

Патофизиологические аспекты развития тревожно-депрессивных расстройств у больных инсультом

Н.В.Ноздрюхина¹, Е.Н.Кабаева¹,
Е.В.Кирилюк², К.А.Тушова¹, А.А.Каримов¹

¹РУДН, Москва

²Городская клиническая больница №15
им. О.М.Филатова, Москва

Тревожно-депрессивные расстройства у больных инсультом, среди ряда предрасполагающих причин, значительно снижают реабилитационный потенциал, повышают риск развития экстрацеребральной патологии, что приводит к росту числа неблагоприятных функциональных и общих исходов заболевания. В статье рассмотрены механизмы патогенеза данных расстройств, ключевую роль в которых играют нарушения работы нейробиохимических структур и изменение их нейромедиаторного баланса. Дополнение стандартных методов лечения путем применения новых разработок немедикаментозного воздействия, в том числе виртуальной реальности, позволит повысить эффективность терапии постинсультных аффективных расстройств, что в свою очередь увеличит повседневную активность пациентов, способствуя восстановлению утраченных функций и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: инсульт, тревожно-депрессивные расстройства, постинсультная депрессия, нейромедиаторный дисбаланс, реабилитация, виртуальная реальность.

Pathophysiological Aspects of the Development of Anxiety-Depressive Disorders in Stroke Patients

N.V.Nozdryukhina¹, E.N.Kabaeva¹, E.V.Kirilyuk²,
K.A.Tushova¹, A.A.Karimov¹

¹RUDN University, Moscow

²City Clinical Hospital No. 15 named after
O.M. Filatov, Moscow

Anxiety-depressive disorders in stroke patients, among a number of predisposing causes, significantly reduce the rehabilitation potential, increase the risk of extracerebral pathology, which leads to an increase in the number of adverse functional and general outcomes of the disease. The article discusses the mechanisms of the pathogenesis of these disorders, in which the functioning of neurobiochemical structures and changes in their neurotransmitter balance play a key

role. The addition of standard treatment methods using new developments of non-drug effects, including virtual reality, will increase the effectiveness of the treatment of post-stroke affective disorders, which, in turn, will increase the daily activity of patients, helping to restore lost functions and quality of life.

Keywords: stroke, anxiety-depressive disorders, post-stroke depression, neurotransmitter imbalance, rehabilitation, virtual reality.

Введение

Тревожно-депрессивные расстройства относят к группе основных факторов, влияющих на течение, продолжительность и исход восстановительного периода инсульта [1–5]. Нарушения эмоционально-волевой сферы у пациентов с инсультом, среди ряда предрасполагающих причин, значительно снижают реабилитационный потенциал, повышают риск развития экстрацеребральной патологии, что приводит к росту числа неблагоприятных функциональных и общих исходов заболевания [1, 3, 6]. Проблема депрессивных состояний, по данным ВОЗ, входит в десятку самых значимых проблем здравоохранения [4, 5].

Более чем у 70% пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) отмечаются признаки тревоги и депрессии [2, 6, 7]. Симптомы данных расстройств при инсульте впервые были описаны в 80-х годах прошлого столетия M.Labi и соавт. Наиболее часто в остром периоде инсульта пациенты испытывают такие чувства, как ужас, смещение, беспомощность, подавленность и одиночество. Особенно высока частота психоэмоционального дисбаланса у лиц трудоспособного возраста, где в большинстве случаев, заболевание дебютирует на фоне полного благополучия [1, 8]. Развитие постинсультной депрессии (ПД) у этих пациентов приводит к снижению мотивации к выздоровлению, препятствует проведению реабилитационных мероприятий, бытовой и социальной адаптации, увеличивает уровень инвалидизации и ухудшает качество не только их жизни но и их близких [9].

