

На правах рукописи

НОВИКОВА ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

**НЕЙРОТРЕНИНГ МЕТОДОМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ
СВЯЗИ У БОЛЬНЫХ С РАННЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ
МИКРОАНГИОПАТИЕЙ**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Научный центр неврологии»**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Добрынина Лариса Анатольевна

Официальные оппоненты:

Захаров Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Прокопенко Семен Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в «_:» часов на заседании диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Церебральная микроангиопатия (ЦМА), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является распространенным цереброваскулярным заболеванием, вносящим серьезный вклад в инвалидизацию, смертность и снижение качества жизни населения (Парфенов В.А., 2017; Azarpazhooh M. R. et al., 2018; Smith E.E., Beaudin A.E., 2018). Особую актуальность в снижении нагрузки заболеванием имеет изучение инициирующих ее развитие механизмов и разработка на этой основе методов профилактики.

В последние годы обозначена актуальность изучения роли психосоциальных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (Neylon A. et al., 2013; Greaney J.L. et al., 2020). Доказано, что эмоциональная регуляция опосредует связь между хроническим стрессом и сердечно-сосудистым риском (Roy R. et al., 2018).

Проведенное в ФГБНУ «Научный центр неврологии» исследование по уточнению сосудистых факторов риска, клинических и нейровизуализационных признаков у лиц трудоспособного возраста установило, что у пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией (АГ) выявляются субклиническая депрессия, тревога и отклонения в запоминании, функционально связанные с микроструктурными изменениями в лимбической системе и ведущим МРТ-признаком ЦМА – гиперинтенсивностью белого вещества (ГИБВ) (Добрынина Л.А. и др., 2016; Гнедовская Е.В., 2021). Это позволило авторам предположить значение в развитии ранней АГ и психоэмоциональной дисфункции общих, признанных для обоих состояний механизмов – стресс-индуцированных процессов (Добрынина Л.А. и др., 2016). Позже, на этой же группе пациентов, данное предположение было подтверждено одновременной связью показателей крови, ассоциированных с хроническим стрессом, с выраженностью сосудистых факторов риска и циркулирующими маркерами повреждения и ремоделирования сосудистой стенки (Добрынина Л.А. и др., 2018). Кроме того, проведенное нами пилотное исследование установило связь отклонений в эмоциональном интеллекте в виде снижения способности к пониманию и анализу эмоций с повреждением белого вещества головного мозга (Dobrushina O.R. et al., 2020).

Классические представления о развитии заболевания при участии дистресса тесно связаны с нарушением эмоционального и нейрокогнитивного процессинга и их взаимодействия на уровне регуляторных нейросетей (Kleckner I.R. et al., 2017). Исследование A. Schaefer и соавторов (2014) у больных с ранней ЦМА установило снижение связности узлов фронто-париетальной исполнительной сети (Schaefer A. et al., 2014).

Установленная при ранней ЦМА связь психоэмоциональной и когнитивной дисфункции

с факторами стресс-индукции и структурно-функциональной перестройкой мозга обосновывает возможность использования методов функциональной нейрокоррекции. С учетом установленных нарушений сетевой связности, наиболее перспективными могут быть методы биологической обратной связи (БОС) по электроэнцефалограмме (ЭЭГ)– БОС-нейротренинг. Ранее у пациентов на ранней стадии хронических сосудистых заболеваний головного мозга, не дифференцируемых по сосудистым изменениям в мозге, а только по связи с АГ и атеросклерозом, свою эффективность в коррекции психоэмоциональных изменений показал нейротренинг по альфа-ритму (Гендугова А.М., 2008).

Исследований по БОС-нейротренингу, направленных на коррекцию психоэмоциональной и когнитивной дисфункции при ранней ЦМА, не проводилось. В нашем исследовании использовалось два вида БОС-терапии – классический нейротренинг по альфа-частотам, показавший свою эффективность у пациентов с высоким уровнем тревоги и снижением памяти (Patil A.U., 2023; Benatti V. et al. 2023) и, являющийся новым, БОС-нейротренинг по инфранизким волнам, хорошо зарекомендовавший себя у пациентов с депрессией (Grin Yatsenko V.A. et al., 2018) и синдромом дефицита внимания (Bekker M. et al., 2021). Применение нейротренинга по инфранизким частотам обосновывается тем, что инфранизкие волны отражают активность регулирующих функциональных сетей головного мозга (Kleckner I.R. et al., 2017; Dash M.B., 2019) и связаны с консолидацией памяти во время сна (Schneider H., Riederle J., Seuss S., 2021).

Цель исследования:

сопоставить эффективность нейротренинга с использованием метода биологической обратной связи по альфа- и инфранизким частотам у больных с ранней церебральной микроангиопатией.

Задачи исследования:

1. Оценить факторы сосудистого риска, неврологический, психоэмоциональный и когнитивный профиль и их взаимосвязи у больных с ранней церебральной микроангиопатией.
2. Проанализировать и сравнить эффективность нейротренинга методом биологической обратной связи по альфа- и инфранизким частотам (волнам) ЭЭГ в коррекции психоэмоциональных изменений и когнитивной дисфункции у больных с ранней церебральной микроангиопатией.
3. Уточнить паттерны ритмов по количественной ЭЭГ, имеющие предиктивное значение для эффективного нейротренинга методом биологической обратной связи.
4. Разработать критерии отбора больных для нейротренинга методом биологической обратной связи по альфа- и инфранизким частотам.

Научная новизна

1. Впервые проведено плацебо-контролируемое исследование лечения психоэмоциональных и когнитивных изменений у пациентов с ранней ЦМА методом неинвазивной нейромодуляции – БОС-нейротренингом по альфа- и инфранизким частотам ЭЭГ с оценкой эффективности общепризнанными клиническими тестами ранней и отсроченной нейропластичности, изменения структуры ЭЭГ-ритмов.
2. Впервые установлено, что нейротренинг по инфранизким частотам эффективно влияет на широкий спектр отклонений в когнитивной и психоэмоциональной сферах у пациентов с ранней ЦМА, что сопряжено с нарастанием мощности альфа-ритма в затылочных отделах мозга.
3. Впервые установлено, что альфа-тренинг значительно улучшает показатели ситуативной и личностной тревожности, тревоги о здоровье, вербальной и невербальной памяти у пациентов с ранней ЦМА.
4. Впервые показано, что клинический эффект курса БОС-нейротренинга сохраняется на протяжении не менее 6-8 недель после его завершения.

Теоретическая и практическая значимость

1. Разработан новый немедикаментозный метод лечения когнитивных и психоэмоциональных изменений у пациентов с ранней ЦМА.
2. БОС-нейротренинг может использоваться как метод профилактики прогрессирования ранней ЦМА, воздействуя на психоэмоциональные реакции, как фактор риска развития заболевания.
3. Установлены критерии отбора пациентов с ранней ЦМА на нейротренинг по инфранизким и альфа-волнам в зависимости от профиля когнитивных и психоэмоциональных отклонений.
4. Показано, что у пациентов с ранней формой ЦМА нейротренинг по инфранизким волнам имеет высокую эффективность воздействия как на когнитивную дисфункцию, так и тревожно-депрессивные проявления, тогда как альфа-тренинг предпочтителен при выраженных симптомах тревоги без когнитивных отклонений.
5. Установлено, что нарастание мощности альфа-ритма в затылочных отделах в ходе БОС-тренинга по инфранизким волнам является предиктором его эффективности.

