

УДК 616.8-009.17

DOI: 10.17816/pmj38237-44

УСТАЛОСТЬ КАК СИМПТОМ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Т.В. Байдина^{1}, Т.И. Колесова², Ю.В. Малинина³, Т.Н. Трушниковая¹, М.А. Данилова¹*

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²ООО «Клиника Медгарант», г. Пермь,

³Пермская краевая клиническая больница, Россия

FATIGUE AS A SYMPTOM OF NEUROLOGICAL DISEASES

T.V. Baidina^{1}, T.I. Kolesova², Yu.V. Malinina³, T.N. Trushnikova¹, M.A. Danilova¹*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²LLC "Clinic Medgarant", Perm,

³Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Цель. Изучался синдром усталости при различных органических заболеваниях мозга.

Материалы и методы. Обследованы пациенты, находящиеся в восстановительном периоде полушарного инсульта, с болезнью Паркинсона и рассеянным склерозом. Наряду с клиническим, проведено исследование по анкете астении MFI-20, FIS (Fatigue Impact Scale), FSS (Fatigue Severity Scale).

Результаты. Установлено, что у пациентов с различными заболеваниями центральной нервной системы отмечается синдром усталости, являющийся нозогенным, то есть следствием органического мозгового повреждения.

Выводы. Наличие синдрома усталости при органических заболеваниях мозга не вызывает сомнения, а вопрос о его происхождении нуждается в изучении.

Ключевые слова. Инсульт, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, синдром усталости.

Objective. The aim of the work was to study the fatigue syndrome in various organic brain diseases.

Materials and methods. Patients in the recovery period of hemispheric stroke, with Parkinson's disease and multiple sclerosis were examined. Along with the clinical one, there was conducted a study using the asthenia questionnaire MFI-20, FIS (Fatigue Impact Scale), FSS (Fatigue Severity Scale).

© Байдина Т.В., Колесова Т.И., Малинина Ю.В., Трушниковая Т.Н., Данилова М.А., 2021

тел. +7 912 481 26 40

e-mail: tatiana_baidina@mail.ru

[Байдина Т.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики; Колесова Т.И. – кандидат медицинских наук, врач-невролог; Малинина Ю.В. – кандидат медицинских наук, врач-невролог; Трушниковая Т.Н. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики, Данилова М.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики].

© Baidina T.V., Kolesova T.I., Malinina Yu.V., Trushnikova T.N., Danilova M.A., 2021

тел. +7 912 481 26 40

e-mail: tatiana_baidina@mail.ru

[Baidina T.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Medical Genetics; Kolesova T.I. – Candidate of Medical Sciences, neurologist; Malinina Yu.V. – Candidate of Medical Sciences, neurologist; Trushnikova T.N. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Neurology and Medical Genetics; Danilova M.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Neurology and Medical Genetics].

Results. It has been established that patients with various diseases of the central nervous system have a syndrome of fatigue, which is a nosogenic one, that is, a consequence of organic brain damage.

Keywords. Stroke, Parkinson's disease, multiple sclerosis, fatigue syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Усталость – симптом, которому в клинической практике редко уделяется достаточное внимание, а между тем в ряде случаев он определяет субъективное состояние больного и существенно снижает качество жизни. Для клинического использования усталость лучше всего определяется как трудности в инициации и/или поддержания добровольной деятельности. Наиболее развернутым и точным определением этого симптома является следующее: ощущение физической усталости и отсутствия энергии, нарушающее повседневную физическую и социальную жизнь, не связанное с умственным переутомлением, депрессией, сонливостью, нарушением двигательных функций [1]. Часто усталость является психогенным явлением и в этом случае легко диагностируется, встраиваясь в общую клиническую картину заболевания. Однако усталость может быть также следствием нейромедиаторных, нейродинамических и структурных изменений, возникающих при органических заболеваниях мозга. В этом случае усталость обычно маскируется очаговыми неврологическими симптомами и остается за пределами внимания врача и пациента, являясь нередко наиболее дезадаптирующим проявлением болезни.

Диагностика усталости затрудняется, с одной стороны, субъективностью этого ощущения, с другой – отсутствием общепринятого определения синдрома. Объективных критериев синдрома усталости, а также инструментальных методов для ее

оценки до сих пор не существует. В настоящее время за основу измерения и диагностики синдрома приняты количественные шкалы и опросники. По феноменологии принято выделять физическую усталость (снижение способности поддержания физической активности) и психическую (уменьшение способности выполнения умственных задач, требующих поддержания активности когнитивных функций). Иногда при ощущении постоянной усталости или истощения у пациентов доминирует один из ее видов, но в подавляющем большинстве случаев присутствуют оба. Тем не менее показатель тяжести умственной усталости часто не коррелирует с уровнем физической усталости, что дает основание предполагать наличие независимых механизмов их формирования [2]. Выделяют также усталость периферическую (возникает при нарушении нервно-мышечной передачи, нарастает в результате стереотипных повторяющихся движений) и центральную. Характерной особенностью последней является ощущение постоянного истощения. Зачастую выраженность центральной усталости не связана с природой и тяжестью основного заболевания [3].