Формирование ПД начинается в первые сутки инсульта, максимальный пик выраженности признаков за период госпитализации зафиксирован в период 7–10 дней, на постгоспитальном этапе – в первые 3–6 мес., в этот же период отмечается и высокий уровень смертности пациентов [5, 10]. По данным A.Verdelho и соавт., выраженность тревожно-депрессивных расстройств находится в зависимости от времени прошедшего от начала инсульта. Так, в первые 6 мес. у 70% опрошенных была выявлена депрессия с максимальной степенью выраженности клинических проявлений, через год – у 50%, через 2 – у 30%, через 3–5 лет – у 20% больных [11].

Развитие депрессии повышает риск развития вторичных ОНМК и других сердечно-сосудистых катастроф, что патогенетически связано с дисбалансом вегетативной нервной системы и прогрессированием на этом фоне гематокоагуляционных и реологических нарушений, атеросклероза и других вазопатий [5, 7, 12]. Так, отмечено, что синдромально очерченная депрессия повышает риск развития инфаркта миокарда в 4,5 раза, инсульта – в 2,8 раз и осложненного течения сахарного диабета 2 типа – в 2,2 раза [13]. ПД ухудшает имеющиеся когнитивные нарушения, ухудшая период госпитализации и повышая риск суицида, который отмечается у 10% пациентов, перенесших ОНМК [5, 14]. Тревожно-депрессивные расстройства оказывают существенное

влияние на увеличение нагрузки на систему оказания медицинской помощи, повышая риск повторных госпитализаций и увеличивая частоту обращений за амбулаторной помощью [4, 7, 14]. В данном случае, лечение этих пациентов, учитывающее патогенетические особенности формирования ПД, позволит не только улучшить общий исход заболевания, но и снизить число обращений в стационар и поликлиническое звено, что окажет несомненный медикоэкономический эффект [15].

Этиология и патогенез

Механизмы патогенеза постинсультной депрессии остаются до конца неизученными, на их развитие влияет обширный спектр факторов риска [16]. Среди них можно выделить психологические и биологические факторы. Психологические факторы обусловлены индивидуальной оценкой пациента окружающей действительности и своего состояния [14, 17]. По данным многих исследователей, ПД рассматривается как психологическая реакция на острое снижение физических возможностей индивидуума [5, 18]. Биологические факторы базируются на изменениях работы нейрохимических структур на фоне течения заболевания или генетических нарушений [19]. Развитие депрессивного настроения объясняют в первую очередь ишемическим повреждением путей циркуляции биологических аминов и/или негативным воздействием провоспалительных цитокинов, выделяемых в ответ на острую церебральную ишемию [20].

Высокая частота тревожно-депрессивных расстройств выявлена среди пациентов с ОНМК и наличием высокой степени сосудистой коморбидности [6, 17, 21]. Отмечено, что повторные ОНМК существенно повышают риск развития постинсультной депрессии. У пациентов с метаболическим синдромом, наличием осложнений СД, фибрилляции предсердий, риск депрессивных расстройств в популяции значительно выше. Все эти патологические состояния ассоциированы в той или иной степени с изменением баланса нейромедиаторных систем [22].

Одним из основных патогенетических механизмов тревожно-депрессивных расстройств является дисбаланс работы серотонинергической системы, первые работы о роли серотонина в развитии депрессии у больных инсультом были опубликованы в конце прошлого столетия [22, 23]. Генетическая предрасположенность относится к одним из основополагающих биологических факторов развития ПД [24]. В настоящее время, с развитием методов молекулярной генетики, активно проводятся исследования направленные на изучение генетических факторов риска инсульта, в которых приоритетным направлением является изучение ассоциаций генов с вовлечением их в липидный гомеостаз, свертывание крови и нейромедиаторный баланс [23, 25]. Отмечен

