

© Алексеева А.Г. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 616-002

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-74-84>

Тактика ведения больных приступообразной шизофренией на этапе ремиссии с учетом иммунологических показателей

А.Г. Алексеева, Т.П. Ключник, С.А. Зозуля, О.А. Борисова, Г.И. Копейко
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Анна Григорьевна Алексеева, agalexeeva@yandex.ru

Резюме

Обоснование: исследование различных аспектов состояния клинической ремиссии при приступообразной шизофрении занимает значительное место на современном этапе развития психиатрической науки. Поддерживающая и профилактическая терапия в виде персонализированного ее варианта приобретает ключевое значение для повышения качества ремиссии, стабилизации и уменьшения вероятности обострения эндогенного процесса. **Цель работы:** разработка патогенетически обоснованной тактики лечения приступообразной шизофрении на этапе ремиссии с применением комплексной оценки клинических, психометрических и иммунологических показателей больных, позволяющей осуществлять контроль качества и стабильности ремиссии, а также обнаружить доклинические признаки обострения заболевания. **Пациенты и методы:** обследован 91 пациент (24 мужчины и 67 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет в состоянии ремиссии после перенесенных приступов эндогенного заболевания с приступообразной формой течения (длительность ремиссии составляла от 6 мес. до 12 лет). Использованы клиничко-психопатологический, психометрический (шкала PANSS), иммунологический («Нейроиммуно-тест»), клиничко-катамнестический и статистический методы (критерий Манна–Уитни, критерий Уилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена). **Результаты:** определение воспалительных и аутоиммунных маркеров плазмы крови в динамике заболевания и их сопоставление с выраженностью психопатологической симптоматики у больных шизофренией позволило сформировать две группы пациентов, различающихся разнонаправленными корреляционными связями между изменением клинического состояния (по шкале PANSS) и уровнем активации иммунной системы, оцениваемой по совокупности определяемых иммунных маркеров. Для пациентов 1-й группы ($n = 58, 63,74\%$) ослабление интенсивности психопатологической симптоматики в ремиссии ассоциировано со снижением уровня активации иммунной системы («положительные» корреляции). У пациентов 2-й группы ($n = 33, 36,26\%$) уровень активации иммунной системы в ремиссии не снижается и остается в пределах показателей острой стадии заболевания («отрицательные» корреляции). Показано, что повышение уровня активации иммунной системы может служить прогностическим критерием вероятностного обострения психопатологической симптоматики в ремиссии у пациентов 1-й группы. На основе определения иммунологических показателей крови в ремиссии разработана тактика персонализированной терапии для этих пациентов. Один из приемов предполагает возврат от поддерживающих доз препаратов к лечебным. Другая опция рассматривает дополнительное применение препаратов другой группы для предупреждения обострения эндогенного заболевания. В большинстве случаев эта тактика способствует относительно благоприятной динамике клинической ремиссии без значительного изменения психического состояния. Для пациентов 2-й группы тактика персонализированной терапии означает продолжение длительной активной терапии. **Вывод:** комплексная оценка клинических, психометрических и иммунологических показателей у пациентов с приступообразной шизофренией может быть использована для контроля качества и стабильности ремиссии, а также для обнаружения доклинических признаков обострения эндогенного процесса.

Ключевые слова: шизофрения, приступообразное течение, ремиссия, иммунологический статус, прогнозирование обострения, профилактика, персонализированная терапевтическая тактика, воспаление, «Нейроиммуно-тест», воспалительные и аутоиммунные маркеры

Для цитирования: Алексеева А.Г., Ключник Т.П., Зозуля С.А., Борисова О.А., Копейко Г.И. Тактика ведения больных приступообразной шизофренией на этапе ремиссии с учетом иммунологических показателей. *Психиатрия*. 2024;22(4):74–84. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-74-84>

Treatment Tactics in Remission Stage of Episodic Schizophrenia Taking into Account Immunological Parameters

A.G. Alekseeva, T.P. Klyushnik, S.A. Zozulya, O.A. Borisova, G.I. Kopeyko

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Anna G. Alekseeva, agalexeeva@yandex.ru

Summary

Background: the study of clinical remission in schizophrenia has a significant place at the current stage of development of psychiatric science. Prevention therapy and personalized prophylactic therapy is important to improve the quality of remission, stabilization of the endogenous process and prevention of exacerbation. The **aim** was to develop apathogenetically grounded method of treatment of episodic schizophrenia at the remission stage using complex assessment of clinical, psychometric and immunological parameters of patients, which allows to control the quality and stability of remission, as well as prediction of exacerbation of the endogenous process. **Patients and methods:** 91 patients (24 men and 67 women) aged from 18 to 70 years were examined. They were in remission after suffering attacks of an endogenous disease with episodic course (the duration of remissions ranged from 6 months to 12 years). Clinical-psychopathological, psychometric, immunological, clinical and follow-up, and statistical methods were used. **Results:** determination of inflammatory and autoimmune markers of blood plasma in the dynamics of the disease and their comparison with the severity of psychopathological symptomatology of patients with schizophrenia, made it possible to form 2 groups of patients with differently directed correlations between the change in clinical state (according to the PANSS scale) and the level of activation of the immune system, assessed in the aggregate immune markers determined. For patients of group 1 ($n = 58$; 63.74%) the decrease of the intensity of psychopathological symptoms in remission is associated with a decrease in the level of immune system activation («positive» correlations). For the patients of group 2 ($n = 33$; 36.26%) the level of immune system activation in remission does not decrease and remains at the level of the acute stage of the disease ("negative" correlations). It is shown that the increase in the level of immune system activation in patients of group 1 is a prognostic immunological criterion of possible exacerbation of psychopathological symptoms in remission. Based on the determination of immunological blood parameters in remission, personalized treatment tactics have been developed for these patients, associated with the transition from maintenance doses of drugs to therapeutic ones or additional use of drugs of another group. In most cases, this tactic contributed to relatively favorable dynamics of the existing clinical remission without significant changes in the condition. For patients of group 2, the personalized therapy tactics involves continuation of long-term active therapy. **Conclusions:** complex assessment of clinical, psychometric and immunological parameters of patients with episodic schizophrenia, which allows to control the quality and stability of remission, can be used to control the quality and stability of remission, as well as to detect preclinical signs of exacerbation of the endogenous process.