Синдром усталости при различных неврологических заболеваниях обычно развивается постепенно, однако в трети случаев зафиксировано его внезапное или подострое начало.

Цель исследования – установить наличие, выраженность синдрома усталости при различных органических заболеваниях мозга и его связь с основными характеристиками заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 113 больных в раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта (92 мужчины и 21 женщина, возраст 40–60 лет), большинство больных перенесли относительно легкий инсульт (более 55 баллов по Скандинавской неврологической шкале инсульта – SCA). Усталость оценена по анкете астении MFI-20, используемой для количественной оценки основных ее проявлений. Анкета состоит из 20 вопросов с градуированными вариантами ответов. При анализе они группируются в пять шкал: общей астении, физической и психической астении, снижения активности и снижения мотивации. Максимально возможная выраженность астении оценивается в 100 баллов (по 20 в каждой шкале), минимальная – в 20 баллов (по 4 в каждой шкале). Анкета заполнялась исследователем в соответствии с выбором пациента.

Обследованы 68 пациентов (47 женщин и 21 мужчина) с болезнью Паркинсона (БП). Верификацию диагноза осуществляли в соответствии с МКБ-10, специальный код рубрики для БП – G20. Диагноз формулировали согласно рекомендациям Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава РФ с указанием клинической формы, присутствия постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы, распределения выявленных симптомов в конечностях, выраженности когнитивных нарушений, депрессии и вегетативной недостаточности, уточнением стадии болезни по Хен и Яру (1967) и темпа прогрессирования. Количественная оценка двигательных нарушений проводилась с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы БП (УШОБП) (Unified Parkinson's Disease

Rating Scale – UPDRS), 3-я версия (Fahn S., Elton R.L., 1987).

Средний возраст больных составил 64 (55–72) года, длительность болезни – 4 (2–6) года, тяжесть заболевания по шкале Хен–Яр – 2,5 (2,0–3,0). По степени тяжести заболевания пациентов разделили на следующие группы: 25 больных – с легкой степенью тяжести (первая группа), 36 – средней (вторая группа), 7 – тяжелой (третья группа). Группу контроля составили 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Для оценки утомляемости использовалась шкала оценки влияния утомляемости на разные сферы жизни пациента FIS – Fatigue Impact Scale.

Третьей группой обследованных были 60 пациентов с достоверным диагнозом рассеянного склероза (РС) (16 мужчин и 44 женщины) с длительностью заболевания 6,5 (2–15) г. Средний возраст их составил 40 (29–50) г. У 51 (85 %) человека установлен ремиттирующий РС, у 9 (15 %) – вторично-прогрессирующий РС. Произведено клиническое исследование больных с оценкой неврологического статуса по шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale). Среднее значение EDSS составило 3,5 (2,5–4,5) балла. Для оценки синдрома усталости были использованы следующие шкалы: FIS и шкала оценки выраженности утомляемости (Fatigue Severity Scale – FSS).

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета программ Statistica v. 6.0 с использованием непараметрических методов. Количественные признаки охарактеризованы медианой, верхней и нижней квартилью. Для сравнения двух независимых признаков использован критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ выполнен по Спирману. Критический

уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентов, перенесших инсульт, беспокоили слабость, утомляемость, не связанные с физической и эмоциональной нагрузкой и не проходящие после отдыха, что соответствует определению усталости. При объективизации и количественной оценке усталости при помощи MFI-20 средние значения показателей астении были существенно, по сравнению с контрольной группой, повышены по всем параметрам (общая астения, $p = 0,005$; физическая астения, $p = 0,000$; снижение активности, $p = 0,000$; снижение мотивации, $p = 0,005$; психическая астения, $p = 0,005$). Несколько более выраженное повышение отмечено по шкалам физической астении и снижения активности. Шкала снижения мотивации не преобладала над прочими компонентами астении, что не соответствует профилю реактивной астении, при которой расстройства мотивации являются первичными и ведущими. Исследуемые параметры существенно отличались от контрольных не только в группе в целом, но и у больных с минимальным неврологическим дефицитом (SCA > 55 баллов): 26 из них считали, что не могут работать, и оценка их социальной дезадаптации по Оксфордской шкале составила 2 балла, что соответствует «ограничению привычного образа жизни». Отмечена корреляция ($r = 0,60$, $p = 0,001$) между суммарным баллом астении и показателем социальной дезадаптации у этой категории больных. В возрастных группах 40–49 и 50–60 лет суммарный балл по анкете астении существенно не различался ($p = 0,306$). Пол больных также не оказывал влияния на

выраженность астении ($p = 0,879$). Таким образом, вклад личностного реагирования в формирование постинсультной астении представляется несущественным. Это предположение подтверждается отсутствием преобладания мотивационных нарушений над прочими компонентами астении [4]. Не отличалась выраженность астении у больных с право- и левосторонней локализацией инсульта ($p = 0,782$). Однако установлено выраженное повышение показателей общей и физической астении, снижения активности, а также суммарного балла у больных с относительно более тяжелым инсультом по сравнению с легким. Выявленная закономерность подтверждает преимущественно вторичный, соматогенный характер постинсультной астении. Таким образом, в раннем восстановительном периоде инсульта развивается вторичная астения со всеми компонентами астенического синдрома с некоторым преобладанием физических симптомов и снижением активности. Выраженность ее зависит от тяжести инсульта. Астенический синдром отмечается в том числе и у больных, перенесших легкий инсульт. У этой категории пациентов именно астенические расстройства обуславливают социальную, в том числе и трудовую, дезадаптацию. По своему происхождению постинсультная астения является преимущественно соматогенной.

Произведена оценка утомляемости в группе пациентов с БП. Средний показатель утомляемости составил 33 (25–42) балла, что было достоверно ($p = 0,000$) выше, чем в группе контроля (15; 9–19 баллов). Средний балл утомляемости у больных с легкой степенью тяжести БП составил 28 (19–38) баллов, средней – 31,5 (26–42), тяжелой – 46,5 (39,5–50,5) ($p^{1-2} = 0,340$; $p^{1-3} = 0,046$;

$p^{2-3} = 0,046$). Выявленная утомляемость (более 36 баллов по MFIS) отмечена у 34 (50 %) пациентов. Суммарный показатель шкалы утомляемости не коррелировал с возрастом больных ($R = 0,12, p = 0,343$), продолжительностью ($R = 0,25, p = 0,060$) и степенью тяжести болезни ($R = 0,22, p = 0,090$), выраженностью двигательных расстройств ($R = 0,16, p = 0,210$). Показатель «когнитивной» утомляемости не коррелировал с возрастом больных ($R = 0,23, p = 0,301$), продолжительностью ($R = 0,34, p = 0,122$) и степенью тяжести болезни ($R = 0,26, p = 0,242$), выраженностью двигательных расстройств ($R = 0,04, p = 0,831$). Показатель «физической» утомляемости не был связан с возрастом больных ($R = 0,20, p = 0,360$), продолжительностью ($R = 0,05, p = 0,811$) и степенью тяжести болезни ($R = 0,32, p = 0,140$), выраженностью двигательных расстройств ($R = 0,12, p = 0,591$). Показатель «психосоциальной» утомляемости не зависел от возраста больных ($R = 0,21, p = 0,342$), продолжительности ($R = -0,03, p = 0,873$) и степени тяжести болезни ($R = 0,13, p = 0,562$), выраженности двигательных расстройств ($R = -0,15, p = 0,501$). Проведенный корреляционный анализ между отдельными подпунктами шкалы УШОБП и показателями утомляемости показал достоверную корреляцию между степенью тремора правой руки и «психосоциальной» утомляемостью ($R = 0,28, p = 0,031$), «когнитивной» ($R = 0,33, p = 0,010$) утомляемостью и суммарным баллом MFIS ($R = 0,30, p = 0,011$), степенью тремора правой ноги и «психосоциальной» утомляемостью ($R = 0,34, p = 0,001$), «когнитивной» ($R = 0,40, p = 0,012$) утомляемостью и суммарным баллом MFIS ($R = 0,38, p = 0,001$). Общее значение УШОБП не коррелировало с выраженностью синдрома усталости.

Пациенты с РС отличались следующими характеристиками: у большинства из них в течение длительного времени наблюдался «синдром постоянной усталости», проявляющийся истощением работоспособности без связи с депрессией и мышечной слабостью, необходимостью в частом отдыхе. Усталость у больных РС отличалась от обычной усталости здоровых людей, она не была адекватна физической нагрузке, нарушала обычную дневную активность и затрудняла выполнение домашней работы. Отмечалось снижение интересов, уменьшение способности к выполнению умственных заданий. Почти все больные РС с усталостью отмечали ее усугубление в жару и после принятия горячей ванны или душа, тогда как холод приносил облегчение. Эти проявления присутствовали практически ежедневно, большую часть дня, длились более месяца. Жалобы на усталость часто выявлялись лишь при активном опросе. Среднее значение усталости по MFIS у больных РС составило 39,5 (24–53) балла, что существенно ($p = 0,001$) превысило контрольное значение (12; 8–26 баллов) по шкале FSS – 39,5 (23–55). Оценка по шкале MFIS выявила признаки этой патологии у 35 (53 %), по шкале FSS – у 38 (57,6 %) больных. Таким образом, усталость характерна для РС в целом и присутствует более чем у половины больных. Усталость присутствовала у 28 женщин из 47 и у 7 мужчин из 19 по шкале MFIS ($\chi^2 = 2,81, p = 0,093$), по шкале FSS признак этой патологии был выявлен у 29 женщин ($n = 47$) и у 9 мужчин ($n = 19$) ($\chi^2 = 1,14, p = 0,286$). Таким образом, по частоте синдрома усталости мужчины и женщины не различались. Установлена прямая корреляционная зависимость всех изучаемых показателей синдрома усталости от возраста больных

($R = 0,34$, $p = 0,004$). Такая зависимость не обязательно свидетельствует о влиянии возраста на усталость, так как пациенты были молодыми (средний возраст 40; 29–50 лет). Более вероятно, что эта связь опосредована длительностью заболевания, которая коррелировала с возрастом ($R = 0,67$, $p = 0,000$) и была прямо связана с усталостью ($R = 0,35$, $p = 0,003$). Проведен анализ влияния типа течения РС на усталость. Установлено, что при ремиттирующем типе течения усталость наблюдалась у 27 человек из 55, при вторично-прогрессирующем – у 8 из 11 ($\chi^2 = 2,06$, $p = 0,151$) (оценка по шкале MFIS), по шкале FSS признак этой патологии был выявлен у 31 человека при ремиттирующем типе и у 7 при вторично-прогрессирующем ($\chi^2 = 0,20$, $p = 0,656$). Таким образом, частота усталости не различалась у больных РС с различными типами течения заболевания. Проведен корреляционный анализ связи синдрома усталости с балльной оценкой по шкале EDSS: нарастание неврологического дефицита сопровождалось увеличением выраженности усталости (MFIS, общая усталость & EDSS: $R = 0,43$, $p = 0,000$; FSS, усталость & EDSS: $R = 0,028$, $p = 0,024$). Анализ связи синдрома усталости с выраженностью нарушений различных функций нервной системы, оцененных по EDSS, показал, что усталость ассоциируется с пирамидными ($R = 0,41$, $p = 0,000$), координаторными ($R = 0,28$, $p = 0,025$), тазовыми симптомами. Такая связь кажется закономерной, так как именно эти симптомы влияют на качество жизни больных, ограничивая их функциональные возможности. Возникает вопрос, не является ли усталость следствием пирамидных расстройств у данной категории больных? Чтобы на него ответить, мы разделили больных РС на две группы: с пирамидными

симптомами, нарушающими двигательную функцию (2 балла и более по шкале Куртцке), и больные с пирамидными симптомами без двигательных расстройств или без пирамидных симптомов (балл по пирамидной подшкалы менее 2). В первой группе «MFIS, общая усталость» она была выражена больше ($p = 0,005$). Таким образом, двигательные расстройства могут имитировать и усиливать усталость. Однако было установлено, что при РС без пирамидных нарушений также наблюдается синдром усталости. Из полученных результатов можно сделать вывод, что усталость у больных РС является самостоятельным синдромом, хотя и связанным с поражением пирамидного тракта, но не всецело обусловленным очаговой неврологической симптоматикой. Аналогично выявлено, что координаторные нарушения оказывают влияние как на физическую усталость, так и на общую усталость в целом по шкале MFIS, однако у больных РС без координаторных нарушений усталость была более выражена, чем в группе контроля.

Выводы

Во всех обследованных группах: восстановительный период инсульта, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз – при всех различиях в исходных характеристиках больных, патогенезе и патоморфологии заболевания, установлено наличие синдрома усталости, который имеет соматогенную (нозогенную) природу.

Механизмы, приводящие к возникновению синдрома усталости, до сих пор остаются неясными. Для объяснения генеза данного синдрома в рамках разных заболеваний предлагаются различные теории, одной из которых является нейрофункциональная, объясняющая

усталость нейромедиаторно-функциональной дисфункцией в системе стриато-таламo-корковых связей. Основанием для этой гипотезы послужило обнаружение изменения кровотока и снижения метаболизма глюкозы, выявленное методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), в скорлупе и премоторных отделах лобной коры у пациентов с повышенной усталостью при БП. Подобное исследование также провели у пациентов с РС. По сравнению с пациентами без усталости, у пациентов с РС, имеющих повышенную усталость, при проведении ПЭТ было выявлено существенное снижение метаболизма глюкозы в области двусторонней префронтальной коры, премоторной коры, скорлупы, а также в белом веществе с распространением от ключовидной извилины к головке хвостатого ядра. Связь усталости с функциональными изменениями в лобных отделах мозга косвенно подтверждается корреляцией тяжести усталости с показателями снижения перфузии лобных отделов коры у пациентов с БП [5].

Имеются предположения, что усталость (наряду с апатией и ангедонией) может быть следствием нейрональной дегенерации в зонах мозга, ответственных за мотивационно обусловленное поведение. К таким мозговым «центрам вознаграждения», поддерживающим мотивацию, относят дофаминергические проекции, связывающие вентральную покрышку с аккумбентным ядром лимбической системы [6]. Некоторые авторы предполагают, что в генезе усталости значимую роль играют нарушения взаимодействия нейромедиаторов в головном мозге. Связь дефицита дофамина с усталостью была подтверждена наблюдениями о быстром нивелировании утомляемости у пациентов после перорального приема препаратов леводопы и метилфенидата [7].

Есть исследования, доказывающие роль серотонинергической недостаточности в формировании синдрома усталости у больных РС [8].

Известны немногочисленные попытки выяснения зависимости данного синдрома от уровня маркеров воспаления [9].

Таким образом, наличие синдрома усталости при органических заболеваниях мозга не вызывает сомнений, а вопрос о его происхождении нуждается в изучении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Нодель М.Р.* Утомляемость при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова 2009; 9: 23–26.
2. *Lou J.S., Kearns G., Oken B. et al.* Exacerbated physical and mental fatigue in Parkinsons disease. *Mov Dis* 2001;16: 190–196.
3. *Chaudhuri A., Behan P.O.* Fatigue in neurological disorders. *The Lancet* 2004; 363: 978–986.
4. *Байдина Т.В.* Воспалительные механизмы атеросклеротического поражения магистральных артерий головы в развитии атеротромботического инсульта и возможности их терапевтической коррекции статинами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2006.
5. *Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н.* Дифференциальная диагностика паркинсонизма. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова 2003; 3: 54–60.
6. *Chaudhuri A., Behan P.O.* Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 2000; 179: 34–42.
7. *Mendonça D.A., Menezes K, Jog M.S.* Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Movement Disorders* 2007; 22(14): 2070–2076.

8. Акинцева Ю.В., Байдина Т.В. Тромбоцитарный серотонин у больных рассеянным склерозом. *Врач-аспирант* 2011; 4 (5.4): 614–619.

9. Байдина Т.В., Торган Т.И., Демчук Н.Д., Данилова М.А. Воспалительные механизмы формирования синдрома усталости при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 115 (3): 61–64.

REFERENCES

1. Nodel' M.R. Fatigue in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2009; 9: 23–26 (in Russian).

2. Lou J.S. Kearns G., Oken V. et al. Exacerbated physical and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2001; 16: 190–196.

3. Chaudhuri A., Behan P.O. Fatigue in neurological disorders. *The Lancet* 2004; 363: 978–986.

4. Bajdina T.V. Inflammatory mechanisms of atherosclerotic lesions of the main arteries of the head in the development of atherothrombotic stroke and the possibility of their therapeutic correction with statins: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Perm' 2006 (in Russian).

5. Levin O.S., Fedorova N.V., Shtok V.N. Differential diagnosis of parkinsonism. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2003; 3: 54–60 (in Russian).

6. Chaudhuri A., Behan P.O. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 2000; 179: 34–42.

7. Mendonça D.A., Menezes K, Jog M.S. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Movement Disorders* 2007; 22 (14): 2070–2076.

8. Akinceva YU.V., Bajdina T.V. Platelet serotonin in patients with multiple sclerosis. *Vrach-aspirant* 2011; 4 (5.4): 614–619 (in Russian).

9. Bajdina T.V., Torgan T.I., Demchuk N.D., Danilova M.A. Inflammatory mechanisms of fatigue syndrome formation in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2015; 115(3): 61–64 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 01.02.2021