лиморфизмом гена 5-HTT (SLC6A4), расположенного на 17-й хромосоме, который кодирует белок транспортер серотонина, осуществляющий обратный захват нейромедиатора из синаптической щели [22, 26]. Его варианты с различной длиной повторяющихся элементов увеличивают экспрессию и метаболизм серотонина – длинный (L), короткий (S) варианты 5-HTTLPR, и соответствующие им генотипы SS, LS и LL. Полагают, что SS генотип ассоциирован с тревожностью, депрессивностью, безнадежностью, чувством вины, невротическими симптомами и уязвимостью к стрессовым событиям, повышенной эмоциональностью и предрасположен-

ностью к развитию меланхолических черт с суицидальной наклонностью [20, 26]. У больных инсультом с наличием SS генотипа выявлены более выраженные психоэмоциональные нарушения, также у данных пациентов зафиксирован высокий уровень кортизола при исследовании слюны. В настоящее время активно изучается влияние рецепторов серотонинергической системы на генез депрессивных расстройств [27]. Доказана роль влияния полиморфизма гена TRH2, кодирующего фермент триптофангидроксилаза (TRH), который участвует в синтезе серотонина в различных структурах коры головного мозга. Вызванный мутацией полиморфизм в этом гене приводит к снижению уровня серотонина на 75–80%. Помимо депрессии, изменения в этом гене, могут привести к суицидальным наклонностям [23, 28].

В последнее время появляется все больше данных о роли дисбаланса серотонинергических систем в генеза гемокоагуляционных нарушений и индукции процессов тромбообразования [29]. Доказано, что серотонин, не обладающий прямым тромбогенным эффектом, значительно усиливает реакцию тромбоцитов на другие тромбогенные вещества, так у больных с ПД был отмечен сдвиг в регуляции имидазолиновых и серотониновых рецепторов тромбоцитов и увеличение мобилизации внутриклеточного кальция [23, 30]. Снижение активности серотонина тромбоцитов повышает их агрегацию, уменьшает фибринолиз и способствует развитию коронарораспазма [30]. Ряд проведенных исследований показали усиление подобных реакций у больных с депрессивно-тревожными расстройствами [31–33]. Больные с ОНМК входят в группу повышенного риска развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений, следовательно наличие депрессии у этих пациентов повышает риски развития данной экстрацеребральной патологии [32, 34].

Продолжаются исследования допаминергической (DAT (SLC6A3) и DRD4) и норадреналиновой (SLC6A2) систем, а также роли мозгового нейротрофического фактора (BDNF, англ. brain-derived neurotrophic factor), который играет важную роль в процессах нейропластичности, а также отвечает за рост числа аксонов и увеличение числа синапсов [35, 36]. Более чем у 70% больных острым инсультом в первые дни заболевания был выявлен низкий уровень BDNF в сыворотке крови, в дальнейшем у всех исследуемых отмечалась клинически выраженная депрессия [37]. Также исследователи отмечают, что активность BDNF и экспрессия генов, контролирующих BDNF, снижается при психоэмоциональных напряжениях, в первую очередь, его концентрация снижается в гиппокампе, а назначение антидепрессантов повышает концентрацию этого фактора [38, 39]. Особое внимание в развитии депрессивных расстройств в настоящее время уделяется роли цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α , CRP), а также генам, участвующим в иммунном ответе (PSMB4 и TBX21). Так, в исследованиях L.Jioa и соавт. у всех пациентов с инсультом и выраженными проявлениями депрессии был выявлен высокий уровень интерлейкина-6 (IL-6). Доказано стимулирующее воздействие цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α , CRP) на гипоталамическую гипофизарную систему и повышение уровня гормонов коры надпочечников, которые, запуская ряд био- и патобиохимических процессов, оказывают влияние на формирование психоэмоциональной нестабильности [33, 39, 40]. Повышенная цитокиновая активность может также привести к большей экспрессии генов, участвующих в метаболизме

триптофана, таких как индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). Если экспрессия IDO увеличивается, триптофан будет преобразован в кинуренин, а не в 5-НТ. Последующий эффект может привести к снижению уровня 5-НТ в лимбической системе, височных долях, лобных долях и базальных ганглиях, что также способствует развитию тревожно-депрессивных расстройств [41].