Keywords: schizophrenia, remission, immunologic status, exacerbation prediction, prophylaxis, personalized therapeutic tactics for schizophrenia, inflammation, NeuroImmuno-Test, inflammation and autoimmune markers

For citation: Alekseeva A.G., Klyushnik T.P., Zozulya, S.A. Borisova O.A., Kopeyko G.I. Treatment Tactics in Remission Stage of Episodic Schizophrenia Taking into Account Immunological Parameters. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):74–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-74-84>

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в психиатрических исследованиях, посвященных различным аспектам шизофрении, все большее внимание уделяется изучению ремиссий [1–3]. Происходящая в настоящее время смена терапевтической парадигмы с купирующей на превентивную обуславливает возможность ранней диагностики эндогенного заболевания, профилактики обострения, а также улучшение качества ремиссии. Одним из факторов увеличения продолжительности ремиссии является широкий выбор современных психофармакологических препаратов, в том числе и антипсихотиков нового поколения, использование которых способствует купированию острой продуктивной симптоматики и стабилизации психического состояния. Благодаря этому пациенты могут наблюдаться амбулаторно, более успешно проходить этапы социальной и трудовой реабилитации, нацеленной на трудоемкий процесс ресоциализации

и реинтеграции в общество. Актуальной проблемой психиатрии на современном этапе остается вторичная профилактика заболеваний шизофренического спектра. Решению этой задачи способствует выявление клинических и биологических маркеров, позволяющих опосредованно служить для прогнозирования возможного обострения эндогенного процесса, а также выработка на основе анализа этих маркеров тактики предупреждения развития обострения болезни.

Несмотря на имеющийся прогресс в области психофармакотерапии, сохраняются трудности в определении сроков проведения поддерживающей и профилактической терапии. До настоящего времени остаются недостаточно разработанными критерии оценки стабильности психического состояния и качества ремиссии после перенесенного психотического приступа. В связи с этим особое значение приобретает использование биомаркеров — объективных биологических показателей, которые отражают активность патологического

процесса в головном мозге. Характер их изменения в динамике заболевания дает возможность предсказать дальнейшую его траекторию, а также служить критерием эффективности проводимой терапии.

Анализ современных научных достижений в области биологической психиатрии свидетельствует о том, что хроническое нейровоспаление, ассоциированное с системным воспалением, рассматривается в качестве одного из ведущих патогенетических механизмов развития эндогенных психозов [4, 5]. При развитии нейровоспаления активированная микроглия синтезирует повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1 β , IL-6 и TNF- α (Tumor necrosis factor- α), а также нейротоксических метаболитов — свободных радикалов кислорода, оксида азота и др., следствием чего становятся нарушения системы нейротрансмиссии и нейродегенеративные изменения [6, 7]. Периферические воспалительные реакции сопровождаются активацией клеток иммунной системы и схожими изменениями уровня провоспалительных цитокинов, а также повышением в крови таких факторов воспаления как белки острой фазы, протеолитические ферменты и др. [8–10].

Проведенными ранее клинико-биологическими исследованиями установлено, что уровень ряда системных воспалительных и аутоиммунных маркеров коррелирует с тяжестью патологического процесса в мозге при шизофрении, интенсивность которого клинически оценивается выраженностью психопатологической симптоматики по психометрическим шкалам. Были обнаружены значимые корреляции средней силы таких показателей врожденного иммунитета (воспаления) как энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность ее ингибитора — α 1-ПИ, являющегося белком острой фазы, а также уровня С-реактивного белка, противовоспалительного цитокина IL-6 с остротой и тяжестью клинического состояния, а показателей приобретенного иммунитета, таких как антитела к нейроантигенам — с тяжестью эндогенного психического заболевания в целом [11, 12].

Выявленные клинико-биологические корреляции свидетельствуют о значительном или умеренном повышении активности вышеперечисленных иммунных маркеров на этапах обострения течения шизофрении. Ремиссия определяется ослаблением выраженности психопатологической симптоматики и сопровождается относительным снижением уровня (активности) иммунных маркеров по сравнению с психозом [13, 14].

На основе многолетних клинико-биологических исследований [14–17] было высказано предположение, что комплексная оценка клинических особенностей ремиссии и активности патологического процесса в мозге на основе определения иммунологических показателей в динамике позволит судить о стабильности ремиссии, а также обнаружить доклинические признаки обострения эндогенного процесса. В свою очередь это расширяет возможности дальнейшей оптимизации психофармакотерапии.

Цель исследования — разработка патогенетически обоснованной тактики лечения приступообразной шизофрении на этапе ремиссии с применением комплексной оценки клинических, психометрических и иммунологических показателей больных, позволяющей осуществлять контроль качества и стабильности ремиссии, а также обнаружить доклинические признаки обострения эндогенного процесса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в группе по изучению особых форм психической патологии (руководитель группы к.м.н. Г.И. Копейко) отдела юношеской психиатрии (руководитель проф. В.Г. Каледа) совместно с лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель проф. Т.П. Ключник) в период с 2017 по 2023 г.