Методология и методы исследования

Объектом изучения явились пациенты с ранней ЦМА в соответствии с критериями включения и группа контроля без клинических и МРТ-признаков патологии головного мозга, сопоставимая по полу и возрасту с основной группой. Всем участникам проводилось однократное стандартное общеклиническое и неврологическое обследование, оценка сосудистых

факторов риска, когнитивное и психоэмоциональное тестирование. Пациенты с ранней ЦМА методом слепых конвертов были разделены на три группы проведения БОС-нейротренинга – по инфранизким волнам, альфа-волнам и плацебо. Всем пациентам проводилась запись ЭЭГ, 15 сеансов БОС с последующим повторным когнитивным и психоэмоциональным тестированием и записью ЭЭГ. Когнитивное и психоэмоциональное тестирования оценивались также через 6-8 недель после завершения БОС-терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В развитии ранней ЦМА большое значение имеют психосоциальные факторы, приводящие к дистрессу и структурно-функциональной перестройке мозга, что обосновывает разработку методов его неинвазивной нейромодуляции.
2. БОС-нейротренинг по инфранизким и альфа-частотам ЭЭГ в раннее проведенных пилотных исследованиях показал эффективность в лечении когнитивной дисфункции и тревожно-депрессивных проявлений при некоторых состояниях взрослых, тогда как исследования при ЦМА ранее не проводились.
3. БОС-нейротренинг по инфранизким волнам оказывает продолженное терапевтическое воздействие на когнитивные и психоэмоциональные изменения у пациентов с ранней ЦМА и может быть методом лечения и профилактики ранней ЦМА, проявляющейся дизрегуляторными нарушениями, личностной тревожностью, депрессией, соматоформными расстройствами. Увеличение мощности альфа-ритма в затылочных областях является предиктором эффективности терапии.
4. БОС-нейротренинг по альфа-волнам обладает терапевтическим действием на личностную и ситуативную тревожность, но не дизрегуляторные нарушения, доминирующие у пациентов с ранней ЦМА, и может использоваться для лечения и профилактики ЦМА с изолированным тревожным синдромом.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов основывается на достаточности когорты обследованных пациентов, применении современных методов исследования и адекватной статистической обработки. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников клинических отделений и лабораторий клинической и профилактической неврологии, института мозга, института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Протокол № 10 от 2023 года). Материалы диссертации были представлены на конгрессе «Физической и реабилитационной медицины», Москва, 2022; XIV Международном конгрессе

«Нейрореабилитация», 2022; 10-м Конгрессе Европейской академии неврологии, 2024.

Публикации

По материалам диссертации подготовлено 7 публикаций, из них 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 1 патент на изобретение № 2819166 выдан 14.05.2024.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, оценка сосудистых факторов риска, запись ЭЭГ, когнитивное и психоэмоциональное тестирования, БОС-сеансы. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практическую работу неврологических отделений, амбулаторную практику, учебный процесс подготовки клинических ординаторов и аспирантов ФГБНУ НЦН.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц и иллюстрирована 15 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 39 отечественных и 177 зарубежных источников и 7 публикаций и 1 патента автора, подготовленных по теме диссертации.

Соответствие паспорту научной специальности

По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости содержание данной диссертационной работы соответствует Паспорту научной специальности: **3.1.24. «Неврология»**, предметная область исследования соответствует пункту: 3. *Сосудистые заболевания нервной системы.*

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика групп исследования

Основную группу составили пациенты с ранней ЦМА. **Критерии включения:** возраст 40-60 лет; МРТ-признаки: T2 / FLAIR ГИБВ стадии Fazekas 1 и 2, асимптомные единичные лакуны, расширенные периваскулярные пространства, отсутствие микрокровоизлияний и атрофии; клинические признаки: субъективные или умеренные когнитивные расстройства; субклиническая или клинически выраженная тревога и депрессия. **Критерии не включения:** наличие иных изменений МРТ головного мозга, чем указано в критериях включения; когнитивные расстройства амнестического типа; деменция; артериальная гипертензия (АГ) 3 степени и вторичная АГ; перенесённые нарушения мозгового кровообращения (НМК) и преходящие НМК; наличие психического заболевания; эпилепсия; тяжёлая соматическая и эндокринная патология; наличие инфекционных и воспалительных заболеваний.

В группу контроля вошли добровольцы без клинических и МРТ-признаков патологии головного мозга, сопоставимые по возрасту и полу.

Все участники подписали информированное согласие на проведение исследования и обработку персональных данных. Исследование и его протокол одобрены локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 1-3/20 от 12.02.2020.).

2.2. Протокол исследования

Набор пациентов в исследование осуществлялся проспективно. В основную группу был включен 71 пациент (ср. возраст $52,8 \pm 6,3$ лет, мужчины – 15%, женщины – 85%), в контрольную группу – 21 доброволец (ср. возраст $53,2 \pm 4,8$ лет, мужчины - 29%, женщины – 71%). Пациенты были рандомизированы методом конвертов с двойным слепым плацебо контролем. Было сформировано 3 группы БОС нейротренинга: по инфранизким волнам – 25 человек, альфа-волнам – 22 человека, имитации БОС по ЭЭГ (плацебо) – 24 человека.

Всем участникам проводилось обследование: клиническое, неврологическое, когнитивное и психоэмоциональное, МРТ головного мозга с оценкой сосудистых изменений в соответствии с рекомендациями STRIVE, 2013 (Wardlaw J. M., 2013.), ЭЭГ (основная группа).

Курс БОС-нейротренинга включал 15 занятий по 30 минут с частотой от 2 до 5 раз в неделю. Оценка когнитивного, психоэмоционального профилей и ЭЭГ проводились три раза: до, после окончания курса БОС и далее через 6-8 недель.

2.3. Когнитивное тестирование

Общий когнитивный уровень оценивался по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). Участники без когнитивных жалоб, набравшие >26 баллов, соответствовали сохранному когнитивному уровню. Когнитивное расстройство (КР) диагностировалось при общем когнитивном уровне по MoCA <26 баллов (Nasreddine Z.S., 2005). Тяжесть КР верифицировалась как субъективные КР (СубКР) при наличии когнитивных жалоб, MoCA тест ≥ 26 баллов; умеренные КР (УКР) при MoCA тест <26, независимости от окружающих в повседневной жизни.

Для тестирования отдельных когнитивных функций были отобраны тесты, ранее показавшие свою чувствительность у пациентов с ЦМА (Таблица 1). Нормативные показатели взяты из диссертационных работ Гаджиева З.Ш. (2021); Лагода Д.Ю. (2021).

Таблица 1. Оценка когнитивных функций – используемые тесты и их нормативные значения

Когнитивный домен	Тест	Нормативные показатели
Управляющие функции мозга (УФМ), продуктивность	Тест на беглость речи (вербальная беглость): - фонематическая беглость (буквы «С», «Б»); - семантическая беглость (животные)	≥ 10 слов ≥ 20 слов
УФМ, переключение	Тест прокладывания пути (Trail Making Test) - ТМТ, субтест А - ТМТ, субтест В	≤ 29 сек ≤ 75 сек
УФМ, ингибирование	Струп-тест, показатель интерференции	<50 сек
Вербальная память	Тест «заучивание 10 слов», воспроизведение через 60 мин	7-10 слов
Зрительно-конструктивные функции	Комплексная фигура Рея–Остеррица, копирование	34-36 баллов
Невербальная память	Комплексная фигура Рея–Остеррица, воспроизведение через 30 мин	≥ 25 баллов

2.4. Психоэмоциональное тестирование

Психоэмоциональный профиль оценивался по тестам, ранее показавшим свою чувствительность у пациентов с ЦМА (Таблица 2).

Таблица 2. Оценка психоэмоционального профиля – используемые тесты и их нормативные значения

Тест	Нормативные показатели
Опросник Спилбергера – Ханина - личностная тревожность - ситуативная тревожность	Уровень тревожности: низкий – менее 30 баллов, средний - от 31 до 45 баллов, высокий - более 46 баллов
Шкала депрессии Бека	отсутствие депрессии - 0-9 баллов, легкая депрессия (субдепрессия) – 10-15 баллов, умеренная депрессия - 16-19 баллов, выраженная депрессия - 20-29 баллов, тяжёлая депрессия - 30-63 балла
Опросник соматизированных расстройств (SOMS 2)	соматоформное расстройство диагностируется: >20 баллов для мужчин, >25 баллов для женщин
Торонтская шкала алекситимии (TAS-20)	уровень алекситимии: низкий – 20-39 баллов, средний – 40-63 балла, высокий – 64-100 баллов
Краткий опросник тревоги о здоровье» (short health anxiety inventory - SHAI)	средний балл у здоровых лиц – 12-15 баллов, ипохондрическое расстройство – >20 баллов

2.5. Проведение электроэнцефалографического исследования

Запись ЭЭГ проводилась на 24 канальном усилителе ЭЭГ производства MCS (Medical Computer Systems, Россия, Зеленоград, Москва) серии NVX, полоса пропускания от 0 Гц до 25 кГц. К компьютеру усилитель подключается по USB., дополнительного электропитания для усилителей NVX не требуется. Для записи ЭЭГ использовались текстильные шлемы MCScap со съёмными цельно-прессованными Ag/AgCl электродами. Наложение электродов осуществлялось по системе 10-20. Запись ЭЭГ проводилась в затемнённой комнате в комфортном кресле в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 5 минут и далее с открытыми глазами в течение 5 минут. Для записи ЭЭГ от усилителя NVX использовалась программа NeoRec. Для последующего анализа и обработки ЭЭГ использовалось программное обеспечение EEG Studio (Россия, Санкт-Петербург, производитель ООО «Мицар»). Проводилась оценка амплитуды, мощности и частоты основных ЭЭГ-ритмов в промежутке 5-ти минутной записи с закрытыми глазами до и после курса БОС-нейротренинга.