Ряд исследований выявили взаимосвязь характера инсульта и области поражений мозга с развитием тревожно-депрессивных расстройств, так при локализации очага в области подкорковых образований и лобных долей, более чем у 90% пациентов отмечалась клинически выраженная депрессия. Выраженность депрессивных расстройств при геморрагическом инсульте была максимальной [33, 42, 43]. Развитие ПД у пациентов с подобными локализациями очага ассоциировано со снижением синтеза серотонина (5-НТ) и норэпинеффрина в связи с развитием дисбаланса серотонинергических и норэпинеффринергических систем, при исследовании цереброспинальной жидкости выявлены низкие уровни метаболита серотонина – 5-НТ, 5-гидроксиндолуксусной кислоты [44].

В рамках поиска биологических маркеров различных депрессий и предикторов терапевтической эффективности исследуется ряд патофизиологических показателей при депрессиях, отражающих нарушения циркадианного ритма. Доказано, что при заболеваниях центральной нервной системы, артериальной гипертензии, кардиальной патологии наблюдается нарушение циркадианных функций. Отмечено, что патология составляющих цикла сон-бодрствование связана с рядом нарушений нейробиохимических процессов и изменением концентрации мелатонина, пролактина, кортизола, кортикотропин-рилизинг-гормона, тиреостимулирующего гормона интерлейкина 2 и 6 [10, 39].

Таким образом, распространенность и клинико-эпидемиологическое значение хронобиологических аномалий при депрессиях требуют разработки новых методов и изучения влияния уже известных антидепрессивных средств, которые могут быть использованы в широкой клинической практике наряду с существующими немедикаментозными средствами [45].

Особенности лечения постинсультных психоэмоциональных нарушений

Установлено, что уменьшение выраженности тревоги и депрессии у пациентов с инсультом способствует получению более эффективного результата реабилитации в относительно в короткие сроки, в то время как у пациентов без коррекции нарушений психоэмоционального фона восстановление утраченных функций происходит в два раза медленнее [46].

Согласно современным взглядам, лечение депрессии с клинически выраженными симптомами при инсульте, должно рассматриваться как составная часть процесса реабилитации [46, 47]. Однако на сегодняшний день, специфическая терапия депрессии, учитывающая патогенетические аспекты ее развития, у этих больных не разработана [48]. Традиционный подход ведения пациентов с симптомами данных расстройств основан на методах психотерапии, фармакологической коррекции и их комбинации. Психотерапевтическое воздействие при инсульте в большей степени эффективно в целях профилактических мер развития ПД [49].

При назначении медикаментозного лечения учитывается тяжесть и выраженность психо-эмоцио-

нальных нарушений, а также характеристики определенных препаратов [39, 48]. Определяющим фактором эффективности медикаментозной терапии является состояние серотонинергической, гипоталамо-гипофизарно-адреналовой, глутаматергической и иммунной систем организма [50]. У пациентов с инсультом имеются нарушения работы этих систем разной степени выраженности еще в доинсультном периоде, что обусловлено наличием высокой сосудистой коморбидности [27]. Основываясь на международных рекомендациях по ведению пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами при инсульте, обоснованной является тактика назначения антидепрессантов [39, 48]. Терапия постинсультных психо-эмоциональных расстройств требует более длительного лечения, чем депрессивный эпизод у соматически здоровых лиц, что обусловлено как длительным периодом титрования препаратов, так и более продолжительным периодом развития эффекта [20]. Средние сроки лечения составляют 6–12 мес. У пациентов пожилого возраста хорошая эффективность лечения ПД достигается назначением антидепрессантов с препаратами ноотропного, нейрометаболического антиоксидантного действия [21].

