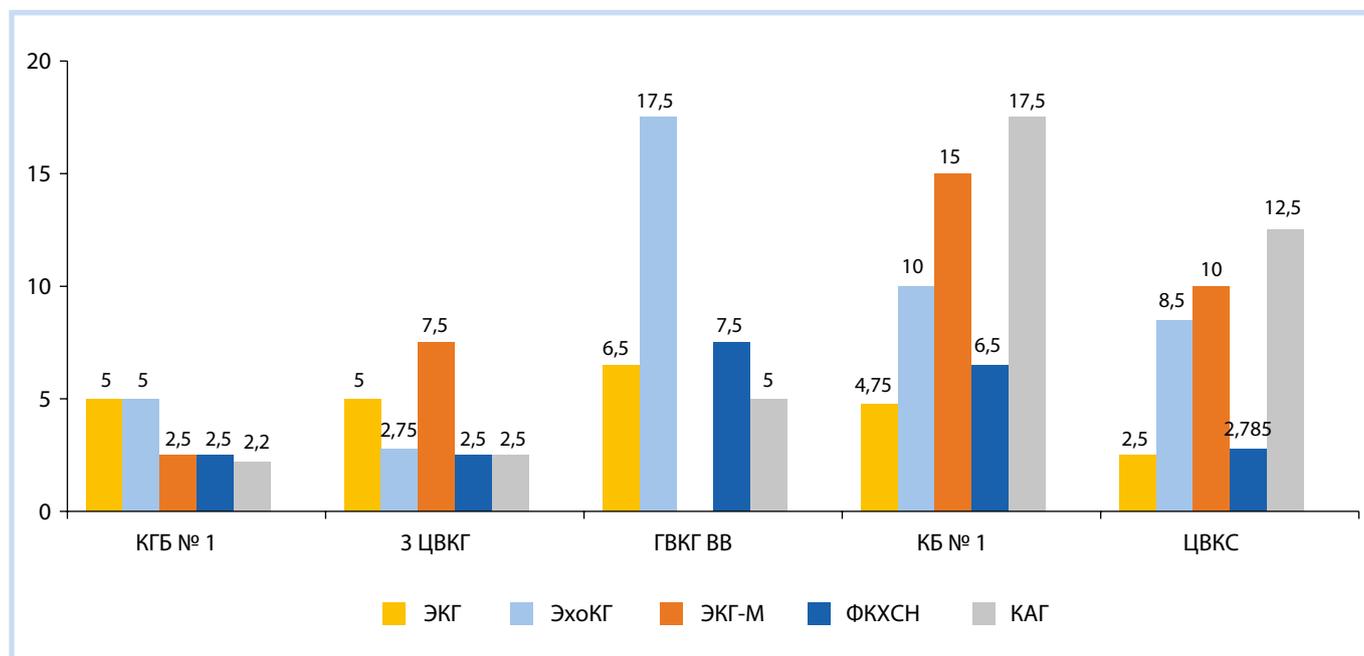
можно было рассчитывать на долгосрочный и стойкий лечебно-профилактический эффект.

Анализ структуры врачебных ошибок показал, что преобладали ошибки сбора информации (от 5,9 и 63,9%); среди других отмечены ошибки лечения (от 2,8 и 43,2%), постановки диагноза и обеспечения преемственности (от 1,1 и 23,0% соответственно), что соответствует данным ряда литературных источников [7–9].

Наиболее часто встречались следующие врачебные ошибки:

- не проводились нагрузочные пробы для определения ФК ХСН, что затруднило оценку состояния больных и могло привести к ошибкам ведения пациентов (от 2,5 до 7,5% случаев);
- не проводились (или проводилась несвоевременно, отсутствовали результаты исследования) эхокардиография и селективная коронароангиография, что затруднило экспертную оценку состояния сердца и коронарных артерий и обусловило неоптимальное использование ресурсов лечебного учреждения (от 2,2 до 17,5% случаев);
- нерационально применялись коронаролитики, антиагреганты и статины, вследствие чего

**Рис. 4.** Структура врачебных ошибок, повлиявших на течение заболевания больных ишемической болезнью сердца в стационарах Московской области, %



*Примечание.* КГБ № 1 — Клиническая городская больница, г. Красногорск; 3 ЦВКГ — 3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского, г. Красногорск; ГВКГ ВВ — Главный военный клинический госпиталь внутренних войск, г. Балашиха; КБ № 1 — Клиническая больница № 1, г. Красногорск; ЦВКС — Центральный военный клинический госпиталь, г. Красногорск; ЭКГ — электрокардиограмма; ЭхоКГ — эхокардиограмма; ЭКГ-М — мониторинг; ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности; КАГ — коронароангиография.

не было обеспечено снижение риска развития послеоперационных осложнений, что привело к неполному использованию ресурсов лечения (от 2,5 до 30% случаев).

Сравнительный анализ врачебных ошибок по ЛПУ показал, что одинаковых системных врачебных ошибок для всех ЛПУ не было, в каждом ЛПУ перечисленные ошибки встречались с различной частотой (рис. 4).

Полученные данные позволяют выбрать наиболее оптимальные пути повышения эффективности программ реабилитации с использованием как немедикаментозных методов лечения (диета, лечебная физкультура, психотерапия, физиотерапия), так и стандартной медикаментозной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, антиагреганты, а также сердечные гликозиды и мочегонные препараты по необходимости. Медикаменты применяются пожизненно в соответствии с международными стандартами лечения и уровнем доказательности медицины.