Дизайн. Больные включались в исследование в состоянии устойчивой ремиссии и находились под наблюдением в течение 5 лет, вне зависимости от дальнейшего развития заболевания: продолжающейся ремиссии или рецидива с последующим становлением ремиссии.

На протяжении исследования пациенты многократно (с частотой раз в 3–5 мес.) обследовались врачами-психиатрами клинико-психопатологическим и психометрическим методами. Параллельно у пациентов проводился забор крови для определения ряда иммунологических показателей в рамках медицинской технологии («Нейроиммуно-тест») [14]. Многократные повторения иммунологических исследований позволили выстроить так называемый индивидуальный иммунологический профиль больных и исследовать корреляции между клиническими и иммунологическими показателями.

Через 2,5 года после включения в исследование проведена предварительная оценка результатов с целью выявления корреляций между особенностями динамики клинического статуса и иммунологическими показателями, что послужило основанием для проведения промежуточной корректировки терапии.

Пациенты. В исследование были включены пациенты, страдающие приступообразной шизофренией. *Критерии включения:* диагноз шизофрении, соответствующий рубрикам МКБ-10: 1) остаточная (резидуальная) шизофрения (F20.5); 2) эпизодический тип течения параноидной (F20.0)/кататонической (F20.2) шизофрении со стабильным (F20.X2)/нарастающим (F20.XI) дефектом в стадии ремиссии (полной (F 20.XX5)/неполной (F20.XX4)); длительность этапа стабилизации (отсутствие манифестной симптоматики и признаков динамики эндогенного процесса к моменту обследования) не менее 6 мес. на момент включения в исследование, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения:* соматические и неврологические заболевания в стадии декомпенсации; органические поражения ЦНС; эпилепсия; злоупотребление психоактивными веществами.

Таблица 1. Соотношение уровня PANSS и оценки степени остроты психотического состояния (оценка качества ремиссии по PANSS)

Table 1 Correlation between the PANSS level and the assessment of the degree of severity of the psychotic state (assessment of the quality of remission according to PANSS)

Уровень выраженности психических расстройств/Severity level of the psychotic state	Уровень остроты психических расстройств/Severity of the psychotic state	Баллы PANSS/PANSS score	Клиническая оценка/Clinical state
	1	< 32	Полная ремиссия/Full remission
I	2	33–40	Практически полная ремиссия или ремиссия хорошего качества/Complete remission or good quality remission
	3	41–55	Неполная ремиссия/Incomplete or partial remission
	4	56–72	Подострое психотическое состояние/Subacute psychotic state
II	5	73–95	Отчетливое обострение/Acute psychosis exacerbation
	6	96–125	Выраженное обострение/Active psychosis

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 329 от 09.01.2017).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol # 329 from 09.01.2017).

Был обследован 91 пациент (24 мужчины и 67 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет. Средний возраст на момент включения в исследование составил $33,4 \pm 1,5$ лет (у мужчин — $28,3 \pm 1,75$ лет, у женщин — $38,4 \pm 1,8$ лет). Оценка качества ремиссии по психометрическим показателям осуществлялась согласно существующим современным стандартизованным критериям ремиссии, основанным на оценке выраженности восьми показателей (бред, расстройства мышления, галлюцинаторное поведение, необычное содержание мыслей, манерность и позирование, притупленный аффект, социальная отгороженность, нарушение спонтанности и плавности речи) Шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Ремиссия были верифицирована по отсутствию либо очень слабой выраженности всех этих симптомов (1–3-й уровень по шкале PANSS) на протяжении 6 мес. [18].

Методы. В исследовании использованы клинико-психопатологический, психометрический, иммуно-биохимический, клинико-катамнестический и статистический методы.

Оценка психического состояния пациентов проводилась методом клинического наблюдения с использованием международных оценочных шкал (PANSS). При проведении комплексной оценки состояния ремиссии наряду с клиническим наблюдением были

использованы психометрические параметры, включающие оценку степени остроты психотического состояния (шкала оценки стабильности ремиссии по PANSS), представленные ниже.

Таким образом, значение суммарного балла PANSS < 55, уровень от 1 до 3 соответствовали состоянию ремиссии различной полноты и качества (I), а значение > 56 баллов, с 4-го по 6-й уровень отражали состояние обострения психотической симптоматики разной степени выраженности, что соответствовало клинически подострому или острому психотическому состоянию (II).

Для оценки иммунологического статуса больным проводился забор образцов плазмы крови методом «Нейроиммуно-тест» (определение показателей, характеризующих состояние врожденного и приобретенного иммунитета, взаимосвязанных с функционированием мозга: протеолитическая активность лейкоцитарной эластазы, функциональная активность α 1-протеиназного ингибитора и уровня аутоантител к нейроантигенам — белку S100B и основному белку миелина).

Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — сериновая протеаза, содержащаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов и выбрасываемая во внеклеточное пространство при дегрануляции этих клеток. Расщепляя коллагеновые и эластиновые волокна базальных мембран сосудистого эндотелия, при определенных условиях ЛЭ может иметь значительный деструктивный потенциал в отношении эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера. α 1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ) — основной эндогенный регулятор активности ЛЭ, являющийся одновременно острофазным белком. Функциональная активность α 1-ПИ определяет течение многих воспалительных процессов. Белок S100B — кальций-связывающий белок нервной ткани, обладает нейротрофическим действием в отношении серотонинергических нейронов и влияет на миграционную активность нейробластов. Основной белок миелина участвует в организации сборки и поддержания целостности миелиновой оболочки нервных волокон. Нарастание в крови пациентов уровня аутоантител

Таблица 2. Описательная статистика базы данных общей группы пациентов
Table 2 Statistics of the general patient group database