Среди антидепрессантов препаратами первого выбора для лечения депрессии у больных инсультом являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), в связи с их достаточно хорошей переносимостью они легко дозируются и практически не влияют на эффективность гипотензивной терапии [22, 23]. В этой группе препаратов наилучшим соотношением эффективности и безопасности обладают эсциталопрам и флувоксамин. Начальная доза эсциталопрама составляет 10 мг, препарат принимается 1 раз в сутки, далее, в зависимости от индивидуальной реакции. Со 2–3-й недели приема доза может быть увеличена до 20 мг/сут, продолжительность приема не менее 6 мес. [5]. По данным рандомизированного исследования, при приеме эсциталопрама депрессивные расстройства были отмечены у 8,5%, в группе плацебо – у 22,4% больных, причем в группе эсциталопрама улучшилась вербальная и визуальная память, вне зависимости от степени коррекции депрессивных симптомов [40]. Также отмечено, что прием препарата более 12 нед. увеличивает выработку иРНК мозгового нейротрофического фактора (BDNF), что оказывает влияние на восстановление неврологического дефицита путем активации процессов нейропластичности [51]. Широкое применение в лечении больных с ПД получил флувоксамин. Его преимущество состоит в том, что наряду с выраженным антидепрессивным эффектом он обладает противотревожным действием, что является эффективным в отношении панических атак, которые являются частыми спутниками ПД. Стартовая доза препарата 50 мг 1 раз в сутки, рекомендуется постепенное повышение дозировки до 100–150 мг, обычно эффективная доза составляет 100 мг/сут, средняя длительность терапии 8–10 мес. [28, 29]. Особое внимание в отношении лечения расстройств психоэмоционального фона у больных инсультом заслуживает агомелатин, который по своим характеристикам является антидепрессантом с механизмом агонистического воздействия на мелатонинергические (MT₁ и MT₂) рецепторы и антагонистическим на 5-НТ_{2C} рецепторы. Эффект препарата базируется на увеличении высвобождения дофамина, норадреналина в основном в области префронтальной коры и восстановлении циркадианных ритмов за

счет стимуляции мелатониновых рецепторов, влияния на внеклеточную концентрацию серотонина зарегистрировано не было. Препарат назначают в остром периоде инсульта, стартовая доза 25 мг/сут, с последующим ее повышением при хорошей переносимости, начиная со 2-й недели приема до 50 мг/сут. На фоне приема препарата отмечено снижение выраженности депрессивных расстройств, у всех пациентов улучшился сон, динамика восстановления неврологических нарушений по NIHSS была с более быстрым регрессом [51].

В настоящее время активно разрабатывается фармакогенетика, целью которой служит персонализированный подход к подбору терапии для повышения ее качества и эффективности. Следует отметить, то, что исключительно медикаментозным воздействием справиться с ПД довольно трудно [2]. По мнению многочисленных исследований, для эффективного лечения ПД, стандартная фармакотерапия этих расстройств должна быть дополнена новыми немедикаментозными методиками и технологиями [10, 37, 52]. К одной из таких технологий относится метод виртуальной реальности (ВР), который дает возможность моделировать для восприятия пациентом любого виртуального пространства, обеспечивать практически неограниченную обратную связь с ним и носить высокомотивационный характер для пациента [53]. Использование метода ВР позволяет создать для пациента ситуацию успеха, формируя психологический комфорт, мотивирующий на продолжение реабилитационных мероприятий [53]. Пациенты имеют возможность почувствовать себя вовлеченными в активное действие при выполнении задач, которые могут быть ограничены для выполнения в реальной жизни, что способствует повышению эмоционального фона, и служит одним из важных факторов благоприятного функционального и общего исхода инсульта [52–54]. По данным проведенных исследований, использование виртуальной реальности в дополнение к стандартной программе реабилитации позволило более чем на 15% уменьшить симптомы депрессии и профилактически повлиять на них, также у лиц с применением ВР отмечался лучший функциональный исход [52].

Таким образом, дополнение стандартных реабилитационных программ технологиями виртуальной реальности позволяет эффективно воздействовать на постинсультные аффективные нарушения, достоверно уменьшить тяжесть симптомов депрессии, главным образом за счет тревоги и апатии, что позволяет увеличить повседневную активность и улучшить качество жизни пациентов [52–54].