### Выводы

Результаты проведенного экспертного исследования позволили установить, что показатели КМП при оказании лечебно-диагностической помощи больным ИБС с ХСН в ЛПУ МО находятся на среднем уровне по сравнению с показателями КМП при других видах медицинской помощи. В подавляющем большинстве случаев ОИМ (79,3%) и оперативных пособий (76,2%) зарегистрированы врачебные ошибки различной степени тяжести. Случаи ненадлежащего КМП с негативным влиянием врачебных ошибок на состояние пациентов, перенесших ОИМ и АКШ, составили 24,3 и 19,2%, из них 5,3 и 1,3% случаев с социально значимыми следствиями врачебных ошибок. В 78,3 и 23,8% случаев было отмечено неоптимальное использование ресурсов медицинских учреждений, в 19,3 и 12,4% — допущены ошибки, затруднившие экспертную оценку ведения больных, перенесших ОИМ и кардиохирургические операции.

В ЛПУ МО имеются различия в показателях КМП у больных ИБС с ХСН, частоте встречаемости врачебных ошибок и их негативных последствий (от 1,5 до 11,3%). Системных врачебных ошибок, одинаковых для всех ЛПУ, не отмечено, в каждом ЛПУ регистрировались свои типичные ошибки. Во всех ЛПУ показатели КМП у больных ИБС с ХСН при АКШ лучше, чем при ОИМ (от 19,7 до 22,1%), особенно при сравнении групп больных, прошедших и не прошедших восстановительное лечение в ЦВКС «Архангельское» (19,7 и 47,5% соответственно).

### Заключение

Проведение комплекса медицинской реабилитации больным ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью, перенесшим острый инфаркт миокарда и операции реваскуляризации миокарда с использованием в программах реабилитации медикаментозных и немедикаментозных методов лечения на базе санаторно-курортной организации, позволяет существенно повысить уровень лечебно-диагностической помощи и улучшить качество жизни этой сложной категории пациентов.

### Дополнительная информация

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

#### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Вклад авторов

**В. А. Косов** — разработка концепции и протокола исследования, ведение пациентов, анализ данных, написание статьи; **Н. П. Требина** — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи; **Н. В. Свист** — анализ данных, разработка программ реабилитации с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов лечения; **А. И. Павлов** — анализ данных, дизайн исследования; **Д. В. Сливинский** — ведение больных, анализ данных; **А. В. Шакула** — анализ данных, редактирование рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

#### Author contribution

**V. A. Kosov** — concept development and research protocol, patient management, data analysis, writing an article; **N. P. Trebina** — research design, data analysis,

writing an article; **N. V. Svist** — data analysis, development of rehabilitation programs using drug and non-drug treatment methods; **A. I. Pavlov** — data analysis, research design; **D. V. Slivinsky** — patient management, data analysis; **A. V. Shakula** — data analysis; manuscript

editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Список литературы / References

1. Дмитриев В.И., Соломонов А.Д., Балыгин М.М. Изучение множественных причин смерти — важный шаг к пониманию современного состояния смертности населения // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2006. № 2. С. 17–22. [Dmitriev VI, Solomonov AD, Balygin MM. The study of multiple causes of death is an important step towards understanding the current state of mortality of the population. *Healthcare of the Russian Federation*. 2006; (2):17–22. (In Russ).]
2. Баранов А.А. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 928 с. [Baranov AA. Clinical recommendations. Standards of patient management. Moscow: GEOTAR- Media; 2006. 928 p. (In Russ).]
3. Косов В.А., Замотаев Ю.Н., Подшибякин С.Е., и др. Реабилитация больных в санатории после кардиохирургических операций: достижения и перспективы. Москва: Пресс, 2001. 212 с. [Kosov VA, Zamotaev YN, Podshibyakin SE, et al. Rehabilitation of patients in a sanatorium after cardiac surgery: achievements and prospects. Moscow: Press; 2001. 212 p. (In Russ).]
4. Косов В.А. Анализ летальности в Клинической больнице №1 ГУП «Медицинский центр» за 2005 и 2006 гг. Сборник научных работ. Москва: Медпрактика, 2008. С. 147–149. [Kosov VA. Lethality analysis in Clinical Hospital No. 1 of SUE "Medical Center" for 2005 and 2006. Collection of scientific papers. Moscow: Medpraktika; 2008. P. 147–149. (In Russ).]
5. Коллегиальный анализ качества медицинской помощи на основании материалов патологоанатомических вскрытий // *Заместитель главного врача*. 2006. № 4. С. 115–121. [Collegial analysis of the quality of medical care based on the materials of pathoanatomic autopsies. *Deputy Chief Physician*. 2006; (4):115–121. (In Russ).]
6. Новоселов В.П., Канунникова Л.В. Комплексная оценка ненадлежащего оказания медицинской помощи // *Проблемы экспертизы в медицине*. 2005. Т. 5, № 4. С. 4–9. [Novoselov VP, Kanunnikova LV. Complex assessment of improper medical care. *Problems of Expertise in Medicine*. 2005;5(4):4–9. (In Russ).]
7. Агеев Ф.Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // *Сердечная недостаточность*. 2004. Т. 5, № 1. С. 4–7. [Ageev FT. Patients with chronic heart failure in Russian outpatient practice: features of the contingent, diagnosis and treatment (based on the materials of the EPOCH-O-CHF study). *Heart Failure*. 2004; 5(1):4–7. (In Russ).]
8. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // *Сердечная недостаточность*. 2002. Т. 3, № 1. С. 7–11. [Belenkov YN, Mareev VY. Cardiovascular continuum. *Heart Failure*. 2002;3(1):7–11. (In Russ).]
9. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. Современные тенденции и перспективы развития коронарной хирургии // *Анналы хирургии*. 1999. № 4. С. 31–45. [Bokeria LA, Berishvili II, Sigaev IY. Modern trends and prospects of development of coronary surgery. *Annals of Surgery*. 1999; (4):31–45. (In Russ).]

## Информация об авторах

**Шакула Александр Васильевич**, д.м.н., профессор, с.н.с. [Aleksander V. Shakula, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Research Associate]; адрес: Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; [address: 32 New Arbat st., 121099, Moscow, Russia]; e-mail: shakula-av@mail.ru; eLibrary SPIN: 1741-9569  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9952-9630>

**Косов Валерий Алексеевич**, д.м.н., доцент [Valeriy A. Kosov, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: kva250948@gmail.com  
**Требина Наталья Петровна**, к.м.н. [Natalia P. Trebina, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: trebinanp@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6270-9766>

**Свист Наталья Витальевна** [Natalia V. Svist]; e-mail: natasv311@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4918-2127>

**Павлов Александр Игоревич**, д.м.н., доцент [Alexandr I. Pavlov, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor]; e-mail: doctor-pavlov@mail.ru; eLibrary SPIN: 5966-7080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>

**Сливинский Дмитрий Васильевич**, к.м.н., доцент [Dmitry V. Slivinsky, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor]; e-mail: slivinsky.mitya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0473-0994>

<https://doi.org/10.36425/rehab70730>

## Информационные технологии в управлении госпитализацией в федеральной медицинской организации

Н.С. Николаев<sup>1,2</sup>, В.Э. Андреева<sup>1</sup>, Е.В. Преображенская<sup>1</sup>, О.А. Васильева<sup>1</sup>, А.Н. Тарасов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чебоксары, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Российская Федерация

Статья представляет опыт организации процесса управления плановой госпитализацией в Федеральном центре травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары) с помощью информационных технологий. Освещены вопросы автоматизации процессов планирования, мониторинга госпитализации, информационного обеспечения персонала приемного отделения. Данный подход позволил осуществить оперативное управление процессом госпитализации, сократить долю пациентов с ожиданием в приемном отделении более 3 ч, повысить качество планирования госпитализации и управления потоком поступающих пациентов.

**Ключевые слова:** информатизация здравоохранения; плановая госпитализация; управление госпитализацией; модуль МИС «Медialog».

**Для цитирования:** Николаев Н.С., Андреева В.Э., Преображенская Е.В., Васильева О.А., Тарасов А.Н. Информационные технологии в управлении госпитализацией в федеральной медицинской организации. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(3):329–336. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab70730>

**Поступила:** 17.05.2021 **Принята:** 15.08.2021 **Опубликована:** 14.09.2021

## Information Technology in Hospitalization Management in a Federal Medical Organization

N.S. Nikolaev<sup>1,2</sup>, V.E. Andreeva<sup>1</sup>, E.V. Preobrazhenskaya<sup>1</sup>, O.A. Vasilieva<sup>1</sup>, A.N. Tarasov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Organization "Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty" (Cheboksary), Cheboksary, Russian Federation

<sup>2</sup> Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

The article presents the experience of organizing the management process of planned hospitalization at the Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary). Automation of the process of hospital admission planning, including monitoring of hospital admissions failures and the length of patient stay in the Hospital admission, organization of information support for the staff of the Center's admission department based on the developed MIS "Medialog" module, related to patient registration and registration of documents specific to the federal medical center in the Hospital admission, allowed for ongoing monitoring of hospitalization, reducing the proportion of patients waiting in the emergency department for more than 3 hours, improving the quality of patient flow planning and management.

**Keywords:** informatization of health care; planned hospitalization; hospitalization management; module MIS "Medialog".

**For citation:** Nikolaev NS, Andreeva VE, Preobrazhenskaya EV, Vasilieva OA, Tarasov AN. Information Technology in Hospitalization Management in a Federal Medical Organization. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(3):329–336. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab70730>

**Received:** 17.05.2021 **Accepted:** 15.08.2021 **Published:** 14.09.2021

## Список сокращений

ИАС — информационно-аналитическая система

МИС — медицинская информационная система

ОМО — организационно-методический отдел

ПО — приемное отделение

## Введение

Одним из важных этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, определяющих в дальнейшем ее доступность и качество, является управление процессом госпитализации пациентов. Эффективное планирование госпитализации необходимо для реализации объемов государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, рационального использования материальных ресурсов.

От того, как будет организован этот процесс, во многом зависят качество оказанной медицинской помощи и удовлетворенность пациента, а также соблюдение прав граждан на получение медицинской помощи [1].

В условиях цифровизации здравоохранения значимым инструментом менеджмента госпитализации является ее комплексное информационное обеспечение. Информационная поддержка ориентирована на интенсификацию процесса госпитализации, сокращение времени работы с документами, ожидания и приема пациента, уменьшение дублирования исследований [2–5], экономию финансовых расходов [6].

**Цель работы** — продемонстрировать комплексный подход, функциональные возможности и эффективность используемых информационных технологий в организации процесса госпитализации пациентов в федеральной медицинской организации.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2007. Соответствие значений выборки нормальному распределению в MS Excel подтверждали графическим методом, что позволило отразить результаты в виде средней арифметической ( $M$ ) и стандартной ошибки ( $m$ ). Для оценки статистической значимости различий средних значений

в группах использовали  $t$ -критерий Стьюдента, тест Фишера,  $\chi^2$ . Для доверительного интервала 95% разницу считали значимой при  $p < 0,05$ .

## Технология организации процесса госпитализации пациентов в федеральной медицинской организации

ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), далее Центр, — медицинская организация федерального уровня, оказывающая плановую специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь населению по профилю «Травматология и ортопедия». Учреждение имеет в своей структуре консультативную поликлинику на 150 посещений в смену, коечный фонд мощностью 150 коек для взрослых и 15 — для детей, 6 операционных залов, отделение анестезиологии и реанимации на 17 коек, диагностические отделения и отделение медицинской реабилитации. В Центре получают лечение жители более 70 регионов России; ежегодные объемы лечебно-консультативной помощи составляют около 44 тыс. амбулаторных посещений, 8,8 тыс. госпитализаций, 8,4 тыс. высокотехнологичных операций на суставах конечностей и позвоночнике. Операционная активность врачей составляет свыше 400 операций в год, хирургическая активность — до 99%. Хирургическое лечение проводится с использованием реконструктивно-пластических, мини-инвазивных операционных методик, аддитивных технологий, компьютерного и навигационного оборудования, при этом около 65% составляют уникальные операции и операции повышенной сложности.

Для оптимизации процесса госпитализации проведена оценка ключевых показателей, определяющих его эффективность: время пребывания пациента в приемном отделении (ПО); доля необоснованных госпитализаций; средняя длительность пребывания пациента в стационаре без проведения оперативного вмешательства; доля операций, выполненных в день поступления в стационар; ежегодные объемы оперативной помощи; удовлетворенность пациентов оказанной медицинской помощью. Изучены возникающие при госпитализации проблемы: неявка пациента в указанную дату; явка без результатов необходимых обследований и дообследование в ПО; отказы в госпитализации ввиду выявленных противопоказаний; длительные сроки пребывания пациента в ПО [7].

Поскольку до 10% пациентов не являлись на госпитализацию в назначенную дату ввиду низкой личной ответственности либо по другим причинам, для решения данной проблемы в медицинской информационной системе (МИС) Центра был разработан дополнительный функционал, необходимый для автоматизации всех аспектов, влияющих на процесс госпитализации: автоматическое формирование медицинских документов в ПО; мониторинг времени пребывания пациента в ПО; мониторинг итогов госпитализации (процент отказов, причины отказов, доля задержек, причины задержек, причины неявок и пр.) [7].

Планирование госпитализации в соответствии с утвержденными объемами оказания высокотехнологичной медицинской помощи осуществляется организационно-методическим отделом (ОМО).

Документы пациентов поступают через федеральную специализированную информационно-аналитическую систему (ИАС) «Система мониторинга реализации государственного задания по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета» (ИАС Минздрава России), из медицинских организаций либо непосредственно от пациентов.

МИС Центра, интегрированная с ИАС Минздрава России, обеспечивает автоматическую загрузку и визуализацию на рабочих местах вовлеченных специалистов информации о поступивших на рассмотрение документах пациента. Цепочка рассмотрения прослеживается от врача-методиста ОМО до членов врачебной комиссии с комплексной оценкой состояния здоровья пациента, определением наличия показаний к оперативному лечению и необходимости дообследования. Все заключения членов комиссии фиксируются в электронной медицинской карте пациента.

Итогом рассмотрения документов могут быть включение в лист ожидания на госпитализацию, направление пациента на дообследование, отказ от оказания медицинской помощи. В результате формируется лист ожидания на госпитализацию, на основе которого осуществляются планирование и координация госпитализации [7].

Мониторинг и контроль статуса рассмотрения документов и сроков принятия решения осуществляется в МИС в автоматическом режиме.

В режиме электронного документооборота в системе ИАС Минздрава России поддерживается связь с региональными органами управления здравоохранением, направляются решения о возмож-

ности госпитализации пациентов и анализируются причины отказов с внесением предложений о повышении качества подготовки пациентов к лечению в Центре в адрес органов управления здравоохранением в регионах.

МИС интегрирована с разработанной нами программой «Госпитализация», с помощью которой формируется очередность и ведется ежедневный учет поступающих в Центр пациентов. Ежедневный план госпитализации учитывает дату поступления документов, код диагноза, профиль и вид операции, плановую мощность операционных и оптимальный порядок чередования операций, фактическое наличие врачей в отделениях (с учетом очередных отпусков и командировок). В программе отслеживаются необходимые характеристики пациента (индекс массы тела, сопутствующие заболевания и степень операционного риска), все места его пребывания в Центре с результатами (переносы дат госпитализации и их причины и др.). Данные о пациенте и графике госпитализации доступны всем участникам лечебно-диагностического процесса.

Программа предусматривает возможность формирования запросов: списки пациентов с отложенной госпитализацией; списки тех, кому в госпитализации отказано, а также подлежащих первоочередной госпитализации (ревизионные вмешательства, выраженный болевой синдром с ограничением двигательных функций, сложные семейные обстоятельства, наличие различных медико-социальных льгот). При появлении «окон» (освобождении мест) в плане госпитализации сотрудники ОМО приглашают из этого списка пациентов, готовых приехать в кратчайший срок.

Разработан сценарий автоматической рассылки SMS-оповещения пациентов о решении комиссии по итогам рассмотрения документов. Рассылка осуществляется посредством программной коммуникационной платформы, интегрированной с МИС. Для случаев, когда пациент имеет несколько номеров телефонов и отсутствует уведомление о доставке отправленного сообщения «звонок не принят», предусмотрены различные варианты последовательности и периодичности повторной отправки SMS-оповещений на имеющиеся номера абонента.

После назначения даты госпитализации пациент получает автоматическое SMS-сообщение примерного содержания: «Предварительная дата Вашей госпитализации в ФГБУ ФЦТОЭ 02 июля 2019 года

в 11:30:00, подробнее <http://www.orthoscheb.com/patients/perechen-neobkholdimikh-issledovaniy-na-gospitalizatsiyu/>» (ссылка на страницу сайта «Перечень необходимых исследований на госпитализацию») [7].

В целях сокращения случаев неявки на госпитализацию реализована система предварительного обзвона пациентов. За 10 дней до планируемой даты госпитализации сотрудники ОМО по телефону напоминают пациентам о дате госпитализации, необходимости предоставления результатов дополнительных исследований по показаниям или по возрасту и получают от пациента подтверждение прибытия. По окончании беседы пациент прослушивает голосовое сообщение о возможных противопоказаниях к госпитализации и порядке подготовки к операции.

Врачебная комиссия заочно рассматривает предоставленные пациентом за 10–14 дней до прибытия актуальные результаты исследований. Заключение о возможности госпитализации пациент получает по использованному им каналу связи (уведомление через органы управления здравоохранением, через компанию «Почта России» или по электронной почте, через личный кабинет пациента на сайте Госуслуг). В некоторых случаях (пожилой возраст, тяжелые сопутствующие заболевания, наличие факторов риска, необходимость дообследования в условиях Центра) пациенты приглашаются в поликлинику на врачебный осмотр накануне госпитализации. Врач-терапевт подтверждает допуск либо оформляет отказ в госпитализации с рекомендациями по дальнейшему обследованию и лечению пациента.

С целью обеспечения непрерывности и упорядоченности процесса и создания равномерной нагрузки на персонал время прибытия в ПО назначается индивидуально каждому пациенту. При этом учитывается специфика предстоящей операции. Самыми первыми приглашаются пациенты, операции которым запланировано провести в день поступления (артроскопии, малые реконструктивные операции, мини-инвазивные вмешательства на позвоночнике), затем — пациенты, прибывающие на эндопротезирование тазобедренного сустава и другие операции, после чего (по мере снижения загруженности рентгенкабинета) — пациенты, которым будет проведено эндопротезирование коленного сустава.

При поступлении в ПО пациент пользуется услугой электронной очереди в инфомате, интегри-

рованном с МИС. Пациенты, которым проведение операции запланировано в день поступления, в приоритетном порядке приглашаются в регистратуру ПО и затем в смотровую.

В ПО регистрируются персональные данные пациента, результаты антропометрии, клинического осмотра. МИС автоматически выстраивает оптимальный маршрут движения пациента в пределах структурных подразделений, пациенту выдается маршрутный лист для прохождения дообследования в консультативной поликлинике Центра. Для врачей ПО в МИС формируются сведения о завершении обследований пациентом, после чего его повторно приглашают на врачебный осмотр с результатами исследований. На этом этапе в первоочередном порядке также приглашаются на осмотр пациенты, подлежащие хирургическому вмешательству в день поступления. Заполнение полей всех экранных форм формализовано в МИС путем использования разработанных шаблонов, адаптированных к особенностям травматолого-ортопедического профиля. Встроена система автоматического вычисления индекса массы тела, оценки рисков основных послеоперационных осложнений (тромбоэмболия легочной артерии), оценки функции суставов. Предусмотрено автоматическое формирование стандартных утвержденных медицинских документов [7].

Для контроля времени пребывания пациентов в ПО в МИС реализован автоматизированный мониторинг движения пациентов. На компьютерные мониторы рабочих столов сотрудников ПО выведен автоматически актуализирующийся каждые 3 мин отчет «Время пребывания пациента в ПО до госпитализации» с пофамильным списком пациентов, находящихся на осмотре в ПО, и указанием времени пребывания в ПО каждого. Для наглядности, в зависимости от времени пребывания в отделении, ячейки с фамилией пациента окрашены в соответствующий цвет: красный — более 3 ч, желтый — 1,5–3,0 ч [7].

На уровне ПО поток поступающих на госпитализацию пациентов распределяется в структурные подразделения в зависимости от числа свободных мест коечного фонда, количества врачей в отделении.

Активное применение информационных технологий в планировании и мониторинге процесса госпитализации позволило автоматизировать сбор и анализ данных для принятия управленческих решений: информационные письма в органы

управления здравоохранением регионов; активный обзвон пациентов за 10 дней до госпитализации по разработанному алгоритму разговора с уточнением данных, послуживших наиболее частой причиной отказов в госпитализации; предварительный осмотр в консультативной поликлинике Центра накануне госпитализации [7].

Данные меры наряду с уведомлением и осведомленностью пациентов в вопросах обследования и подготовки перед госпитализацией, а также соблюдение всех требований для госпитализации пока не позволили сократить количество отказов в госпитализации: случаи неявки пациента на госпитализацию сохраняются в пределах 5,7–6,4% от числа записанных на госпитализацию [7].

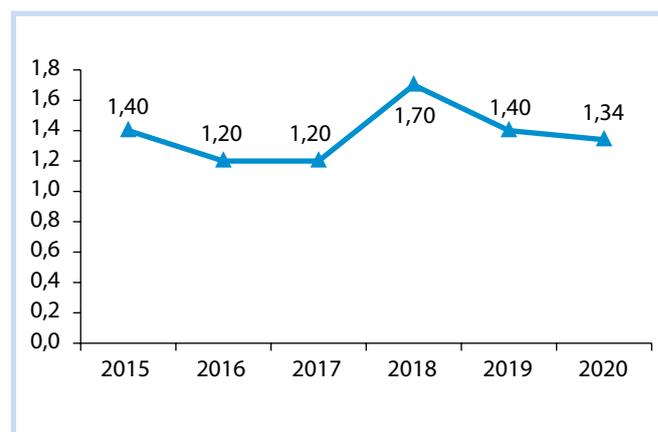
Эффективность управления госпитализацией наглядно иллюстрируют автоматически рассчитанные статистические показатели (индикаторы). Однако, следует иметь в виду, что выявленные нами в период 2015–2019 гг. положительные тенденции по многим показателям имели отрицательную динамику в 2020 г. Данный факт связан с тем, что во время пандемии COVID-19 Центр в течение 3 мес работал по инфекционному профилю, операции не проводились, и при возвращении к профильной деятельности в целях соблюдения санитарно-противоэпидемического режима мы частично ограничили деятельность лечебно-диагностических служб. Нередко бессимптомное течение COVID-19 выявляли у госпитализированных больных, что также негативно повлияло на ряд показателей деятельности стационара. В свете сказанного мы демонстрируем показатели за 2020 г., но сравниваем и оцениваем динамику значений с 2015 по 2019 гг.

Автоматизированный мониторинг основных мест контакта с персоналом, где может задержаться пациент, привел к сокращению среднего времени пребывания в ПО на 15% — с 3 ч 15 мин до 2 ч 42 мин ( $p < 0,001$ ). Процент пациентов, находящихся более 3 ч в ПО, к 2019 г. снизился с 5,2 до 3,7% ( $p_{\chi^2} < 0,001$ ) по отношению к 2015 г. (мониторинг введен в 2012 г.) [7].

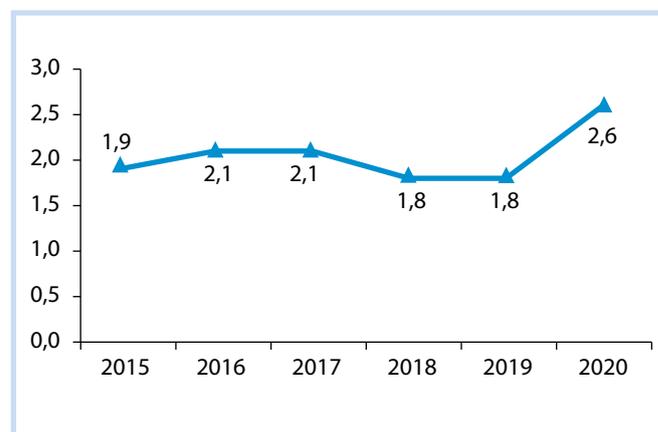
На уровне 1,4% стабилизирована доля необоснованных госпитализаций (пациенты, выписанные без проведения оперативного вмешательства),  $p_{\chi^2} = 0,003$  (рис. 1).

При этом средняя длительность пребывания данной категории пациентов (госпитализация без проведения оперативного вмешательства) уменьшилась в 2019 г. по отношению к 2015 г. на 0,1 дня (рис. 2).

**Рис. 1.** Доля необоснованных госпитализаций пациентов в 2015–2020 гг., % от всех госпитализаций



**Рис. 2.** Средняя длительность пребывания в стационаре пациентов, выписанных без оказания медицинской помощи, 2015–2020 гг., дней

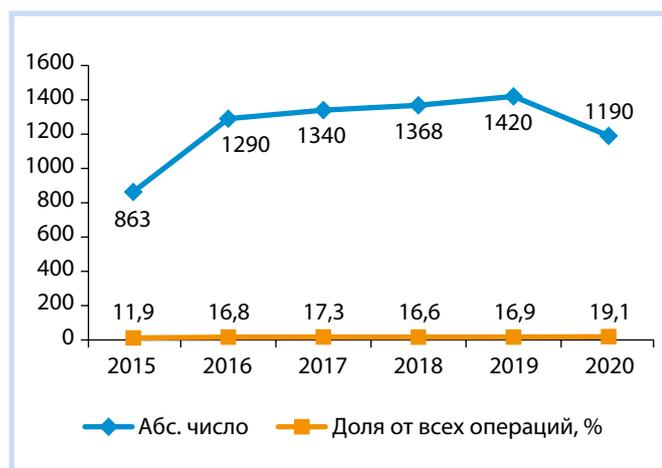


Предоперационное обследование пациентов до госпитализации, сокращение сроков пребывания в ПО привело к увеличению до 17% доли операций, выполненных в день поступления,  $p_{\chi^2} < 0,001$  (рис. 3) и сокращению на 8,6% длительности предоперационного периода (рис. 4).

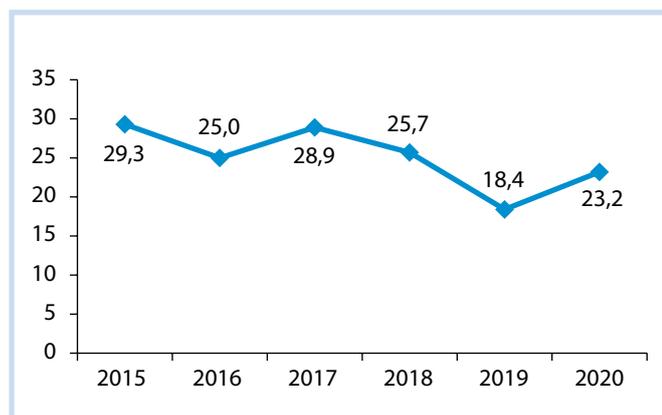
В результате улучшения организации работы ОМО и ПО, планирования и мониторинга процесса госпитализации в ПО с помощью информационных технологий значительно увеличились объемы оказания медицинской помощи — на 15,3% относительно 2015 г. (табл. 1), при этом численность оперирующих врачей, по данным отдела кадров, увеличилась лишь на 3 человека (с 18 до 21).

Результаты анкетирования пациентов ( $n=5004$ ) показали, что часть пациентов находилась в ПО более 3 часов [8]. На основе анализа ситуации выяв-

**Рис. 3.** Число операций, выполненных в день поступления, 2015–2020 гг.



**Рис. 4.** Доля пациентов, пребывающих в приемном отделении более 3 часов, %



лены основные причины задержки, проведен ряд мероприятий по их минимизации. Автоматизирован мониторинг маршрутизации пациентов в ПО; информирование о необходимых методах обследования, в том числе с помощью МИС, с указанием точного времени прибытия в ПО; проведена оптимизация потоков пациентов и режима работы консультирующих специалистов и др.

В динамике за период с 2015 по 2019 г. доля пациентов со сроками пребывания в ПО более 3 часов имела тенденцию к снижению, составив в 2019 г. 18,4%,  $p_{\chi^2} < 0,001$  (см. рис. 4).

Проведенный оперативный мониторинг позволил выявить основные места задержки пациента при поступлении на госпитализацию: оформление документов, ожидание обследований (рентгенография, лабораторные и функциональные исследования), ожидание консультации специалистов. В итоге на основании анализа мониторинга приняты такие управленческие решения, как открытие дополнительной смотровой в ПО, четкая маршрутизация пациентов с первоочередным обследованием в диагностических кабинетах пациентов из ПО, введение дополнительной ставки регистратора с функцией кассира и др.

Информационная поддержка процесса госпитализации до прибытия пациента, дополнительное информирование о требованиях к госпитализации в период с 2015 по 2019 г. позволили снизить долю отказов в госпитализации с 18,9 до 10% в год и с 7,1 до 4,3% в день (табл. 2).

**Таблица 1.** Количество выполненных операций за 2015–2020 гг.

Год	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Выполнено операций, всего	7278	7710	7734	8263	8392	6217

**Таблица 2.** Количество пациентов, получивших отказы в госпитализации, 2015–2020 гг.

Год	Осмотрено всего, чел.	Отказано в госпитализации		
		Абс. число, чел.	Удельный вес, %	
			В год	В день
2015	9430	1778	18,9	7,1
2016	9172	1979	21,6	8,0
2017	10 115	2136	21,4	8,6
2018	11 156	2557	22,9	10,3
2019	10 091	1195	11,6	4,8
2020	8273	824	10,0	4,3

## Заключение

Результаты нашего анализа продемонстрировали комплексный подход, функциональные возможности и эффективность используемых информационных технологий в организации процесса госпитализации пациентов в федеральной медицинской организации.

Информационная поддержка процесса госпитализации в ФГБУ ФЦТОЭ Минздрава России (г. Чебоксары), широкое использование функциональных возможностей информационных ресурсов в режиме онлайн эффективно обеспечивают потребности в организации процесса госпитализации пациентов в клинике травматолого-ортопедического профиля, дают возможность измерять и анализировать показатели процесса, одновременно предоставляя возможности к их улучшению.

В целом система прямо или косвенно способствует улучшению большинства клинических и финансово-экономических показателей деятельности учреждения, дает возможность повысить эффективность лечебно-диагностических мероприятий, мониторировать и оперативно управлять такими аспектами работы, как объемы медицинской помощи, качество медицинской помощи, удовлетворенность пациентов качеством оказания медицинской помощи, финансовые вопросы.

Цифровизация процесса управления госпитализацией позволяет улучшить организацию работы, контроль и управление потоком пациентов травматолого-ортопедического стационара, что достигается за счет снижения необоснованных госпитализаций, сокращения сроков пребывания в приемном отделении, увеличения среднего количества операций в день поступления.

## Дополнительная информация Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## Список литературы / References

1. Кадыкова А.В., Ларченко Е.В. Автоматизация процесса отбора пациентов на госпитализацию для оказания высокотехнологичной медпомощи // *Вестник Росздравнадзора*. 2018. № 3. С. 38–45. [Kadykova AV, Larchenko EV. Automation of the process of selecting patients for hospitalization for providing high-tech medical care. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;(3):38–45. (In Russ).]

## Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Вклад авторов

**Николаев Н. С.** — идея исследования, редактирование рукописи, утверждение; **Андреева В. Э.** — разработка цели, методов исследования, написание рукописи; **Преображенская Е. В.** — дизайн исследования, оценка достоверности данных, графическое представление; **Васильева О. А.** — сбор материала, статистическая обработка данных; **Тарасов А. Н.** — сбор материала, интерпретация данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## Author contribution

**Nikolaev N. S.** — research idea, manuscript editing, approval; **Andreeva V. E.** — development of the goal, research methods, writing a manuscript; **Preobrazhenskaya E. V.** — study design, data validation, graphical presentation; **Vasilieva O. A.** — collection of material, statistical data processing; **Tarasov A. N.** — collection of material, interpretation of data. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

2. Карпов О.Э. Медицинская информационная система — основная платформа автоматизации бизнес-процессов многопрофильного лечебного учреждения // Автоматизация процессов, цифровые и информационные технологии в управлении и клинической практике лечебного учреждения: научные труды. Сборник научных трудов под ред. О.Э. Карпова. Москва: Деловой экспресс, 2016. С. 12–25. [Karpov OE. Medical

- information system — the main platform for automating business processes of a multidisciplinary medical institution. In: Process automation, digital and information technologies in management and clinical practice of a medical institution: scientific papers. Collection of scientific papers edited by O.E. Karpov. Moscow: Delovoy Express; 2016. P. 12–25. (In Russ).]
3. Карпов О.Э., Дьяченко П.С. Создание информационной системы федерального медицинского центра // Автоматизация процессов, цифровые и информационные технологии в управлении и клинической практике лечебного учреждения: научные труды. Сборник научных трудов под ред. О.Э. Карпова. Москва: Деловой экспресс, 2016. С. 26–47. [Karpov OE, Dyachenko PS. Creation of the information system of the federal medical center. In: Process automation, digital and information technologies in management and clinical practice of a medical institution: scientific papers. Collection of scientific papers edited by O.E. Karpov. Moscow: Delovoy Express; 2016. P. 26–47. (In Russ).]
  4. Клейменова Е.Б., Пающик С.А., Яшина Л.П., и др. Контроль выполнения требований по профилактике внутрибольничных осложнений с помощью медицинской информационной системы // *Врач и информационные технологии*. 2017. № 4. С. 124–131. [Kleimenova EB, Paschik SA, Yashina LP, et al. Monitoring of compliance with the requirements for the prevention of nosocomial complications with the help of a medical information system. *Doctor and Information Technologies*. 2017;(4):124–131. (In Russ).]
  5. Пухальский А.Н. Организационные и экономические принципы и подходы к развитию сферы высокотехнологичных медицинских услуг в Российской Федерации: Дис.... докт. эконом. наук. Москва, 2015. 261 с. [Pukhalsky AN. Organizational and economic principles and approaches to the development of high-tech medical services in the Russian Federation [dissertation]. Moscow; 2015. 261 p. (In Russ).]
  6. Heekin AM, Kontor J, Sax HC, et al. Choosing wisely clinical decision support adherence and associated inpatient outcomes. *Am J Manag Care*. 2018;24(8):361–366.
  7. Андреева В.Э. Обоснование модели комплексного информационного обеспечения оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам травматолого-ортопедического профиля: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2019. 283 с. [Andreeva VE. Substantiation of the model of integrated information support for the provision of high-tech medical care to patients with traumatological and orthopedic profile [dissertation]. Moscow; 2019. 283 p. (In Russ).]
  8. Андреева В.Э., Преображенская Е.В., Белова Н.В., Черкасова И.В. Оценка удовлетворенности пациентов стационара медицинской помощью как инструмент повышения качества работы клиники // *Медицина*. 2018. № 2. С. 117–130. [Andreeva VE, Preobrazhenskaya EV, Belova NV, Cherkasova IV. Assessment of hospital patients' satisfaction with medical care as a tool for improving the quality of clinic work. *Medicine*. 2018;(2):117–130. (In Russ).] doi:10.29234/2308-9113-2018-6-2-117-130

## Информация об авторах

**Николаев Николай Станиславович**, д.м.н., профессор [Nikolay S. Nikolaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: nikolaevns@mail.ru; eLibrary SPIN: 8723-9840

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>

**Андреева Вера Эдуардовна**, к.м.н. [Vera E. Andreeva, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: vbarieva@mail.ru; eLibrary SPIN: 5783-6429

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-3481>

**Преображенская Елена Васильевна** [Elena V. Preobrazhenskaya]; адрес: Россия, 428020, Чебоксары,

ул. Ф. Гладкова, д. 33 [address: 33 F. Gladkova street, Cheboksary, Russia, 428020]; e-mail: alenka\_22@bk.ru; eLibrary SPIN: 1525-3912

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3556-145X>

**Васильева Ольга Александровна** [Olga A. Vasilieva]; e-mail: ovasilieva@orthoscheb.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-6662>

**Тарасов Алексей Николаевич** [Aleksey N. Tarasov]; e-mail: zav\_priem\_otd@orthoscheb.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-7426>