Показатели/Parameters	PANSS	ЛЭ/LE	α1-ПИ/ α1-PI	антитело к белку S100B/ S-100 to Antibody (B)	а-ОБМ/ а-MBP
Ремиссия/Remission					
Среднее значение/Mean score	49.10	252.88	42.09	0.77	0.71
Стандартное отклонение/Standard deviation	7,20	31.73	9.54	0.16	0.15
Медиана/Median	51,00	257	42.05	0.74	0.69
1-й квартиль/1 st quartile	43,00	231.10	35.70	0.65	0.60
3-й квартиль/3 rd quartile	55,00	276.50	48.70	0.85	0.79
Минимум/Minimal	33,00	145.80	10.40	0.45	0.40
Максимум/Maximum	62,00	326.60	66.20	1.40	1.20
<i>n</i> (общее количество обследований/general number of examinations)	345	352	350	352	352
Обострение/Exacerbation					
Среднее значение/Mean score	72,24	259,41	41,45	0,76	0,668
Стандартное отклонение/Standard deviation	9,75	33,79	8,82	0,18	0,615
Медиана/Median	70,00	260,00	40,75	0,73	0,66
1-й квартиль/1 st quartile	65	240,85	36,05	0,635	0,57
3-й квартиль/3 rd quartile	78	280	48,65	0,845	0,77
Минимум/Minimal	60,00	162,40	25,00	0,45	0,40
Максимум/Maximum	103,00	350,00	63,00	1,21	1,15
<i>n</i> (общее количество обследований/general number of examinations)	95	99	98	99	99
<i>p</i> (статистическая значимость различий/significance of differences)	0,0001*	0,81	0,91	0,96	0,93

Примечание: * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — the differences are significant ($p < 0.05$).

к нейроантигенам служит маркером наиболее тяжелых психопатологических состояний, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом и развитием вторичных нарушений [16].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 10.0 (для Windows, StatSoft., Inc., USA). Для анализа данных применяли методы описательной статистики: среднее и стандартное отклонение, медиана и значения 25 и 75 перцентилей (квартиль 1 и квартиль 3). Уровень статистической значимости определялся как $p < 0,05$. Статистическая значимость различий определялась по U-критерию Манна–Уитни для независимых групп. Для проверки значимости различий зависимых выборок был использован критерий знаков. Критерий был выбран в силу того, что в некоторых группах распределение данных не являлось нормальным и число испытуемых в двух подгруппах не позволяло использовать критерий Уилкоксона (более 25). Для оценки взаимосвязей между показателями применяли коэффициент корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования были получены данные, которые свидетельствуют о статистически значимом снижении общего балла PANSS

у пациентов с приступообразным течением шизофрении в ремиссии. Вместе с тем не было обнаружено статистически значимых различий в изменении средних значений анализируемых иммунологических показателей между ремиссией и обострением в общей группе обследованных пациентов, что послужило основанием для проведения более детального анализа взаимосвязи иммунологических показателей с изменением клинического состояния пациентов в ремиссии заболевания (табл. 2).

Для каждого пациента оценивали связь представленных показателей в динамике заболевания. Установлено, что для большинства больных, отнесенных к 1-й группе ($n = 58$; 63,74%), получены положительные корреляции между изменением клинического состояния (снижение остроты психопатологической симптоматики в ремиссии, соответствующее значениям 1–3 показателя остроты психопатологической симптоматики и уровню 1 выраженности психических расстройств) и степенью активации иммунной системы, а именно снижению активности ЛЭ. Для пациентов 2-й группы ($n = 33$; 36,26%) были наиболее характерны отрицательные корреляции, т.е. улучшение клинического статуса пациентов в ремиссии не сопровождалось снижением уровня активации иммунной системы (табл. 3). Группы имели различия и по другим клиническим параметрам (табл. 4 и 5)

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от положительных и отрицательных корреляций иммунологических показателей (ЛЭ) с клиническим состоянием

Table 3 Distribution of patients depending on positive and negative correlations of immunological parameters (LE) with the clinical state

Всего пациентов/Total number of patients	Количество положительных корреляций/The number of positive correlations	Количество отрицательных корреляций/The number of negative correlations
91	63 (69%)	28 (31%)
<i>r</i>	<i>r</i> от 0,909 до 0,007	<i>r</i> от -0,81 до -0,0016

Таблица 4. Клинические параметры на момент включения в исследование

Table 4. Clinical parameters at the time of inclusion in the study

Клинические параметры/Clinical parameters	Длительность заболевания (мес.)/Disease duration (months)	Длительность ремиссии (мес.)/Remission duration (months)	Количество приступов в анамнезе/Number of episodes in history
1-я группа (58 больных)/1 st group (58 patients)	57,4 ± 13,5	15 ± 6,5	4 ± 2,5
2-я группа (33 больных)/2 nd group (33 patients)	81,5 ± 19,1	24,5 ± 9,5	5,5 ± 1,5
Статистическая значимость различий/Significance of differences	<i>p</i> < 0,03*	<i>p</i> < 0,08	<i>p</i> < 0,025*

Примечание: * — различия статистически значимы (*p* < 0,05).

Note: * — the differences are significant (*p* < 0.05).

Выделенные группы больных имели статистически значимые отличия по длительности заболевания и продолжительности ремиссии к моменту включения в исследование (табл. 4).

Для оценки значимости различий в силу отсутствия нормального распределения данных был использован критерий Манна–Уитни. По результатам обработки данных можно говорить о наличии значимых различий между группами по показателям длительности заболевания и количеству перенесенных приступов, различия по показателю длительности ремиссии также приближаются к статистически значимому уровню.

Психическое состояние пациентов 1-й группы характеризовалось ремиссией относительно хорошего качества и невысоким или умеренным уровнем активации иммунной системы, более низким по сравнению с показателями в психотическом приступе. В большинстве случаев негативных личностных изменений клинически не обнаруживалось. Имело место заострение доманифестных личностных черт (например, истеро-шизоидных) или их некоторое сглаживание с неярко выраженными чертами психического инфантилизма. Явления астенизации, отдельные эпизоды сверхценной ипохондрии возникали в связи с объективными причинами (соматическое заболевание, развитие побочных эффектов психофармакотерапии и др.) и нивелировались по мере продолжения терапии. Кроме того, у ряда больных можно было говорить о сохранении явлений реактивной лабильности, свойственной больным на доманифестном этапе заболевания. Отдельные отмечающиеся эпизоды невротоподобной симптоматики были нестойкими и легко купировались после амбулаторной коррекции психофармакотерапии. При врачебном обследовании не обнаруживались отчетливые нарушения мышления, выявить их представлялось возможным лишь при проведении патопсихологического обследования. Больные отличались достаточно

высоким уровнем комплаентности в межприступный период. Они критично относились к изменению своего психического состояния, регулярно в назначенное время посещали психиатра и достаточно четко выполняли рекомендации по коррекции психофармакотерапии. Высокие показатели как социально-личностных характеристик, так и оценок когнитивной деятельности позволяют судить об отсутствии негативной личностной динамики после приступа.

У пациентов 2-й группы снижение баллов PANSS в ремиссии заболевания не сопровождалось ослаблением активации иммунной системы. Клинически ремиссия у этих пациентов характеризовалась как стойкая, с негрубыми изменениями личности, нарушением мышления по шизофреническому типу. Длительное клинико-иммунологическое наблюдение (5 лет) пациентов 2-й группы показало, что при сохранении стабильного уровня ремиссии у них отмечалась динамика состояния в виде появления реактивных состояний (синтонная аффективная лабильность), невыраженных личностных изменений, развития ипохондрических расстройств невротического уровня. Никто из больных не имел инвалидности по психическому заболеванию. Больные этой группы в 80% случаев имели высшее образование. До или после манифестации пациентами было окончено высшее учебное заведение, найдена работа по специальности, которая оплачивалась выше среднего. Больные имели высококвалифицированную работу в течение длительного времени, были адаптированы в трудовом коллективе, демонстрировали профессиональный рост за счет повышения своей квалификации. Межличностные отношения характеризовались достаточно узким кругом общения (семья, работа, учеба), но были довольно тесными и прочными. Так, на протяжении периода наблюдения семейный статус изменился только у одного больного (развод), т.е. в 10% случаев. При длительном наблюдении (до 5–7 лет) обращало

Таблица 5. Результаты предварительной оценки корреляции иммунологических характеристик и клинической оценки состояния

Table 5 Results of a preliminary assessment of the correlation of immunological characteristics and clinical assessment of the state

Клинические параметры/Clinical parameters	Положительная корреляция/ Positive correlation		Отрицательная корреляция/ Negative correlation	
	n	%	n	%
1-я группа/1 st group (n = 58; 100%)	57	98,3	1	2,7
2-я группа/2 nd group (n = 33; 100%)	10	30,3	23	69,7
Статистическая значимость различий/Significance of differences	p < 0,00001		p < 0,00001	

Примечание: * — различия статистически значимы (p < 0,05).

Note: * — the differences are significant (p < 0.05).

на себя внимание постепенное нарастание изменений в виде смены личностного радикала (двое больных; 18,2%) — так называемый антиномный личностный сдвиг после перенесенного приступа. Кроме этого, в ремиссиях отмечалась отчетливая тенденция к ипохондрическому развитию (двое больных; 18,2).

Необходимо отметить, что все больные на этапе ремиссии находились на поддерживающей терапии нейрореплетиками, либо их сочетании с антидепрессантами.

Разнонаправленные клинико-иммунологические корреляции пациентов 1-й и 2-й группы иллюстрируют

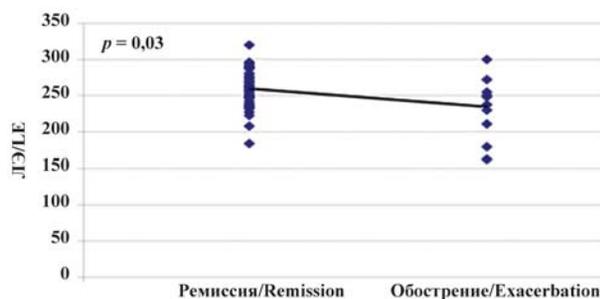


Рис. 1. Повышение активности ЛЭ при обострении психопатологической симптоматики у пациентов 1-й группы (положительная корреляция)

Fig. 1 Increased LE activity during exacerbation of psychopathological symptoms in patients of group 1 (positive correlation)

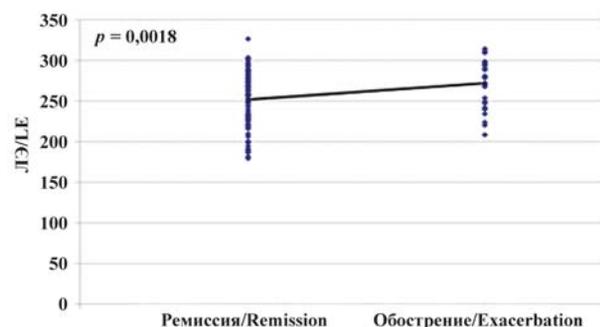


Рис. 2. Снижение активности ЛЭ при обострении психопатологической симптоматики у пациентов 2-й группы (отрицательная корреляция)

Fig. 2 Decrease in LE activity during exacerbation of psychopathological symptoms in patients of group 2 (negative correlation)

рис. 1 и 2. В сравниваемых группах наблюдали статистически значимые различия показателей ЛЭ в ремиссии и в обострении.

Была проведена предварительная оценка корреляции иммунологических характеристик и клинической оценки состояния по группам (табл. 5), выявлены статистически значимые различия больных сравниваемых групп по данному признаку.

Преобладание того или иного типа корреляции статистически значимо отличает сравниваемые группы больных. В 1-й группе значимо чаще встречается положительный тип корреляций, во 2-й группе — отрицательный. Для оценки взаимосвязи использовался двусторонний точный критерий Фишера.

Для исследования вопроса о возможном использовании иммунологических показателей (уровень активации иммунной системы) для предикции обострения у пациентов 1-й группы была прослежена связь между изменением иммунологических и клинических показателей для каждого пациента. Обнаружено, что в большинстве случаев клиническому ухудшению психопатологического состояния предшествовало изменение иммунологических показателей (повышение), свидетельствующее об увеличении активности патологического процесса в мозге. Обострение клинического состояния наблюдалось в течение последующих 1–3 мес. и сопровождалось развитием приступов с выраженной кататонно-бредовой или аффективно-бредовой симптоматикой (увеличение суммарного балла PANSS до 120) и требовало госпитализации больных для проведения курса интенсивной терапии.

В дальнейших исследованиях повышение уровня активации иммунной системы при мониторинге иммунологического показателя (ЛЭ) в динамике ремиссии рассматривалось в качестве *прогностического фактора* возможного обострения клинического состояния. Больным, несмотря на отсутствие выраженных признаков клинического ухудшения, в индивидуальном порядке предлагалась коррекция психофармакотерапии. На такую коррекцию терапии, основанную на повышении уровня активации иммунной системы, дали согласие 24% больных 1-й группы (n = 14), отличающихся комплаентностью к лечению (табл. 6). Таким образом, в 1-й группе было выделено два подтипа: 1-й подтип с коррекцией терапии при увеличении

Таблица 6. Распределение больных в зависимости от изменения тактики лечения
Table 6 Distribution of patients depending on the change of treatment tactics

Клинические параметры/Clinical parameters		Коррекция терапии при повышении иммунологических показателей/Therapy adjustment when immunological parameters increase абс (%) / abs (%)	Отказ от коррекции/сохранение прежней терапии/Refusal to adjust therapy/continuation of previous therapy абс (%) / abs (%)	Отказ от терапии/Refusal of therapy абс (%) / abs (%)
1-я группа/ 1 st group (n = 58)	подтип 1 с коррекцией терапии/subtype 1 with therapy adjustment (n = 14)	14 (24,1%)	–	–
	подтип 2 без коррекции терапии/subtype 2 without therapy adjustment (n = 44)	–	44 (75,9%)	–
2-я группа/ 2 nd group (n = 33)	подтип 1 с отказом от терапии/subtype 1 with refusal of therapy (n = 5)	–	–	5 (15,2%)
	подтип 2 без коррекции терапии/subtype 2 without therapy adjustment (n = 28)	–	28 (84,8%)	–

иммунологических показателей и 2-й подтип — без коррекции терапии.

Коррекция психофармакотерапии представляла собой либо увеличение доз исходных нейролептиков (постепенное наращивание дозы исходного нейролептика с переходом с поддерживающих на терапевтические дозы), либо дополнительное присоединение препаратов другой группы. Практически никогда не использовалось одномоментное переключение с одного нейролептика на другой, предпринимались попытки избегать полипрагмазии.

В большинстве случаев подобная тактика ведения больных, основанная на коррекции терапии в соответствии с изменением иммунологических показателей, сопровождалась относительно благоприятной динамикой имеющейся клинической ремиссии, без значительного изменения клинического состояния. Таким образом, коррекция поддерживающей терапии, базирующаяся на изменении иммунологических показателей, способствовала более длительному сохранению ремиссии и предотвращению развития повторного эпизода в большем числе случаев. Такую коррекцию терапии, связанную с увеличением дозы препарата или дополнительным использованием другого препарата, можно рассматривать как профилактику возможного обострения эндогенного заболевания.

В отличие от вышеописанного, пациенты 2-й группы с преобладанием «отрицательной» корреляции между изменением клинического состояния и иммунологическими показателями, при изменении показателей ЛЭ коррекции терапии не проводилось. За период проведения исследования, достигавший 5 лет, отдельные больные (n = 5; 15,2%) самостоятельно прекратили прием поддерживающих доз препаратов, основываясь на длительном отсутствии каких-либо субъективных жалоб и клинических проявлений болезни. Таким образом, во 2-й группе больных были выделены два подтипа: подтип 1 — с отменой терапии и подтип 2 — с сохранением прежней терапии (табл. 7). Отмена лечения

осуществлялась либо постепенным титрованием доз препаратов, либо путем одномоментной отмены терапии. Во всех этих случаях в течение последующих 2,5–6 мес. у пациентов регистрировалось нарастание острой продуктивной психотической симптоматики с последовавшей госпитализацией.

Была проведена оценка течения заболевания по критерию количества перенесенных приступов до предварительной оценки (2,5 года с момента включения в исследование) и после коррекции терапии по результатам предварительной оценки (2,5 года до окончания исследования).

В дальнейшем были обнаружены достоверные различия в количестве приступов у пациентов до и после коррекции терапии спустя 2,5 года после включения в исследование (табл. 6). Продолжение длительного приема поддерживающей терапии у больных 2-й группы предотвращало развитие повторного эпизода в большем числе случаев и на более длительное время. Таким образом, продолжение поддерживающей терапии можно рассматривать как фактор, предупреждающий возможное обострение продуктивной симптоматики, а повышение иммунологических показателей оказалось доклиническим признаком необходимости продолжения длительной терапии у пациентов данной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с высказанным предположением, проведенное исследование подтвердило наличие взаимосвязи клинических и иммунологических показателей у большинства пациентов (1-я группа) с приступным течением эндогенного процесса в состоянии клинической ремиссии («положительная» корреляция). Однако была выявлена группа пациентов (2-я группа), у которых установленная закономерность имела существенные отличия («отрицательная» корреляция). Данная группа больных отличалась

Таблица 7. Различия в количестве приступов в 1-й и 2-й группах до и после коррекции терапии спустя 2,5 года после включения в исследование

Table 7 Differences in the number of episodes in groups 1 and 2 before and after correction of therapy 2.5 years after inclusion in the study

Клинические параметры/Clinical parameters		До коррекции терапии/Before therapy adjustment	После коррекции терапии/After therapy adjustment	Статистическая значимость различий/Statistical significance of differences
1-я группа/1 st group (n = 58)	1-й подтип с коррекцией терапии/subtype 1 with therapy adjustment (n = 14)	3 ± 0,79	1 ± 0,78	<i>p</i> < 0,0005
	2-й подтип без коррекции терапии/subtype 2 without therapy adjustment (n = 44)	2,68 ± 1,31	2,5 ± 0,9	<i>p</i> < 0,86
2-я группа/2 nd group (n = 33)	1-й подтип с отменой терапии/subtype 1 with refusal of therapy (n = 5)	0,20 ± 0,45	2,8 ± 0,84	<i>p</i> < 0,043*
	2-й подтип без коррекции терапии/subtype 2 without therapy adjustment (n = 28)	1 ± 0,72	0,96 ± 0,69	<i>p</i> < 0,98

Примечание: * — различия статистически значимы (*p* < 0,05).

Note: * — the differences are significant (*p* < 0.05).

82

по выходу из острого состояния и по клиническим проявлениям ремиссии. В связи с указанными параметрами были выделены принципы персонализации терапии для пациентов обеих групп. В первом случае при увеличении иммунологических показателей и, соответственно, активности патологического процесса в головном мозге, были повышены дозы исходных препаратов нейролептического ряда или были присоединены препараты другой группы. Во втором случае у больных с устойчивыми длительными ремиссиями и исключительно высокими показателями социально-трудовой и семейной адаптации был обнаружен стабильно повышенный уровень иммунологических показателей (выявлена «отрицательная» корреляция), соответствующий подострому состоянию патологического процесса в головном мозге. С целью профилактики обострения эндогенного заболевания в качестве тактики персонализированной терапии для данной группы больных было рекомендовано продолжение активного лечения.

Таким образом, объективные результаты нейроиммунологических показателей создают возможность эффективно контролировать изменения активности эндогенного психотического процесса в головном мозге. Корреляция между психическим статусом и иммунологическими показателями может являться предиктором эффективности терапии, позволять осуществлять мониторинг проводимого лечения, на практике проводить коррекцию проводимой психотропной терапии, определять ее интенсивность и длительность, ориентируясь на объективные результаты нейроиммунологических показателей. Данное обстоятельство имеет исключительно важное значение, поскольку любое обострение шизофренического процесса приводит к развитию или усилению продуктивной симптоматики, стационарному или интенсивному амбулаторному лечению, временному или длительному снижению трудоспособности, ухудшению социального функционирования человека, появлению или нарастанию негативных расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Смугевич АБ, Андрищенко АВ, Бескова ДА. Проблема ремиссий при шизофрении: клинико-эпидемиологическое исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;5:4–15. PMID: 18379491.
Smulevich AB, Andryushchenko AV, Beskova DA. The problem of remission in schizophrenia: clinical and epidemiological study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;5:4–15. (In Russ.). PMID: 18379491
2. Тихонов Д.В. Психопатологические особенности становления ремиссии после манифестного приступа в юношеском возрасте. *Психиатрия*. 2016;(71):81–82.
Tihonov D.V. Psihopatologicheskie osobennosti stanovleniya remissii posle manifestnogo pristupa v yunosheskom vozraste. *Psychiatry (Moscow) (Psikh-iatriya)*. 2016;(71):81–82. (In Russ.).
3. Lancrenon S, Llorca PM. Predictive factors of functional remission in patients with early to mid-stage schizophrenia treated by long acting antipsychotics and the specific role of clinical remission. *Psychiatry Res*. 2019 Nov;281:112560. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112560 Epub 2019 Sep 7. PMID: 31521843.
4. Kogan S, Ospina LH, Kimhy D. Inflammation in individuals with schizophrenia — Implications for neurocognition and daily function. *Brain Behav Immun*. 2018 Nov;74:296–299. doi: 10.1016/j.bbi.2018.09.016 Epub 2018 Sep 12. PMID: 30218782; PMCID: PMC6805148.
5. Ключник ТП. Воспаление и психические заболевания: от фундаментальных исследований к клинической практике. В сб.: Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы. 2018:393–400.
Klyushnik TP. Vospalenie i psichicheskie zabolovaniya: ot fundamental'nyh issledovaniy k klinicheskoy praktike. V sb.: Psihicheskoe zdorov'e cheloveka i

- obshchestva. Aktual'nye mezhdisciplinarnye problemy. 2018;393–400.
6. Dawidowski B, Górniak A, Podwalski P, Lebiecka Z, Miśiak B, Samochowiec J. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Schizophrenia. *J Clin Med*. 2021 Aug 27;10(17):3849. doi: 10.3390/jcm10173849 PMID: 34501305; PMCID: PMC8432006.
 7. Vallée A. Neuroinflammation in Schizophrenia: The Key Role of the WNT/ β -Catenin Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 4;23(5):2810. doi: 10.3390/ijms23052810 PMID: 35269952; PMCID: PMC8910888.
 8. Hafizi S, Tseng HH, Rao N, Selvanathan T, Kenk M, Bazinet RP, Suridjan I, Wilson AA, Meyer JH, Remington G, Houle S, Rusjan PM, Mizrahi R. Imaging Microglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis: A PET Study With [18 F]FEPPA. *Am J Psychiatry*. 2017 Feb 1;174(2):118–124. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020171 Epub 2016 Sep 9. PMID: 27609240; PMCID: PMC5342628. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020171
 9. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *J Neuroinflammation*. 2020 Feb 15;17(1):56. doi: 10.1186/s12974-020-1721-z PMID: 32061259; PMCID: PMC7023707.
 10. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клиникопсихопатологические корреляты (к построению клинко-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
 11. Ключник ТП, Бархатова АН, Шешенин ВС, Андросова ЛВ, Зозуля СА, Отман ИН, Почуева ВВ. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):53–59. doi: 10.17116/jnevro202112102153
Klyushnik TP, Barkhatova AN, Sheshenin VS, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Pochueva VV. Specific features of immunological reactions in elderly and young patients with exacerbation of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(2):53–59. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112102153
 12. Зозуля СА, Омельченко МА, Отман ИН, Сарманова ЗВ, Мигалина ВВ, Каледа ВГ, Ключник ТП. Особенности воспалительных реакций у пациентов с юношескими депрессиями с клинически высоким риском психоза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(11–2):55–61.
Zozulya SA, Omelchenko MA, Otman IN, Sarmanova ZV, Migalina VV, Kaleda VG, Klyushnik TP. Features of inflammatory reactions in patients with juvenile depression with a clinically high risk of psychosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(11–2):55–61. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312311255
 13. Зозуля СА, Тихонов ДВ, Каледа ВГ, Ключник ТП. Иммуновоспалительные маркеры становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):59–66. doi: 10.17116/jnevro202112106159
Zozulya SA, Tikhonov DV, Kaleda VG, Klyushnik TP. Immune-inflammatory markers in remission after a first-episode psychosis in young patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(6):59–66. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112106159
 14. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Абрамова ЛИ, Столяров СА, Шипилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2):37–41.
Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Abramova LI, Stolyarov SA, Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(2):37–41. (In Russ.).
 15. Ключник ТП, Зозуля СА, Каледа ВГ, Омельченко МА, Сарманова ЗВ, Отман ИН. Клинико-иммунологические предикторы манифестации эндогенных психозов. *Медицинская технология*. М., 2022.
Klyushnik TP, Zozulya SA, Kaleda VG, Omelchenko MA, Sarmanova ZV, Otman IN. Clinical and immunological predictors of manifestations of endogenous psychoses. *Medical technology*. M., 2022. (In Russ.).
 16. Зозуля СА, Олейчик ИВ, Андросова ЛВ, Отман ИН, Сарманова ЗВ, Столяров СА, Бизяева АС, Юнилайнен ОА, Ключник ТП. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. *Психическое здоровье*. 2017;1:11–18.
Zozulya SA, Olejchik IV, Androsova LV, Otman IN, Sarmanova ZV, Stolyarov SA, Bizyaeva AS, Yunilajnen OA, Klyushnik TP. Monitoring techeniya endogennyh psichozov po immunologicheskim pokazatelyam. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2017;1:11–18.
 17. Ключник ТП, Смулевич АБ, Голимбет ВЕ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. К созданию клинко-биологической концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предрасположенности в формировании психопатологических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(2):6–13. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13
Klyushnik TP, Smulevich AB, Golimbet VYe, Zozulya SA, Voronova EI. The Creation of Clinical and Biological Concept of Schizophrenia: Participation of Chronic Inflammation and Genetic Predisposition in the Formation of Psychopathological Disorders.

- Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(2):6–13. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13
18. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia:

proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005 Mar;162(3):441–449. doi: 10.1176/appi.ajp.162.3.441 PMID: 15741458.

Сведения об авторах

Анна Григорьевна Алексеева, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, группа по изучению особых форм психической патологии, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7283-1717>

agalexeeva@yandex.ru

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Ольга Александровна Борисова, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, группа по изучению особых форм психической патологии отдела юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-7429-7244>

olga.borisova@ncpz.ru

Григорий Иванович Копейко, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы, группа по изучению особых форм психической патологии, отдел юношеской психиатрии, заместитель директора по научной части, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>

gregory_kopeyko@mail.ru

Information about the authors

Anna G. Alekseeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Group of Special Forms of Psychiatric Pathology, Department of youth psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”

<https://orcid.org/0000-0001-7283-1717>

agalexeeva@yandex.ru

Tatyana P. Klyushnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Svetlana A. Zozulya, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Olga A. Borisova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Group of Special Forms of Psychiatric Pathology, Department of youth psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”

<https://orcid.org/0000-0002-7429-7244>

olga.borisova@ncpz.ru

Grigoriy I. Kopeyko, Cand. Sci. (Med.), Leading Research, Group of Special Forms of Psychiatric Pathology, Department of youth psychiatry, Deputy Director of Research of the FSBSI Mental Health Research Center, Head of Investigation Group for Research of Special Forms of Psychiatric Pathology

<https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>

gregory_kopeyko@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 04.04.2024
Received 04.04.2024

Дата рецензирования 07.05.2024
Revised 07.05.2024

Дата принятия 24.06.2024
Accepted for publication 24.06.2024