Литература/References

- Shreya Sangam. Post-stroke Depression: Epidemiology, Diagnosis, Risk Factors, and Management Division of Clinical and Translational Sciences, The University of Arizona, Tucson, USA. 2018; 1: 73–110.
- Rena D., Singh S., Pandhi A., Alexandrov A.V.. Post stroke depression. 2019; (1): 55–63. doi: 10.5772/intechopen.86935.
- Nickel A., Thomalla G. Post-Stroke Depression: Impact of Lesion Location and Methodological Limitations-A Topical Review. 2017; (2): 100–101. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00498>.
- Путилина М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. – 114. – № 6. – С. 86–92. / Putilina M.V. Trevozhno-depressivnyye rasstroystva i insul't. Vozmozhnyye etiologicheskie i patogeneticheskie korrelyacii. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 114: 6: 86–92. [in Russian]
- Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В., Гришина Д.А. Постинсультная депрессия. Взгляд невролога. Атмосфера. Нервные болезни. – 2009. – № 4. – С. 41–42. / Kadykov A.S., Shahparonova N.V., Grishina D.A. Postinsul'tnaya depressiya. Vzglyad nevrologa. Atmosfera. Nervnye bolezni. 2009; 4: 41–42. [in Russian]
- Williams L., Ghose S.S., Swinde R. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. American Journal of Psychiatry. 2004; 61 (6): 1090–1095. doi:10.1176/appi.ajp.161.6.1090
- Labi M.L.C., Phillips T.F., Gresham G.E. Psychosocial disability in physically restored long-term stroke survivors. Arch Phys Med Rehabil. 1980; 61: 561–565.
- Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2014. – Т. – 114. – № 10. – С. 81–86. / Koval'chuk V.V. Korrekciya kognitivnyh i psihoe-mocional'nyh rasstroistv u pacientov, perenessih insul't. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2014; 114: 10: 81–86. [in Russian]
- Huff W., Stecler R., Sitzer M. Poststroke depression: risk factors and effects of the course of the stroke. Nervenarzt. 2003; 74 (2): 104–114.
- Hackett M. Depression after stroke and cerebrovascular disease. In: The behavioral and cognitive neurology of stroke. Cambridge University Press. 2013; 1: 363–374.
- Robinson R.G. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. Biological Psychiatry. 2003; 54 (3): 376–387.
- Ferrari A.J., Somerville A.J., Baxter A.J., Norman R., Patten S.B., Vosa T., Whiteford H.A. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. Psychological Medicine. 2012; 43 (03): 471–481.
- Feng C., Fang M., Liu X.-Y. The Neurobiological Pathogenesis of Poststroke Depression. 2014; 268: 25–30. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/521349/>
- Cummings J.L., Mega M.S. Disturbances of mood and affect: cerebrovascular disease. In: Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience. Oxford: Oxford University Press. 2003; 1: 206.
- Дамулин И.В. Постинсультная деменция. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты. Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – № 1. – С. 28–32. / Damulin I.V. Postinsul'tnaya demenciya. Nekotorye diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2005; 1: 28–32. [in Russian]
- Almeida O.P., Waterreus A., Hankey G.J. Preventing depression after stroke: results from a randomized placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2006; 67 (7): 1104–1109.
- Landreville P., Desrosiers J., Vincent C., Verreault R., Boudreault V. BRAD Group. The role of activity restriction in poststroke depressive symptoms. Rehabil Psychol. 2009; 54 (3): 315–322.
- Löck J., Delbar A. Management of depression in elderly stroke patients. Neuropsychiatr, Dis Treat. 2010; 6: 539–49.
- Hackett M.L., Yapa C., Parag V., et al. Frequency depression after stroke: a systematic review of observational studies. Stroke. 2005; 36: 1330–40.
- Carota A., Bogousslavsky J. Mood disorders after stroke. Front Neurol Neurosci. 2012; 30: 70–4.
- Gaete J.M., Bogousslavsky J. Post-stroke depression. Exp Rev Neurother. 2008; 8: 75–92.
- Ramasubbu R., Tobias R., Buchan A.M. et al. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with post-stroke major depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006; 18: 96–9.
- Thorlund K., Druyt E., Wu P. et al. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2015; 63: 1002–1009.
- Seredinin S.B. Genetic differences on response to emotional stress and tranquilizers. Psychopharmacol & Biol Narcol. 2003; 1–2: 494–509.
- Camus V., Kraehenbuhl H., Preisig M., et al. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? Journal of Affective Disorders. 2004; 81 (1): 1–16.