2.6. Методика проведения сеансов биологической обратной связи

Нейротренинги проводились в индивидуальном кабинете с отсутствием отвлекающих стимулов, пациент располагался в удобном кресле.

БОС-нейротренинг по инфранизким частотам ЭЭГ и в группе плацебо проводились на аппарате NEUROAMP II, интегрированном с программным комплексом Cygnet (компания BEE Medic GmbH, Швейцария). Для проведения процедуры 2 электроэнцефалографических электрода накладывались в правой височной и теменной областях (монтаж электродов T4-P4) и фиксировались с помощью электроэнцефалографической пасты Ten 20. Пассивный электрод накладывался на лоб. Скорость движения и яркость изображения регулировались в реальном времени формой волны ЭЭГ сигнала, ограниченного полосой инфранизких частот.

БОС-нейротренинг по альфа-волнам ЭЭГ проводился на аппарате «Колибри-Кинезис» (фирма Нейротех, Таганрог). Для проведения процедуры электрод накладывался на правую затылочную область (по международной системе 10-20 в положение O2). В соответствующие отверстия удерживающей ленты устанавливался датчик вместе с двумя электродами в виде кнопок. Под электроды вводилось 2-3 капли электродного геля Унимакс фирмы Гельтек. Частотный диапазон БОС составлял 9-12 Гц (с индивидуальной коррекцией в зависимости от частоты пика альфа-ритма).

2.7. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0 (IBM). Во всех случаях были использованы двусторонние варианты статистических критериев. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. При сравнении качественных показателей по уровням группирующих переменных использовались критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Распределение количественных переменных оценивалось при помощи построения и оценки частотных гистограмм, а также с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Во всех изучаемых группах распределение показателей отличалось от нормального, в связи с чем использовались методы непараметрической статистики. При сравнении количественных несвязанных показателей применялись критерии Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса (если количество категорий группирующей переменной было больше 2-х), критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений применялся при апостериорных попарных сравнениях. При сравнении связанных выборок по количественному признаку использовали критерий Вилкоксона или Фридмана (если количество категорий группирующей переменной было больше 2-х). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. В отношении показателей с установленными значимыми различиями, с учётом поправки на множественные сравнения проводились межгрупповые сопоставления ($p < 0,017$). Для выявления взаимосвязи количественных признаков выполнялся корреляционный анализ по Спирмену.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Характеристика пациентов с ранней церебральной микроангиопатией и контрольной группы

Пациенты с ранней ЦМА и контроль были сопоставимы по возрасту, полу и основным сосудистым факторам риска. При ЦМА на МРТ головного, в соответствии с критериями включения, у всех пациентов визуализировалась ГИБВ стадии Fazecas 1-2, тогда как в контрольной группе макроструктурные изменения вещества головного мозга не выявлялись. Сопоставление результатов когнитивного и психоэмоционального тестирования приведено в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика пациентов с ранней ЦМА и контроля

Показатель	ЦМА (n=71)	Контроль (n=21)	p
Когнитивное тестирование			
МОСА (Me ± Q, баллы)	26 [25;28]	28 [28;29]	0,001
Тяжесть КР			
- СубКР (n, %)	46 (65%)	-	-
- УКР (n, %)	25 (35%)		
Беглость речи (mean ± SD, количество слов)			
- буква С	13,5±3,7	16,4±3,8	0,006
- буква Б	12,5±4,2	15,2±2,5	0,007
Фигура Рая-Остеррица (mean ± SD, баллы)			
- копирование	34±2,2	35,3±0,9	0,006
- воспроизведение	22,3±5,4	25,5±4,9	0,016
Тест 10 слов (mean ± SD, количество слов) отсроченное воспроизведение через 60 минут	8,0±1,6	8,6±1,4	0,15
Тест Струпа (mean ± SD, с) показатель интерференции	53,4±19,6	42±10,5	0,005
Тест прокладывания пути ТМТ (mean ± SD, с)			
- ТМТ А	77±37,1	29,8±10	0,008
- ТМТ В	92,1±49,6	64±18,9	0,009

Продолжение таблицы 3. Характеристика пациентов с ранней ЦМА и контроля

Показатель	ЦМА (n=71)	Контроль (n=21)	p
Психоэмоциональное тестирование			
Тест Спилбергера – Ханина (mean ± SD, баллы)			
- ситуативная тревожность	38,1±10,6	26,4±3	0,000
- личностная тревожность	49,8±9,3	31,8±3,1	0,000
Шкала депрессии Бека (mean ± SD, баллы)	10±7,0	6,0±3,4	0,02
Торонтская шкала алекситимии (TAS 20) (mean ± SD, баллы)	49,4±11,6	38,5±9,8	0,000
Опросник соматизированных расстройств (SOMS 2) (mean ± SD, баллы)	13,1±6,2	14,1±2,6	0,3
Шкала тревоги о здоровье (SHAI) (mean ± SD, баллы)	13,8±6,7	10,9±4,4	0,1

Среди пациентов с ранней ЦМА СубКР выявлены у 65%, УКР – у 35%. Результаты тестов на управляющие функции мозга (УФМ), зрительно – конструктивные функции и невербальную память у пациентов основной группы были значимо ниже, чем в контроле, тогда как отсроченное воспроизведение слов не отличалось между группами. Пациенты с ранней ЦМА характеризовались средним уровнем ситуативной и высоким уровнем личностной тревожности, лёгкой депрессией и средним уровнем алекситимии, что значимо отличало их от контрольной группы. Сопоставляемые группы не имели значимых различий по результатам опросников соматизированных расстройств (SOMS2) и тревоги о здоровье (SHAI). Результаты в обоих случаях не выходили за пределы нормальных значений.

Все три группы нейротренинга были сопоставимы по когнитивному и эмоциональному статусу.

Проводилось уточнение взаимосвязей исходных изменений в когнитивном и эмоциональном статусе по результатам тестов. Данные представлены в Таблице 4. Установлены значимые обратные корреляции когнитивного уровня по шкале MoCA с уровнем алекситимии, личностной и ситуативной тревожности. Показатели УФМ – результаты тестов беглости речи и ТМТ А-В имели значимые обратную и прямую соответственно корреляции с уровнем алекситимии и личностной тревожности; показатели зрительно-конструктивной функции и невербальной памяти – значимую обратную взаимосвязь с уровнем личностной тревожности; вербальная память (тест 10 слов) – значимые обратные взаимосвязи с тревогой о здоровье, депрессией, личностной и ситуативной тревожностью.

Таблица 4. Взаимосвязи изменений когнитивного и эмоционального статуса по результатам тестов у пациентов с ранней ЦМА и в контроле (корреляционный анализ Спирмена)

	МОСА	Беглость речи, буква «С»	Беглость речи, буква «Б»	Фигура Рея-Остеррица, копирование	Фигура Рея-Остеррица, воспроизведение	Тест 10 слов	Тест Струпа интерференция	ТМТ А	ТМТ В
Тревога о здоровье (SHAI)	- 0,2	0,03	- 0,05	-0,06	0,2	-0,3*	-0,03	-0,001	0,02
Депрессия	- 0,2	- 0,03	-0,08	- 0,1	-0,1	-0,2*	-0,01	0,2	0,2
Алекситимия	- 0,3**	- 0,3*	- 0,3**	-0,2	-0,2	0,1	0,1	0,3**	0,3**
Соматизация (SOMS)	- 0,03	0,06	0,02	0,1	-0,03	-0,03	0,1	0,08	0,1
Личностная тревожность	- 0,4**	- 0,2*	- 0,3*	-0,3**	-0,3**	-0,3**	0,2	0,2*	0,3*
Ситуативная тревожность	- 0,2*	- 0,08	- 0,1	- 0,2	-0,2	-0,3*	0,09	0,2	0,1

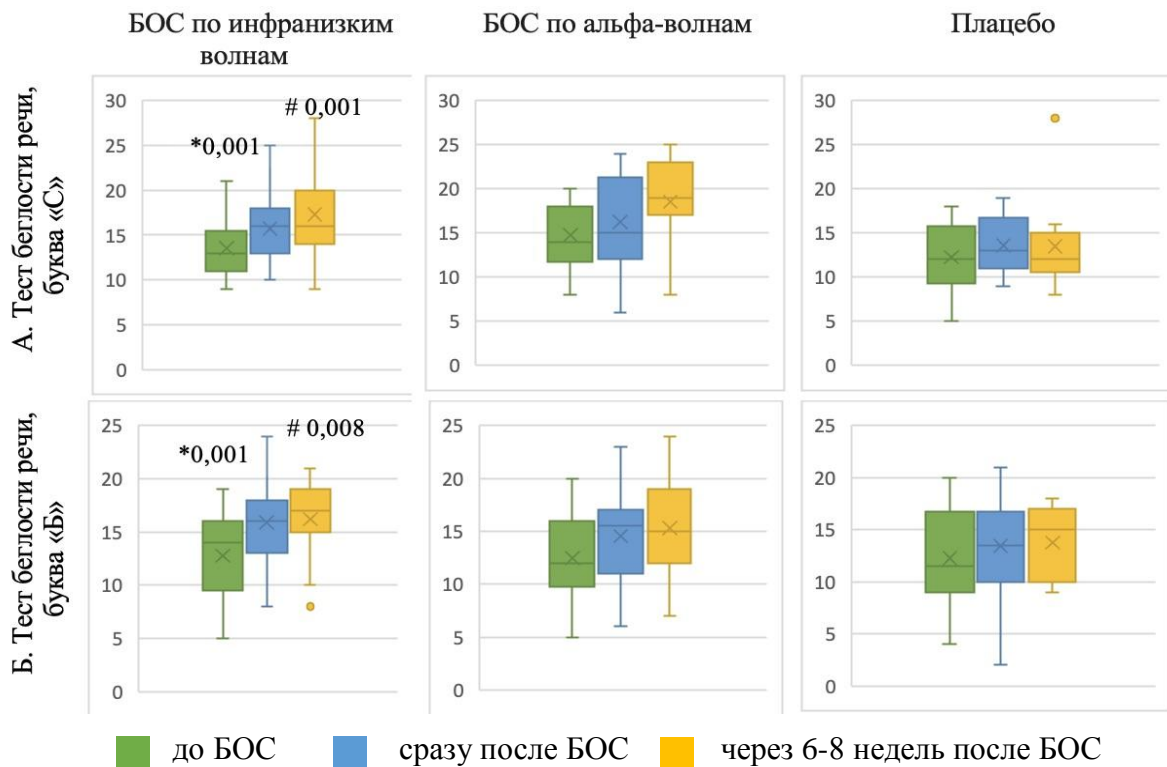
** Корреляционная значимость на уровне 0,01 (двухсторонняя)

* Корреляционная значимость на уровне 0,05 (двухсторонняя)

3.2. Динамика показателей когнитивного тестирования в группах нейротренинга методом биологической обратной связи

Эффективность курса нейротренингов оценивалась сопоставлением результатов когнитивного тестирования до, сразу после его завершения и отсрочено в каждой из групп. Для сравнения 3 связанных выборок по количественному признаку использовали критерий Фридмана ($p < 0,05$). В отношении показателей с установленными значимыми различиями, с учётом поправки на множественные сравнения проводились межгрупповые сопоставления ($p < 0,017$).

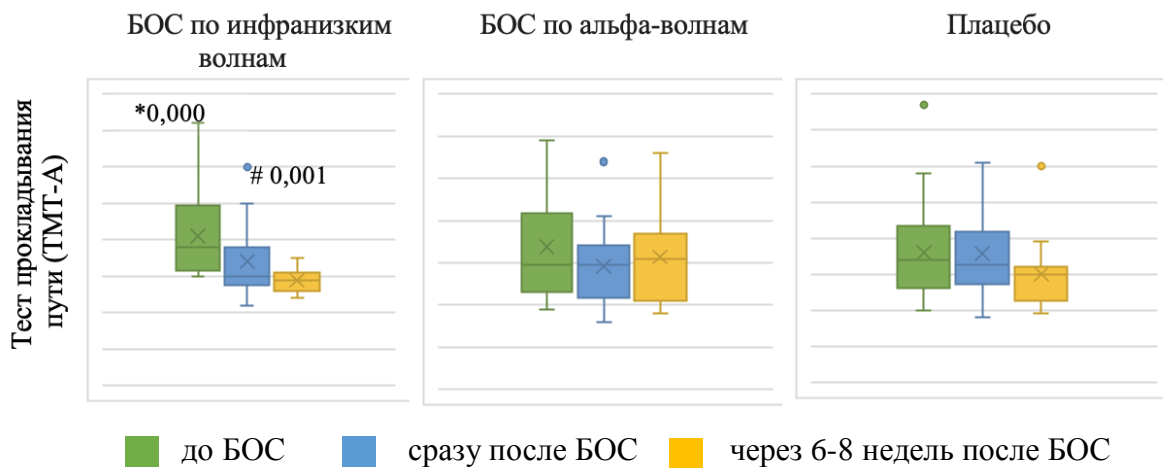
В группе нейротренинга по инфранизким частотам пациенты значительно улучшили свои фоновые показатели в тесте беглости речи на букву «С» и «Б» (Рисунок 1 А, Б) и в тесте прокладывания пути субтест А (ТМТ-А) (Рисунок 2) по отношению к таковым сразу после сеансов и через 6-8 недель после их завершения .



* значимые различия до-сразу после БОС;

значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

Рисунок 1. Результаты теста беглости речи в динамике: до, сразу после курса нейротренинга и отсрочено. (А) Тест беглость речи, буква «С»; (Б) Тест беглость речи, буква «Б».

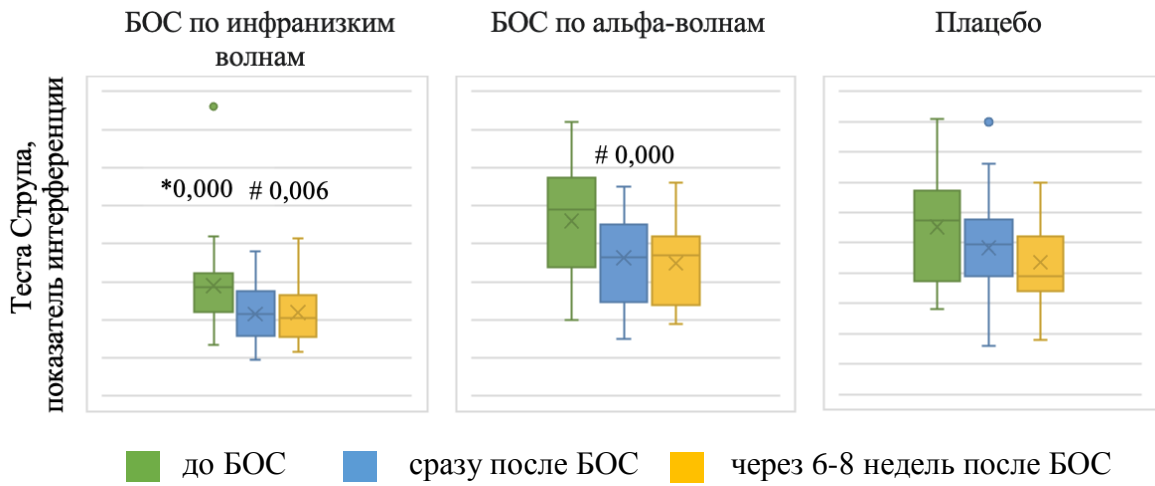


* значимые различия до-сразу после БОС;

значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

Рисунок 2. Результаты теста прокладывания пути субтест А в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.

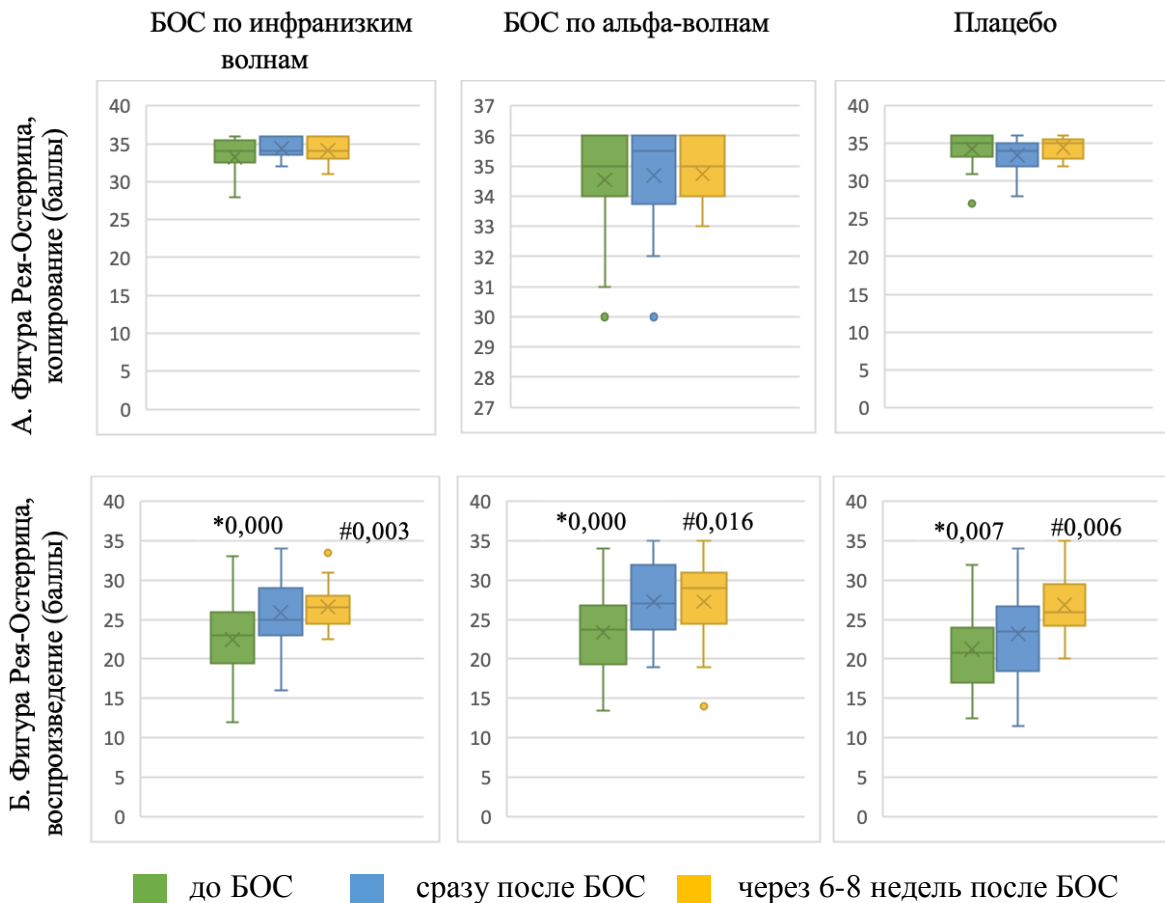
Значимое улучшение результатов теста Струпа, показателя интерференции, соответствующего улучшению гибкости когнитивного мышления, установлено в группе нейротренинга по инфранизким частотам по окончании курса БОС и отсрочено, в группе альфа-тренинга – в отсроченном периоде (Рисунок 3).



* значимые различия до-сразу после БОС;

значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

Рисунок 3. Результаты теста Струпа показатель интерференции в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.

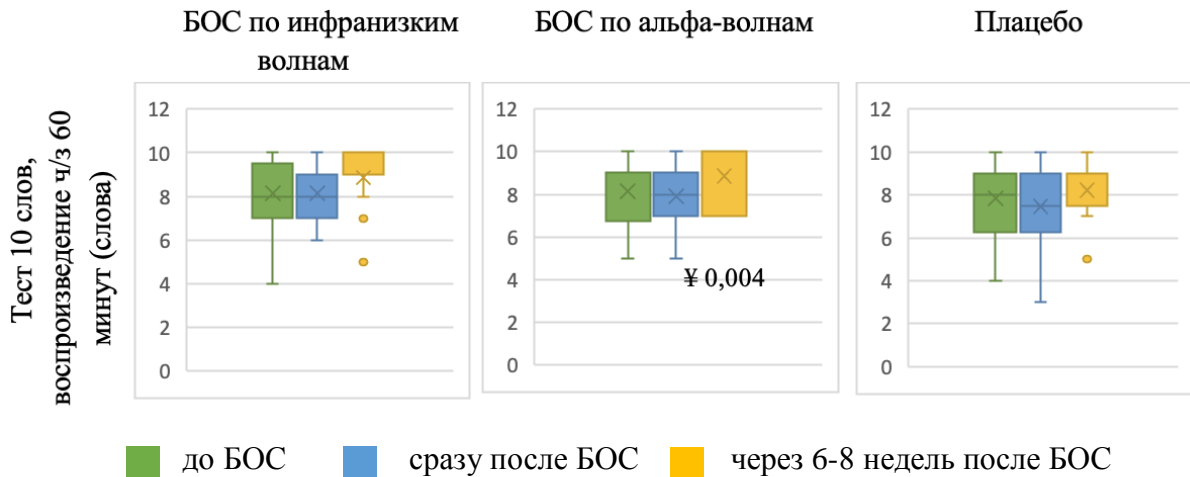


* значимые различия до-сразу после БОС;

значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

Рисунок 4. Результаты теста фигура Рея-Остеррица задание на копирование (А) и воспроизведение через 30 минут (Б) в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.

В тесте фигура Рея – Остеррица в задании на копирование не установлено значимых изменений результатов в динамике во всех группах (Рисунок 4А). Напротив, в тесте фигура Рея – Остеррица, отсроченное воспроизведение (через 30 минут), установлены статистически значимые различия во всех группах нейротренинга в динамике сразу после и отсрочено (Рисунок 4Б).



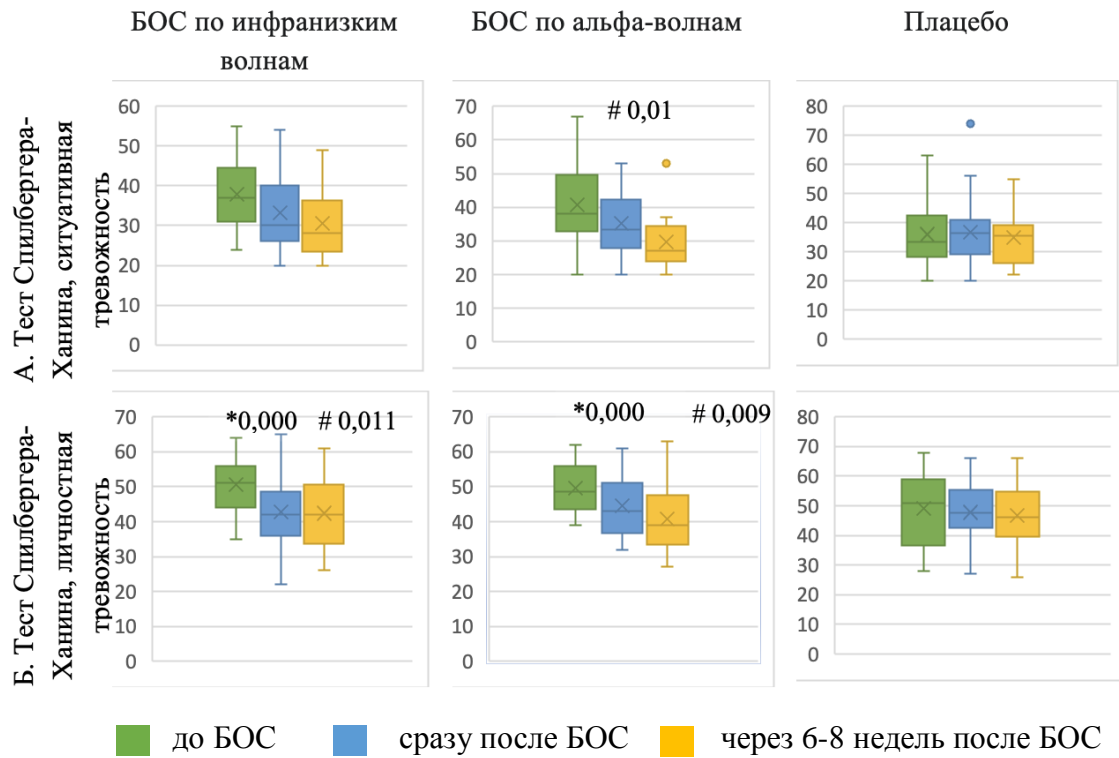
¥ значимые различия сразу после и через 6-8 недель после БОС

Рисунок 5. Результаты теста «заучивание 10 слов», воспроизведение через 60 минут в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.

В тесте «заучивание 10 слов», отсроченное воспроизведение через 60 минут, значимые улучшения были выявлены только в группе альфа-тренинга, в виде увеличения количества воспроизведенных слов в отсроченном периоде по сравнению с результатом после окончания нейротренинга (Рисунок 5).

3.3. Динамика показателей психоэмоционального тестирования в группах нейротренинга методом биологической обратной связи

Тест Спилбергера-Ханина на ситуативную тревожность показал значимое улучшение только в группе нейротренинга по альфа-волнам в отсроченном периоде (Рисунок 6А). Тест Спилбергера-Ханина на личностную тревожность показал значимое улучшение в группах БОС по инфранизким и альфа-частотам после нейротренинга, с сохранением показателей на протяжении 6-8 недель после окончания курса (Рисунок 6Б).

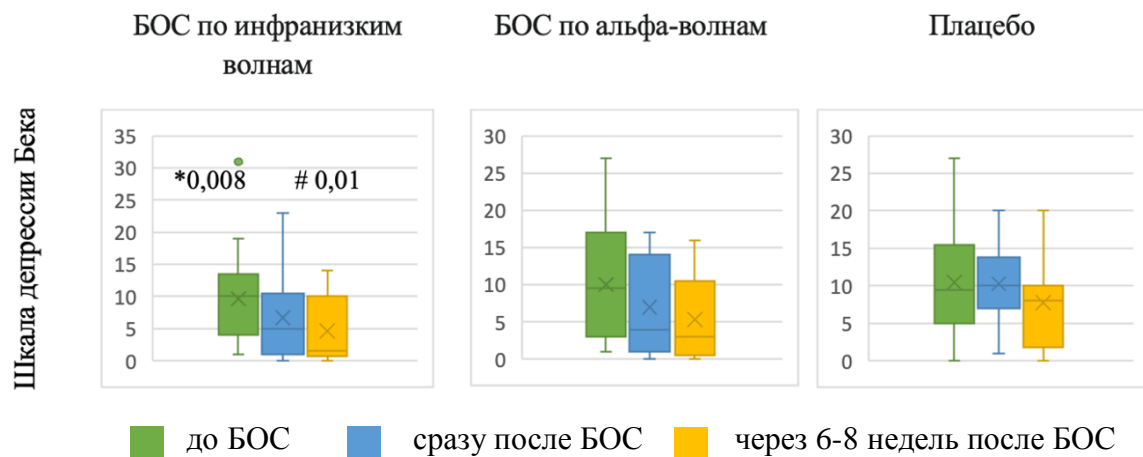


* значимые различия до-сразу после БОС;

значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

Рисунок 6. Результаты теста Спилбергера-Ханина, ситуативная тревожность (А) и личностная тревожность (Б) в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.

При оценке уровня депрессии было установлено, что значимое снижение данного показателя было достигнуто только при БОС-терапии по инфранизким волнам с сохранением эффекта на протяжении 6-8 недель после курса (Рисунок 7).



* значимые различия до-сразу после БОС;

значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

Рисунок 7. Результаты оценки по шкале депрессии Бека в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.

Достоверной динамики уровня алекситимии не было выявлено ни в одной из исследуемых групп (Рисунок 8).

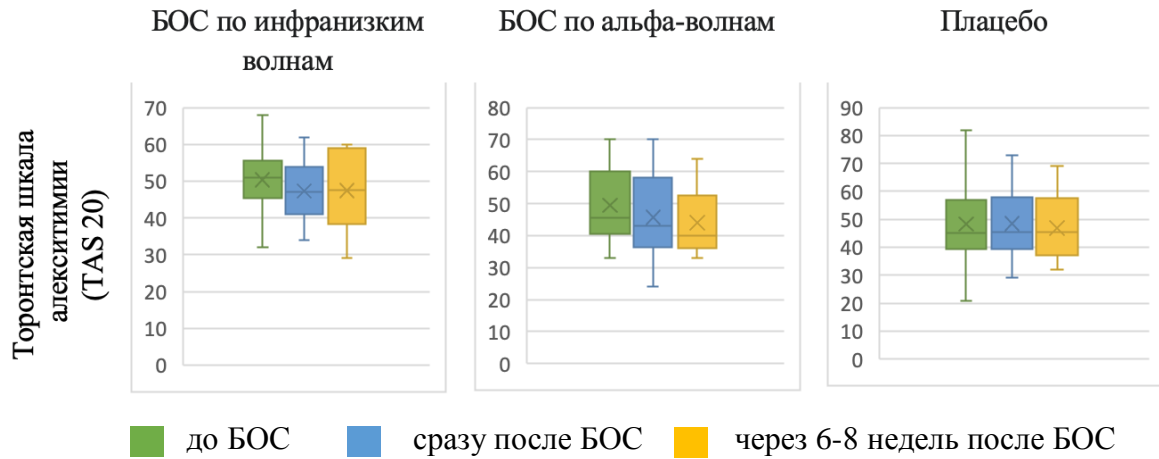
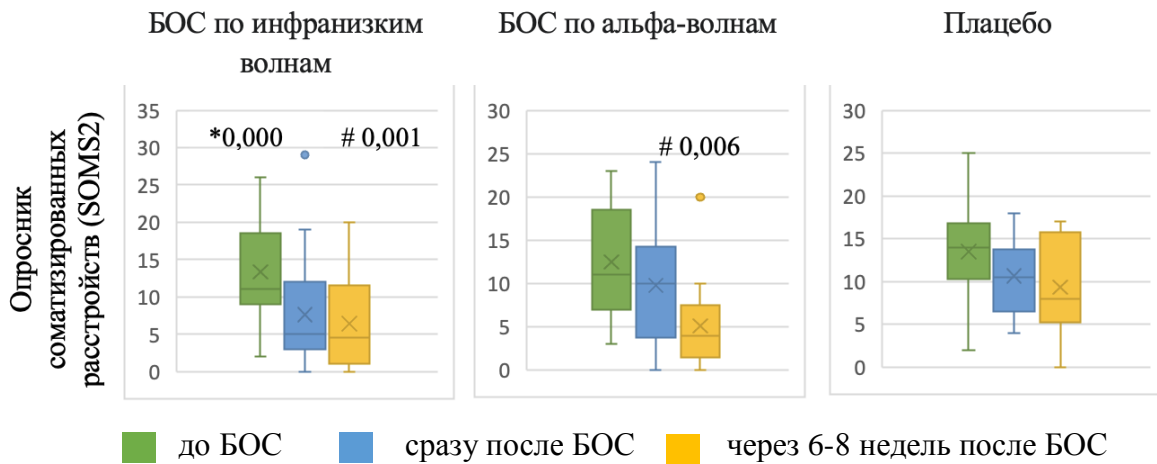


Рисунок 8. Результаты по Торонтской шкале алекситимии (TAS 20) в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.

Показатель выраженности соматических жалоб значительно снизился в группе тренинга по инфранизким частотам после курса БОС с сохранением результата через 6-8 недель, тогда как в группе тренинга по альфа-волнам – достоверно снизился только в отсроченном периоде (Рисунок 9).

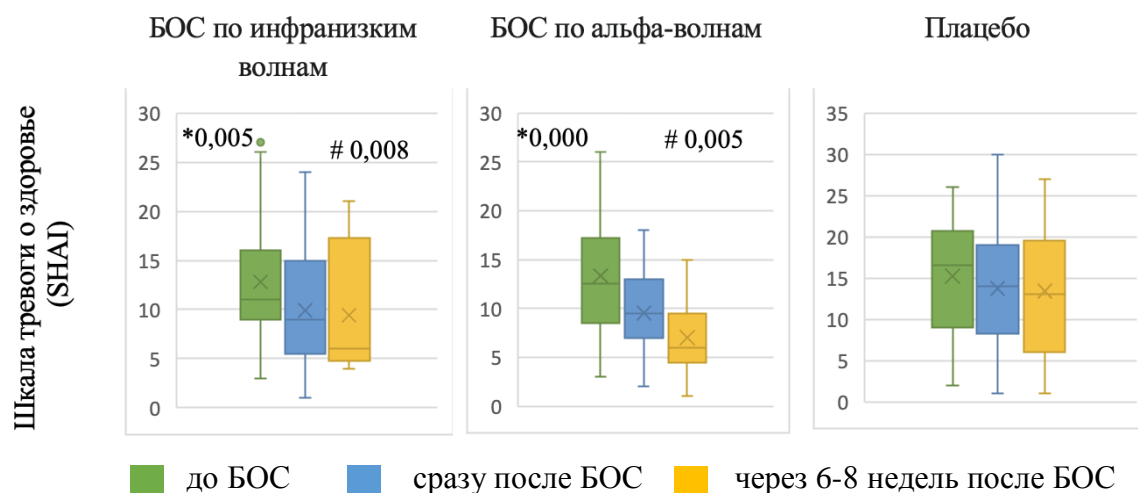


* значимые различия до-сразу после БОС;

значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

Рисунок 9. Результаты по опроснику соматизированных расстройств (SOMS 2) в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга.

Снижение выраженности тревоги о здоровье регистрировалось в группах БОС-тренинга по инфра- и альфа-волнам, как после окончания курса, так и отсрочено (Рисунок 10).



* значимые различия до-сразу после БОС;

значимые различия до и через 6-8 недель после БОС

Рисунок 10. Результаты по шкале тревоги о здоровье (SHAI) в динамике: до, сразу после и отсрочено по отношению к курсу нейротренинга

3.4. Динамика мощности ритмов электроэнцефалограммы при разных видах нейротренинга методом биологической обратной связи

Сопоставление ЭЭГ-ритмов в разных отделах мозга до и после проведенных курсов БОС установило значимые изменения в группе БОС-нейротренинга по инфранизким частотам. Достоверное увеличение мощности альфа-ритма после сеансов БОС регистрировалось в затылочных отделах обоих полушарий головного мозга. Значимых изменений мощности альфа-ритма в затылочных отделах в группе БОС-нейротренинга по альфа-волнам и плацебо не выявлено (Таблица 5).

Таблица 5. Мощность ЭЭГ-ритмов в затылочных отделах мозга до и после сеансов БОС в разных группах

Группа БОС тренинга	Мощность альфа-ритма в затылочных отделах O2/O1 (мкВ ²)					
	до БОС		после БОС		p	
	справа (O ₂)	слева (O ₁)	справа (O ₂)	слева (O ₁)	справа	слева
инфранизкие волны	211,7±190,4	198,2±193	280±191	265±205,7	0,014	0,006
альфа-волны	208,6±184,2	195,9±203,5	203,6±165,6	200,5±190,6	0,9	0,5
плацебо	195,6±197,3	199,5±206,4	163,8±151,5	162,6±151,9	0,3	0,097

Динамика изменений спектральной мощности альфа-ритма в затылочных и лобных отделах до и после сеансов БОС представлены на Рисунке 11 (А-Б, В-Г, Д-Е).

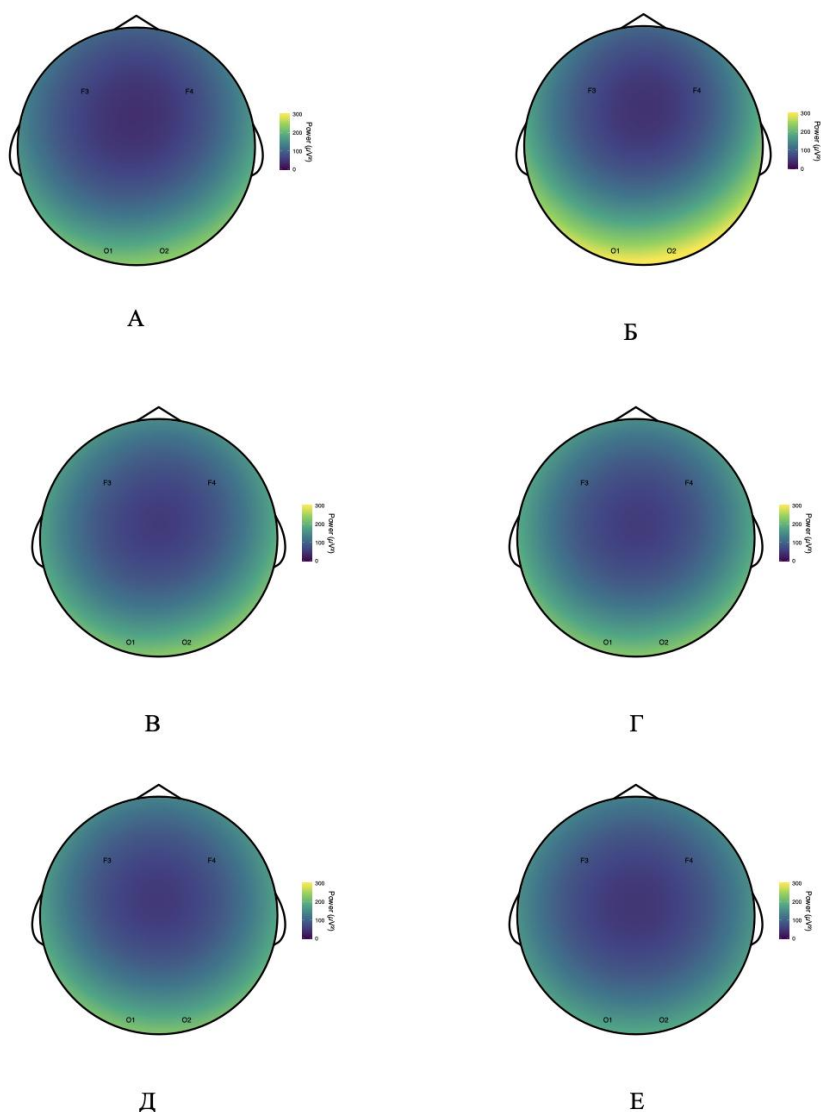


Рисунок 11. Мощность альфа-ритма в затылочных и лобных отделах в группе БОС-нейротренинга по инфранизким волнам до сеансов БОС (А) и после сеансов БОС (Б); по альфа-волнам до сеансов БОС (В) и после сеансов БОС (Г); в группе плацебо до сеансов БОС (Д) и после сеансов БОС (Е)

3.5. Корреляции мощности альфа-ритма в затылочных отделах с результатами когнитивного и психоэмоционального тестирования при разных видах нейротренинга

В группе БОС-нейротренинга по инфранизким частотам было отмечено, что чем больше была мощность альфа-ритма в затылочных отделах в фоне, тем лучше пациенты справлялись с тестом ТМТ-А на УФМ, в большей степени уменьшались соматические жалобы и уровень депрессии после курса БОС (Таблица 6). Мощность альфа-ритма после курса БОС-нейротренинга по инфранизким волнам также показала отрицательные связи с уровнем депрессии, соматизации, выполнением теста ТМТ А, индексом интерференции и положительную связь с успешным выполнением теста беглости речи (буква «С»).

Таблица 6. Корреляции мощности альфа-ритма в затылочных отделах (мкВ^2) и результатов когнитивного и психоэмоционального тестирований в группе БОС по инфранизким частотам

	До курса БОС		После курса БОС	
	Мощность альфа справа (O_2)	Мощность альфа слева (O_1)	Мощность альфа справа (O_2)	Мощность альфа слева (O_1)
Беглость речи, буква «С», Δ	0,2	0,4	0,4*	0,6**
Струп тест, интерференция после БОС	-0,3	-0,2	-0,4*	-0,2
ТМТ-А, после БОС	-0,4*	-0,5**	-0,3	-0,5*
Соматизация (SOMS) после БОС	-0,4*	-0,4*	-0,4*	-0,4
Депрессия после БОС	-0,4*	-0,5*	-0,3	-0,4*

Δ - разница между количеством слов, названных на букву «С» до и после курса БОС.

В группе БОС-нейротренинга по альфа-волнам выявлены отрицательные связи мощности альфа-ритма в затылочных отделах с индексом интерференции в фоне, то есть чем была ниже мощность альфа-ритма, тем испытуемые имели более высокие показатели интерференции и, соответственно, более выраженную ригидность (узость, жесткость) познавательного контроля и меньшую гибкость когнитивного мышления (Таблица 7).

Таблица 7. Корреляции мощности альфа-ритма (мкВ^2) в затылочных отделах и результатов когнитивного и психоэмоционального тестирований в группе БОС по альфа-волнам

	До курса БОС		После курса БОС	
	Мощность альфа справа (O_2)	Мощность альфа слева (O_1)	Мощность альфа справа (O_2)	Мощность альфа слева (O_1)
Беглость речи, буква «С», после БОС	0,4	0,4	0,4*	0,4*
Струп тест, интерференция после БОС	-0,4*	-0,4*	-0,3	-0,3

В группе плацебо единственная значимая корреляция выявлена в отношении взаимосвязи мощности альфа-ритма в O_2 с соматизацией до и после БОС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование по оценке эффективности БОС-нейротренинга по альфа- и инфранизким частотам ЭЭГ включало 71 пациента с ранней ЦМА, которые были рандомизированы методом слепых конвертов на 3 группы для проведения 15 сеансов БОС-нейротренинга по инфранизким, альфа-частотам и плацебо (имитация). Все пациенты имели субъективные (65%) или умеренные (35%) когнитивные расстройства с отклонением в компонентах управляющих функций мозга (дизрегуляторные нарушения), а также средний уровень ситуативной и высокую личностную тревожность, средний уровень алекситимии и лёгкую депрессию (субдепессию).

БОС-тренинг по инфранизким волнам показал значимую эффективность в улучшении показателей управляющих функций мозга в компонентах продуктивности, переключения и ингибирования, а также в снижении личностной тревожности, тревоги о здоровье, депрессии, соматических жалоб сразу после сеансов и сохранении результатов на протяжении не менее 6-8 недель. БОС-тренинг по альфа-волнам не влиял на дизрегуляторные нарушения, но улучшал бывшие нормальными до сеансов показатели отсроченного воспроизведения. БОС-тренинг по альфа-волнам не был эффективен в снижении уровня депрессии. Тренинг по альфа-волнам по сравнению с таковым по инфранизким частотам показал сопоставимую эффективность в снижении личностной тревожности, тревоги о здоровье с сохранением результата на протяжении 6-8 недель и преимущества в снижении ситуативной тревожности в отсроченном периоде.

Сопоставление результатов используемых тестов до и после БОС-нейротренингов позволило установить ЭЭГ-предикторы эффективности нейромодуляции. При БОС-нейротренинге по инфранизким частотам фоновая и исследованная в динамике мощность альфа-ритма в затылочных отделах коррелировала с дизрегуляторными нарушениями, депрессией и соматическими жалобами. В группе БОС-нейротренинга по альфа-волнам и плацебо статистически значимого изменения мощности альфа-ритма не выявлено. Однако, пациенты с более низкой мощностью альфа-ритма в фоне, имели более высокие показатели интерференции, что соответствует узости познавательного контроля, снижения гибкости когнитивного мышления.

Таким образом, в ходе исследования получены данные, доказывающие эффективность метода БОС-нейротренинга по инфранизким и альфа-частотам ЭЭГ в лечении когнитивной и психоэмоциональной дисфункции у пациентов с ранней ЦМА, а также в профилактике ее прогрессирования вследствие доказанного воздействия на психоэмоциональные реакции, как фактора риска ЦМА.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ранней ЦМА имеют сходные факторы сосудистого риска со здоровыми добровольцами. Ведущими клиническими проявлениями заболевания на данной стадии являются измененные личностная, ситуативная тревожность, алекситимия, лёгкая депрессия, субъективные (65%) и умеренные (35%) когнитивные расстройства с преимущественными отклонениями в компонентах управляющих функций мозга. Результаты оценки общего когнитивного уровня и отдельных когнитивных функций имеют взаимосвязи с психоэмоциональным статусом и между собой.
2. БОС-нейротренинг по инфранизким волнам ЭЭГ значительно улучшает показатели управляющих функций мозга в компонентах продуктивности, переключения и ингибирования, невербальной отсроченной памяти сразу после курса и на протяжении не менее 6-8 недель, но не оказывает влияния на зрительно-конструктивный гнозис и вербальную память. БОС-нейротренинг по инфранизким волнам значительно снижает уровень личностной тревожности, депрессии, соматических жалоб, тревогу о здоровье сразу после курса и на протяжении не менее 6-8 недель, но не оказывает достаточного влияния на уровень алекситимии.
3. БОС-нейротренинг по альфа-волнам ЭЭГ имеет меньшее влияние на когнитивную дисфункцию по сравнению с инфранизкими частотами. Установлено значимое улучшение показателей вербальной отсроченной памяти при нормальных исходных значениях через 6-8 недель после курса, а также невербальной памяти сразу после курса БОС и через 6-8 недель. Нейротренинг по альфа-волнам эффективен в снижении ситуативной тревожности, соматических жалоб через 6-8 недель после курса, а также личностной тревожности, тревоги о здоровье сразу после и через 6-8 недель после сеансов. Нейротренинг по альфа-волнам не показал значимого влияния на выраженность депрессии и уровень алекситимии.
4. БОС-нейротренинг по инфранизким частотам ЭЭГ сопряжен со значимым нарастанием мощности (мкВ^2) альфа-ритма в затылочных отделах, которое коррелирует с эффективностью терапии – улучшением показателей управляющих функций мозга, уменьшением выраженности депрессии. Нейротренинг по альфа-частотам и плацебо значимо не изменял мощность и распределение ритмов.
5. БОС-нейротренинг по инфранизким частотам ЭЭГ предпочтителен для пациентов с ранней ЦМА с ухудшением показателей управляющих функций мозга и тревожно-депрессивными симптомами; нейротренинг по альфа-волнам – при проявлениях тревоги без дисрегуляторных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ранней ЦМА целесообразно тестирование когнитивного и психоэмоционального статуса и при наличии отклонений в показателях можно рекомендовать терапию БОС-нейротренинга.
2. При преобладании в клинической картине ранней ЦМА когнитивной дисфункции в управляющих функциях мозга и/или отклонений в показателях тревоги и депрессии, целесообразно проведение курса БОС-нейротренинга по инфранизким частотам с последующим контрольным тестированием. Предиктором эффективности БОС-нейротренинга по инфранизким частотам может рассматриваться нарастание мощности альфа-ритма в затылочных отделах в процессе прохождения курса.
3. При преобладании в клинической картине ранней ЦМА тревожного расстройства без значимых когнитивных отклонений, целесообразно проведение курса нейротренинга по альфа-частотам с последующим контрольным тестированием.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Добрынина Л.А. Нейротренинг методом биологической обратной связи в коррекции когнитивных нарушений у больных с ранней церебральной микроангиопатией / Л.А. Добрынина, Е.С. Новикова, О.Р. Добрушина, Е.В. Гнедовская, О.С. Корепина, А.А. Бырочкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124. – №. 8. – С. 54-61. ([K1] ВАК, Scopus)
2. Новикова Е.С. Нейротренинг методом биологической обратной связи в коррекции эмоциональных изменений при ранней церебральной микроангиопатии / Е.С. Новикова, Л.А. Добрынина, О.Р. Добрушина, М.А. Афанасьев, А.В. Волик, Е.В. Гнедовская, Г.А. Арина, В.В. Аристова, Д.А. Казанцева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – №.6. ([K1] ВАК, Scopus) (в печати).
3. Dobrushina O. R. Sensory integration in interoception: Interplay between top-down and bottom-up processing / O. R. Dobrushina, G.A. Arina, L.A. Dobrynina, E.S. Novikova, M.V. Gubanova, A.V. Belopasova, V.P. Vorobeva, A.D. Suslina, E.V. Pechenkova, O.S. Perepelkina, E.I. Kremneva, M.V. Krotenkova // Cortex. – 2021. – Vol. 144. – P. 185-197.
4. Dobrushina O.R. Enhancing Brain Connectivity With Infra-Low Frequency Neurofeedback During Aging: A Pilot Study / O.R. Dobrushina, L.A. Dobrynina, G.A. Arina, E.I. Kremneva, E.S. Novikova, M.V. Gubanova, E.V. Pechenkova, A.D. Suskina, V.V. Aristova, V.V. Trubitsyna, M.V. Krotenkova // Frontiers in Human Neuroscience. – 2022. – Vol. 16. – No. 891547. – P. 1-12.

5. Dobrushina O. R. Interoception during aging: Functional neuroimaging data from a heartbeat detection task / O. R. Dobrushina, L.A. Dobrynina, G.A. Arina, E.V. Pechenkova, E.I. Kremneva, V.V. Trubityna, M.V. Gubanova, A.V. Belopasova, E.S. Novikova, M.M. Tsypushtanova, A.G. Makarova, V.P. Vorobeva, D.A. Kazantseva, V.V. Aristova, A.D. Suslina, O.S. Perepelkina, M.V. Krotenkova // *Data in Brief*. – 2022. – Vol. 42. – P. 1-7.
6. Dobrushina O. R. Age-related changes of interoceptive brain networks: Implications for interoception and alexithymia / O. R. Dobrushina, L. A. Dobrynina, G. A. Arina, E. V. Pechenkova, E. I. Kremneva, M. V. Gubanova, E. S. Novikova, D. A. Kazantseva, A. D. Suslina, M.V. Krotenkova // *Emotion*. – 2024. – Vol. 24. – No. 6. – P. 1536–1549.
7. Novikova E. Neurofeedback in patients with early cerebral small vessel disease / E. Novikova, L. Dobrynina // *European Journal of Neurology*. – 2024. – 31. – Suppl. 1 (Abstracts of the 10th Congress of the European Academy of Neurology, Helsinki, Finland, 2024). – EPV-168.
8. Добрынина Л.А., Новикова Е.С., Добрушина О.Р., Байдина Е.В., Арина Г.А., Аристова В.В., Казанцева Д.А. Патент на изобретение № 2819166 выдан 14.05.2024. Способ коррекции психоэмоциональных и когнитивных нарушений методом биологической обратной связи у больных с ранней формой церебральной микроангиопатии».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия
- БОС – биологическая обратная связь
- ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества
- ГМ – головной мозг
- КР – когнитивное расстройство
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НПНКМ - начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга
- СубКР – субъективные когнитивные расстройства
- ТМТ – тест построения маршрута, Trail Making Test
- УКР - умеренные когнитивные расстройства
- УФМ – управляющие функции мозга
- ЦМА – церебральная микроангиопатия
- ЭЭГ – электроэнцефалограмма
- MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций
- SOMS 2 - опросник соматизированных расстройств 2
- TAS – 20 - Торонтская шкала алекситимии – 20