26. Mayberg H.S., Robinson R.G., Wong D.E., et al. PET imaging of cortical S2- serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *American Journal of Psychiatry*. 1988; 145 (8): 937–943.
27. Hirschfeld R.M. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001; 3 (6): 244–254.
28. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Сорокина И. Б. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии*. Прил. «Инсульт». – 2001. – № 3. – С.28–31. / Gusev EI, Hecht AB, Bogolepova AN, et al. Features of depressive symptoms in patients with ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry. Suppl. «Stroke»*. 2001; 3: 28–31. [in Russian]
29. Филатова Е.Г., Добровольская Л.Е., Посохов С.И., Шаряпова Р.Б. К вопросу о патогенезе постинсультной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Инсульт)*. – 2002. – Т. 102. – № 7. – С. 22–27. / Filatova E.G., Dobrovolskaya L.E., Posohov S.I., SCharypova R.B. K voprosu o patogeneze postinsul'noï depressii. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S.Kor-sakova (Insul't)*. 2002; 102: 7: 22–27. [in Russian].
30. Sagen U., Vik T.G., Moum T., Morland T., Finset A., Dammen T. Screening for anxiety and depression scale and the Montgomery and Asberg depression rating scale. *J Psychosom Res*. 2009; 67 (4): 325–332.
31. Murray V., von Arbin M., Bartfai A., Berggren A.L. et al Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatr*. 2005; 66 (6): 708–16.
32. Xiong G.L., Fiuzat M., Kuchibhatla M. et al. Health status and depression remission in patients with chronic heart failure: patient-reported out-comes from the SADHART-CHF trial. *Circ Heart Fail*. 2012; 5: 688–692.
33. Palomäki H., Kaste M., Berg A., et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mainserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66 (4): 490–494.
34. Sheikh J.I., Cassidy E.L., Doraiswamy P.M. et al. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in patients with late-life depression and comorbid medical illness. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 86–92.
35. Rasmussen A., Lunde M., Poulsen D.L. et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics*. 2003; 44 (3): 216–221.
36. Paykel E.S. Classification of depressed patients: a cluster analysis derived grouping. *Br J Psychiatr Mar*. 1971; 118 (554): 275–288.
37. House A. Depression associated with stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996; 8: 453–457.
38. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Geddes J.R., Julian P.T., Higgins J.P.T., Churchill R., Watanabe N., Nakagawa A., Omori I.M., McGuire H., Tansella M., Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 746–758.
39. Костенко Е.В., Энеева М.Е., Бобырева С.Н. Антидепрессанты в комплексной терапии депрессивных расстройств и нарушений сна в постинсультном периоде. *Медицинский алфавит*. – 2015. – Т. 2. – № 19. – С. 19–24. / Kostenko E.V., Eneeva M.E., Bobyreva S.N. Antidepressanty v kompleksnoï terapii depressivnykh rasstroïstv i narushenii sna v postinsul'tnom periode. *Medicinskii alfavit*. 2015; 2 (19): 19–24. [in Russian]
40. Robinson R.G., Jorge R.E., Moser D.J. et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299 (20): 2391–2400.
41. Starkstein S.E., Robinson R.G., Berther M.L. et al. Depressive disorders following posterior circulation as compared with middle cerebral artery infarcts. *Brain*. 1988; 11: 375–87.
42. Bittner A., Goodwin R.D., Wittchen H.U., Beesdo K., Hlfler M., Lieb R. What characteristics of primary anxiety disorders predict subsequent major depressive disorder? *J Clin Psychiatry*. 2014; 65 (5): 618–626.
43. Semaan W., Hergueta T., Bloch G., Charpak Y., Duburcq A., Le Guern M.E., Alquier C., Rouillon F. Cross-sectional study of the prevalence of adjustment disorder with anxiety in general practice. *Encephale*. 2011; 27 (3): 238–244.
44. Graeff F.G. Role of 5-HT in stress, anxiety and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1996; 54 (1): 129–141.
45. Петрова Е. А., Савина М. А., Георгиевская Н. А., Шаклунова Н. В., Скворцова В. И. Постинсультные аффективные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2014. – № 10. – С. 12–17. / Petrova EA, Savina MA, Georgievskaya NA, et al. Post stroke affective disorders. *Journal neurology and Psychiatry*. 2011; 10: 12–17. [in Russian]
46. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2016. – № 8. – С. 4–10. / Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke in the Russian Federation: time for united concentrated activities. *Journal neurology and Psychiatry* 2007; 8: 4–10. [in Russian]
47. Sorbello D., Dewey H.M., Churilov L., Thrift A.G., Collier J.M., Donnan G., Bernhardt J. Very early mobilisation and complications in the first 3 months after stroke: further results from phase II of A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28 (4): 378–383.
48. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Орлов С.В. Щукина Е.П., Гончарова Е.М. Постинсультная депрессия. Фарматека. – 2011. – № 19. – С. 15–19. / Domashenko M.A., Maksimova M.YU., Orlov S.V. Shchukina E.P., Goncharova E.M. Postinsul'tnaya depressiya. *Far-mateka*. 2011; 19: 15–19. [in Russian].
49. Mayberg H.S., Robinson R.G., Wong D.F. PET imaging of cortical S2 receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry*. 1988; 145: 937–943.
50. Cattaneo A., Bocchio-Chiavetto L., Zanardini R. et al. Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2010; 13: 1: 103–108.
51. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В. Эффективность вальдоксана в профилактике и лечении постинсультной депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2013. – 2. – С. 16–22 / Hasanova D.R., Zhitkova Yu.V. Effektivnost' val'doksana v profilakike i lecheii postinsul'tnoj depresii. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2013; 2: 16–22. [in Russian]
52. Смоленцева И.Г., Амосова Н.А., Кривонос О.В., Маслюк О. А. Реабилитация больных с церебральным инсультом с использованием метода виртуальной реальности. *Здоровье и образование: электрн. науч.-образ. Вестник*. – 2013. – Т. 15. – № 12. – С. 33–39 / Smolentseva IG, Amosova NA, Krivonos OV, Maslyuk OA. Rehabilitation of patients with the cerebral stroke with use of the method of virtual reality. *The Scientific & Educational Bulletin «Health & Educational Millennium»* 2013; 15 (12): 33–39. [in Russian]
53. Saposnik G., Levin M. Outcome Research Canada (SOR- Can) Working Group. Virtual reality in stroke rehabilitation: a meta-analysis and implications for clinicians. *Stroke*. 2011; 42 (5): 1380–6.
54. Burdea G., Coiffet P. *Virtual Reality Technology*. 2nd edition with CD. Wiley, New Jersey. 2003; 2: 45–47.

Сведения об авторах:

Ноздрюхина Наталия Васильевна – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва
Кабаева Екатерина Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва
Кирилук Евгений Владимирович – врач-невролог, заведующий отделением реабилитации для больных с заболеваниями ЦНС, Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова ДЗМ, Москва
Тушова Кристина Андреевна – ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва
Каримов Абдукаюм Абдукаирович – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва