

Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомокомплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра)

Т.П. Ключник¹, А.Б. Смуглевич^{1,2}, С.А. Зозуля¹, П.О. Борисова¹, В.М. Лобанова¹

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Татьяна Павловна Ключник, klushnik2004@mail.ru

Резюме

Обоснование: клиническая гетерогенность кататонических расстройств, а также вовлеченность различных механизмов (соучастие ГАМКергической, глутаматной систем, нарушений нейроэндокринных функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН), нарушений в иммунной системе) в патогенез этих состояний послужили основой для рассмотрения кататонии с позиций современной клинико-биологической модели шизофрении, рассматривающей формирование психопатологических симптомов при данном заболевании во взаимосвязи с процессами воспаления. **Цель:** установление взаимосвязей иммунологических процессов стерильного воспаления с психопатологическими характеристиками кататонических расстройств. **Пациенты:** обследован 41 пациент с диагнозом шизофрении (F20) и расстройств шизофренического спектра (F21, F25). Среди них оказались 26 пациентов с двигательными расстройствами, относящимися к категории «непсихотической» кататонии (12 больных со стереотипной кататонией и 14 больных с кататонией паракинетического типа), и 15 пациентов с расстройствами шизофренического спектра без симптомов кататонии. Контрольную группу составили 17 здоровых людей. **Методы:** в плазме крови определяли активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), уровень антител к S-100B и к основному белку миелина (ОБМ), а также лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ). **Результаты:** во всех группах выявлено значимое повышение активности ЛЭ и α_1 -ПИ по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Активность ЛЭ и величина ЛИИ были значимо выше у пациентов со стереотипной кататонией и расстройствами шизофренического спектра по сравнению с пациентами с паракинетической кататонией ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Кластерный анализ выявил в общей группе пациентов два иммунологических кластера: 1-й кластер характеризовался провоспалительным статусом с высокой протеолитической активностью, что соответствовало физиологическому воспалению. Такой статус отмечен у большинства пациентов со стереотипной кататонией, а также для больных с расстройствами шизофренического спектра (75 и 98,3%). 2-й кластер отличался провоспалительным статусом с низкой активностью протеолитической системы, что являлось признаком дисбаланса воспаления, предположительно, связанного с функциональным истощением нейтрофилов. Такой статус был характерен преимущественно для пациентов с паракинетической кататонией (66,7%). **Заключение:** исследование подтвердило роль воспаления в формировании непсихотических кататонических расстройств при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра и выявило их иммунологическую гетерогенность, а также взаимосвязь между клиническими характеристиками кататонии и особенностями протеолитической системы воспаления.

Ключевые слова: кататонические расстройства, шизофрения, расстройства шизофренического спектра, воспаление

Для цитирования: Ключник Т.П., Смуглевич А.Б., Зозуля С.А., Борисова П.О., Лобанова В.М. Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомокомплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра). *Психиатрия*. 2022;20(1):17–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25>

RESEARCH

UDC 616.89-008.48; 616-002

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25>

Catatonia: Immunological Aspect (on the Model of Motor Symptom Complexes in the Clinic of Schizophrenia and Schizophrenic Spectrum Disorders)

T.P. Klyushnik¹, A.B. Smulevich^{1,2}, S.A. Zozulya¹, P.O. Borisova¹, V.M. Lobanova¹

¹FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Tatyana P. Klyushnik, klushnik2004@mail.ru

Summary

Introduction: the clinical heterogeneity of catatonic disorders, as well as the involvement of various mechanisms (GABAergic and glutamate systems, and neuroendocrine dysfunctions of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) disorders in the immune system) in the pathogenesis of these conditions served as a basis for the consideration of catatonia from a position of the modern clinical and biological model of schizophrenia, which considers the formation of psychopathological symptoms in this disease in the conjunction with inflammation. **The aim:** to establish relationships between immunological processes of sterile inflammation and psychopathological characteristics of catatonic disorders formed on their basis. **Patients:** 41 patients with schizophrenia (F20) and schizophrenic spectrum disorders (F21, F25) were examined, among them 26 patients with motor disorders belonging to the category of “non-psychotic” catatonia (12 patients with stereotypic catatonia and 14 patients with parakinetic catatonia), and 15 patients with schizophrenic spectrum disorders without symptoms of catatonia. A control group consisted of 17 healthy people. **Methods:** the activity of leukocyte elastase (LE) and α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI), S-100B and myelin basic protein (MBP) antibody levels in plasma, and leukocyte inhibitor index (LII) were determined. **Results:** in all groups, a significant increase in the activity of LE and α_1 -PI was revealed in comparison with the control ($p < 0.05$). LE activity and LII value were significantly higher in patients with stereotypic catatonia and schizophrenic spectrum disorders compared to patients with parakinetic catatonia ($p < 0.05$; $p < 0.01$). Cluster analysis revealed two immunological clusters in the general group of patients: the 1st cluster was characterized by pro-inflammatory status with high proteolytic activity, which corresponded to physiological inflammation. This status was typical for most patients with stereotypic catatonia, as well as for patients with schizophrenic spectrum disorders (75% and 98.3%). The 2nd cluster was characterized by a pro-inflammatory status with low proteolytic system activity, which was a sign of inflammation imbalance presumably associated with functional depletion of neutrophils. This status was predominantly in patients with parakinetic catatonia (66.7%). **Conclusion:** the study confirmed the role of inflammation in the forming of non-psychotic catatonic disorders in schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders and revealed their immunological heterogeneity, as well as the relationship between the clinical features of catatonia and the features of the proteolytic system of inflammation.

Keywords: catatonic disorders, schizophrenia, schizophrenic spectrum disorders, inflammation

For citation: Klyushnik T.P., Smulevich A.B., Zozulya S.A., Borisova P.O., Lobanova V.M. Catatonia: Immunological Aspect (on the Model of Motor Symptom Complexes in the Clinic of Schizophrenia and Schizophrenic Spectrum Disorders). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(1):17–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25>

ВВЕДЕНИЕ

Попытки исследования биологической природы кататонии обнаруживаются уже в трудах донозологического этапа развития психиатрии. К ним относятся концепция возникновения каталепсии как следствие «гнилостных паров», поднимающихся из матки и воздействующих на мозг [1], концепция самоотравления в связи с патологическими процессами в эндокринной и половой сферах [2], концепция переутомления, истощения, нарушения питания головного мозга [3] и др. К.Л. Кальбаум рассматривал симптоматику кататонии как клиническое отражение процессов судорожной природы в центрах головного мозга [4]. Указания на соучастие судорожных расстройств в генезе кататонии содержатся и в трудах В.П. Сербского [5].

На современном этапе нейробиологических исследований кататонии выдвинуто несколько патогенетических гипотез (соучастие ГАМКергической, глутаматной систем, нарушений нейроэндокринных функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, нарушений в иммунной системе) при отсутствии единой биологически фундированной теории. При оценке патогенеза двигательных расстройств возникает «конфликт парадигм» [6]. В ряде публикаций подчеркивается связь кататонической симптоматики с дисрегуляцией тех или иных моторных зон головного мозга [7], с неврологическими расстройствами (паркинсонизм, «мягкие неврологические знаки» и др.) [8–10]. В других исследованиях [11] содержатся данные, указывающие на принципиальные отличия кататонических симптомокомплексов от неврологических синдромов, связанных с расстройствами двигательных

или специализированных сенсорных систем, отражающих локализованные анатомические поражения.

В качестве одного из наиболее актуальных и активно обсуждаемых направлений нейробиологических исследований в современной психиатрии признается проблема создания конкретной модели участия иммунной системы в формировании кататонии [12]. Разработке этой проблемы посвящена и настоящая публикация. При этом необходимо подчеркнуть следующее обстоятельство. В целом ряде исследований [13–15] симптомы кататонии рассматриваются во взаимосвязи с иммунной активацией, этиологически обусловленной различными вирусными, бактериальными и паразитарными инфекциями, в первую очередь, инфекциями ЦНС. Наиболее частой причиной аутоиммунной кататонии считается энцефалит, связанный с антителами к рецепторам N-метил-D-аспартата (NMDAR) [7, 16, 17].

Цель представленного ниже исследования совсем иная — установление связи иммунологических процессов стерильного, т.е. не вызванного инфекционными факторами, воспаления, рассматриваемого в настоящее время в качестве ключевого патогенетического звена развития психопатологической симптоматики при эндогенных психических заболеваниях [18], с психопатологическими характеристиками кататонических расстройств.

В качестве модели исследуются двигательные симптомокомплексы в рамках шизофрении, расстройств шизофренического и шизоаффективного спектра, обнаруживающие гетерогенность по целому ряду клинических параметров. Участие воспалительных маркеров определяли по уровню энзиматической активности протеолитического фермента нейтрофилов — лейкоцитарной

эластазы (ЛЭ) — и функциональной активности ее ингибитора — α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), являющегося одновременно белком острой фазы воспаления, синтезирующегося печенью. Оценивали также уровень аутоантител к нейроантгенам — основному белку миеллина (ОБМ) и нейротрофину S-100B.

Выбор вышеперечисленных воспалительных маркеров определялся следующими обстоятельствами: активность ЛЭ отражает функциональную активность нейтрофилов — важнейших клеточных элементов врожденного иммунитета, активирующихся в ходе развёртывания воспалительных реакций; деструктивный потенциал этой сериновой протеазы находится под контролем α_1 -ПИ, связывающего ЛЭ в кровяном русле. Активация нейтрофилов и повышение активности протеолитических ферментов (в первую очередь, ЛЭ), а также их ингибиторов является важнейшей составляющей воспалительных реакций. Соотношение протеаз и их ингибиторов, так называемый лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ), в значительной мере определяет течение и исход этих реакций в плане разрешения или хронификации, а также развития вторичных метаболических повреждений [19], в связи с чем этот показатель также анализировался в ходе настоящего исследования.

В качестве аутоиммунных маркеров рассматривали уровень аутоантител к нейроантгенам ОБМ и S-100B, характеризующий состояние приобретенного (специфического звена) иммунитета, активация которого, как было показано ранее, ассоциирована с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания [20, 21].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ (руководитель академик РАН А.Б. Смулевич) совместно с лабораторией нейроиммунологии (руководитель д.м.н., профессор Т.П. Ключник). Обследован 41 пациент с установленными диагнозами шизофрении (F20) и расстройств шизофренического спектра, включая шизоневротические расстройства (F21) и расстройства шизоаффективного спектра (F25). В исследование не включались наиболее тяжелые случаи острой психотической/кататонии с двигательными симптомами.

Клиническую картину заболевания у 26 пациентов определяли двигательные расстройства, относящиеся к категории «непсихотической» кататонии. Спектр этих расстройств включает изменения моторного стереотипа (брадикинезия, дезавтоматизация движений, обеднение мелкой моторики, трудности инициации двигательного акта и т.д.); «мягкие» кататонические стигмы (простые стереотипии и тикоподобные гиперкинезы, локализованные ощущения мышечной скованности); полиморфные транзиторные психомоторные расстройства, психогенно-провоцированные ступорозные состояния; приступы импульсивного немотивированного

Таблица 1. Оценка экстрапирамидных симптомов у пациентов по шкале Симпсона–Ангуса (Simpson–Angus Scale, SAS)

Table 1. Patient assessment according to the Simpson–Angus Scale (SAS)

Пункты SAS/SAS Items	Общая выборка/Total Sample
Походка/Gait	1,8 ± 0,4
Падение рук/Arm Dropping	1,3 ± 0,2
Раскачивание плеча/Shoulder Shaking	1,4 ± 0,4
Локтевая ригидность/Elbow Rigidity	1,2 ± 0,3
Ригидность запястий/Wrist Rigidity	0,8 ± 0,3
«Маятность» ног/Leg Pendulousness	Отсутствует/Absence
Опущение головы/Head Dropping	Отсутствует/Absence
Нарушение моргания/Glabella Tap	Отсутствует/Absence
Тремор/Tremor	0,8 ± 0,5
Саливация/Salivation	Отсутствует/Absence
Средний балл/Mean Score	1,4 ± 0,6
Общий балл/Total Score	7,3 ± 1,6

возбуждения; явления утраты моторного контроля и др.

В зависимости от клинической характеристики кататонических расстройств пациенты (26 наблюдений) были разбиты на две группы: 1-ю группу составили 12 пациентов (11 мужчин, одна женщина, средний возраст 24,2 ± 4,3 года) с явлениями стереотипной кататонии, 2-ю группу — 14 пациентов (пять мужчин и девять женщин, средний возраст 30,9 ± 10,9 года) с кататонией паракинетического типа.

Все пациенты 1-й и 2-й групп в период исследования получали терапию психотропными препаратами — антипсихотиками 1-го и 2-го поколения и антидепрессантами (ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН) в средних суточных дозах. Возможность влияния побочных лекарственных эффектов на моторные симптомокомплексы исключалась уже на этапе набора клинического материала, поскольку в качестве одного из основных критериев невключения (или исключения после первичного этапа отбора) выступало превышение установленного диагностического порога по шкале Симпсона–Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (SAS). У всех пациентов клинической выборки настоящего исследования на доказательном уровне отсутствовала клиническая выраженность побочных нейролептических эффектов (табл. 1).

Симптомокомплексы стереотипной кататонии (однообразие, общая замедленность, стереотипность, монотонность двигательных актов, мышечная скованность) формируются по механизму эволюционирующей дискинетопатии¹ и не сопровождаются ощущением чуждости моторных сенсаций [22].

¹ Представленная в настоящем исследовании модель «эволюционирующей дискинетопатии» — адаптация принадлежащей Henri Ey концепции эволюционирующей шизоидии. В соответствии с концепцией Henri Ey речь идет об особом варианте процессуально обусловленной

Проявления паракинетики кататонии характеризуются полиморфизмом двигательных симптомокомплексов, изолированных или локализованных в определенных участках тела, развиваются по механизму психического автоматизма², отличаются чрезвычайной интенсивностью и сопровождаются эффектом чуждости, ощущением утраты произвольности сенсомоторных актов и/или контроля над ними [22, 23].

3-ю группу (15 наблюдений, 9 мужчин и 6 женщин, средний возраст $28,5 \pm 7,6$ года) составили пациенты с расстройствами шизофренического спектра, клиническая картина которых определялась преобладанием психопатоподобных/неврозоподобных расстройств (шизоидные невротики, по А.Н. Бунееву [24], и шизоидные истерики, по Т.П. Симсон [25]) без признаков кататонических феноменов.

Оценка состояния больных проводилась с использованием клинического, психометрического, иммунологического и статистического методов исследования. Выраженность кататонических симптомов оценивалась с использованием шкалы кататонии Буша–Френсиса (the Bush–Francis Catatonia Rating Scale, BFCRS).

Психометрическая оценка проводилась для 1-й и 2-й групп пациентов в рамках исследования клинической систематики непсихотической кататонии [26], 3-я группа психометрически не оценивалась, пациенты были отобраны в качестве группы сравнения в рамках иммунологического исследования.

Контрольную группу составили 17 человек, соответствующих по возрасту и полу пациентам трех клинических групп, без признаков неврологических, психических заболеваний, а также без признаков обострения хронической соматической патологии.

В плазме крови пациентов и лиц контрольной группы спектрофотометрическим методом определяли энзиматическую активность ЛЭ [27] и функциональную активность α_1 -ПИ [28]. Соотношение активности этих воспалительных маркеров оценивалось как лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ). Этот индекс отражает активность протеолитической системы воспаления, в большой степени определяя направленность воспаления в плане его разрешения или хронификации [19]. Для количественного определения антител к белку S-100B (АТ к S100B) и основному белку миелина (АТ к ОБМ) использовали иммуноферментный анализ [29].

Исследование проведено с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964–2013 гг. Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

динамики — эволюции психопатологических расстройств, берущей начало в проявлениях клинической динамики патохарактерологической конституции.

² Двигательные расстройства при паракинетики кататонии принимают формы, свойственные моторному — кинестетическому автоматизму G. de Clérambault, — воспринимаются как нечто чуждое и сопровождаются ощущением дискомфорта и неподконтрольности/непроизвольности моторных актов.

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics 26. В случае нормального распределения показателей данные анализировались с использованием параметрических статистических методов. Результаты представлены в виде средней величины (М) и стандартного отклонения (SD). Сравнение групп проведено с помощью парного t-критерия Стьюдента. Если распределение показателей отличалось от нормального, использовали непараметрические методы: результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Сравнение групп проводили с использованием критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Связь показателей оценивалась в таблицах сопряженности с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для выделения групп в структуре исследуемой совокупности применяли двусторонний кластерный анализ с предварительной стандартизацией переменных. Критический уровень значимости p составил $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка выраженности кататонических расстройств по шкале BFCRS составила для 1-й группы пациентов $19,09 \pm 4,3$ балла, для пациентов 2-й группы — $25,7 \pm 7,2$ балла; различия статистически значимы при $p < 0,05$ (рис. 1).

Результаты определения воспалительных и аутоиммунных маркеров в плазме крови обследуемых групп пациентов в сравнении с контролем приведены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, выявлено статистически значимое повышение активности ЛЭ и острофазного белка α_1 -ПИ во всех группах пациентов с расстройствами шизофренического спектра по сравнению с контролем ($p < 0,05$ для всех групп). Межгрупповые различия выявлены только по активности ЛЭ и величине ЛИИ: наиболее высокие значения этих иммунологических показателей отмечены у пациентов 1-й и 3-й групп по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ для ЛЭ, $p < 0,01$ и $p < 0,01$ для ЛИИ).

Вместе с тем во всех клинических группах наблюдалась широкая вариабельность показателей активности воспалительных маркеров, в ряде случаев выходящих в обе стороны за пределы контрольного диапазона. Выявленная особенность послужила основанием для проведения кластеризации — метода выделения определенных групп в общей выборке на основании меры связности и различий по заданным переменным, в качестве которых в данном исследовании выступали иммунологические показатели — активность ЛЭ и α_1 -ПИ, ЛИИ, а также уровень аутоантител к нейроангигену S-100B и ОБМ.

Кластерный анализ был проведен для объединенной группы пациентов с расстройствами шизофренического спектра, что позволило разделить этих пациентов не по клиническим особенностям, а по схожести

Таблица 2. Воспалительные и аутоиммунные маркеры плазмы крови обследуемых групп пациентов (Ме (25%–75%))
Table 2. Inflammatory and autoimmune markers in blood plasma of patients groups (Me (25%–75%))

Группы/Groups	Активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/ LE activity, nmol/ min × ml	Активность α1-ПИ, ИЕ/мл/ α ₁ -PI activity, IU/ml	ЛИИ/LII	АТ к S-100В, е.о.п./ Abs to S-100B, OD	
				АТ к ОБМ, е.о.п./ Abs to MBP, OD	
1-я группа/1 st group (n = 12)	254,2*** (241,9–280,8) $p^{1-2} = 0,021$	40,7** (35,0–50,0)	6,37 (5,56–6,94) $p^{1-2} = 0,007$	0,66 (0,65–0,74)	0,66 (0,62–0,78)
2-я группа/2 nd group (n = 14)	218,2* (203,0–245,2)	37,8* (34,4–41,8)	4,78*** (4,33–5,34)	0,63 (0,56–0,75)	0,72 (0,64–0,83)
3-я группа/3 rd group (n = 15)	250,8*** (244,1–264,7) $p^{3-2} = 0,03$	44,2*** (37,9–50,1)	6,22 (5,46–6,86) $p^{3-2} = 0,003$	0,70 (0,66–0,76)	0,78 (0,62–0,84)
Контроль/Control (n = 17)	205,0 (199,8–217,3)	33,0 (31,0–36,0)	6,50 (6,31–6,70)	0,70 (0,65–0,77)	0,72 (0,66–0,82)
p^{1-2-3}	0,012	0,402	0,006	0,852/0,715	

Примечание: статистически значимые различия с контролем: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
Note: significant differences with control: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 3. Распределение пациентов клинических групп по иммунологическим кластерам
Table 3. Distribution of patients groups by immunological clusters

Группы пациентов/Patients groups	Кластеры/Clusters				Всего/Total
	1, n = 28		2, n = 13		
	n	%	n	%	41
1-я/1 st	9	75,0	3	25,0	12
2-я/2 nd	5	33,3	9	66,7	15
3-я/3 rd	14	98,3	1	6,7	14
$\chi^2 = 10,5; p = 0,005$					

Примечание: статистически значимые различия с контролем: $p < 0,05$.
Note: significant differences with control: $p < 0,05$.

спектру анализируемых иммунологических показателей, т.е. по иммунотипам.

Кластеризация позволила выявить два иммунологических кластера в общей группе пациентов (табл. 3). Анализ полученных результатов обнаружил, что наиболее значимыми показателями для кластеризации являются активность ЛЭ и величина ЛИИ. Сравнение

кластеров не выявило значимых различий по уровню сывороточных антител ($p > 0,05$). Отношение кластеров составило 2,15; мера связности и разделения — 0,5, что свидетельствовало об их значимом различии.

1-й кластер составили 28 пациентов. В этот кластер вошли девять пациентов со стереотипной кататонией, или 75% пациентов 1-й клинической группы, пять

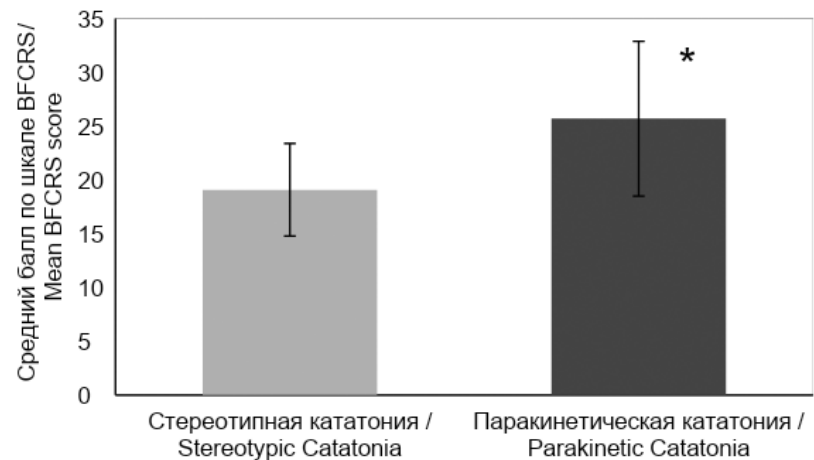


Рис. 1. Сравнительные показатели выраженности моторных расстройств по шкале BFCRS у пациентов 1-й и 2-й групп
Примечание: * статистически значимые различия с контролем: $p < 0,05$

Fig. 1. Comparative measures of motor disorder severity in the 1st and the 2nd patients' groups according to BFCRS
Note: * significant differences with control: $p < 0.05$

Таблица 4. Характеристика выделенных иммунологических кластеров (Me (25%–75%))**Table 4.** Characteristics of selected immunological clusters (Me (25%–75%))

Группы/Groups	Активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/ LE activity, nmol/min × ml	Активность α_1 -ПИ, ИЕ/мл/ α_1 -PI activity, IU/ml	ЛИИ/ЛП	АТ к S-100B, е.о.п./ Abs to S-100B, OD	
				АТ к ОБМ, е.о.п./ Abs to MBP, OD	
1-й кластер/1 st cluster (70,7%, n = 28)	257,0 (244,1–273,2)	42,9 (37,2–50,6)	6,10 (5,25–6,37)	0,69 (0,66–0,74)	0,68 (0,63–0,80)
2-й кластер/2 nd cluster (29,3%, n = 12)	213,3 (202,0–223,6)	48,9 (42,8–53,2)	4,33 (4,11–4,94)	0,64 (0,55–0,80)	0,78 (0,62–0,86)
p	< 0,001	0,227	< 0,001	0,581/0,342	

пациентов с паракинетиической кататонией, или 33,3% пациентов 2-й клинической группы, а также 14 пациентов с расстройствами шизофренического спектра без кататонических симптомов, или 98,3% пациентов 3-й клинической группы.

2-й кластер составили 13 пациентов. В этом кластере оказались три пациента со стереотипной кататонией, или 25% пациентов 1-й клинической группы, и девять пациентов с паракинетиической кататонией, или 66,7% пациентов 2-й клинической группы.

Проведенное сопоставление с использованием критерия χ^2 Пирсона показало высокую статистическую значимость распределения ($p < 0,001$).

Характеристика выделенных иммунологических кластеров отражена в табл. 4. По существу, выделенные кластеры представляют собой различные варианты иммунной активации, различающейся прежде всего по активности протеолитической системы воспаления.

Из приведенных данных видно, что для пациентов 1-го кластера характерен провоспалительный статус, определяющийся выраженным повышением энзиматической активности ЛЭ в сочетании с умеренным повышением функциональной активности ее ингибитора α_1 -ПИ в сравнении с контролем ($p < 0,001$ для ЛЭ и $p < 0,01$ для α_1 -ПИ). Значения ЛИИ свидетельствуют о преобладании протеолитической активности, являющейся важнейшей составляющей воспаления. Подобное соотношение анализируемых воспалительных маркеров соответствует сбалансированному воспалению, направленному на восстановление гомеостаза. Проведенный клинико-иммунологический анализ показал, что такому провоспалительному статусу, характеризующему большинство пациентов со стереотипной кататонией, на психопатологическом уровне соответствуют признаки стабилизации, реализующейся тенденцией к стереотипизации и частичной редукции двигательных расстройств.

Напротив, пациентов 2-го кластера, большинство из которых составляют пациенты с паракинетиической кататонией, характеризует смещение ЛИИ в сторону низких значений, что отражает низкую протеолитическую активность системы воспаления. Подобный статус протеолитической системы воспаления связан, предположительно, с функциональным истощением нейтрофилов и является неблагоприятным фактором в плане дальнейшего развития заболевания. Анализ

клинико-иммунологических взаимосвязей показал, что такой статус протеолитической системы воспаления реализуется на психопатологическом уровне признаками прогрессивности — деформацией позитивных размерностных структур, а также их последующим утяжелением. Это положение подтверждается также большей тяжестью кататонических расстройств у пациентов с паракинетиической кататонией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование не только подтвердило роль воспаления в формировании непсихотических кататонических расстройств при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, но позволило также выявить взаимосвязи между клиническими чертами этих расстройств и особенностями воспаления по активности протеолитической системы.

Низкая активность протеолитической системы воспаления как признак дисбаланса воспаления и дальнейшего неблагоприятного течения ассоциированного с воспалением патологического процесса характерна преимущественно для пациентов с паракинетиической кататонией.

Воспаление, сопровождающееся высокой протеолитической активностью, является признаком сбалансированного иммунного ответа, характеризует большинство пациентов со стереотипной кататонией, а также группу пациентов с расстройствами шизофренического спектра без кататонических расстройств.

Определение активности протеолитической системы воспаления при обследовании данной категории пациентов может служить дополнительным параклиническим критерием прогноза дальнейшего развития кататонических расстройств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Les Oeuvres [archive] d'Ambroise Paré par Evelyne Berriot-Salvadore, Jean Céard, Guylaine Pineau, 4 volumes, Classiques Garnier, 2019. Paré Ambroise. Les Oeuvres Huictiesme édition. Paris, Nicolas Buon. 1628. Les Oeuvres d'Ambroise Paré,...divisees en trente livres. Avec les figures & pourtraicts, tant de l'Anatomie, que des instruments de chirurgie, & de

- plusieurs monstres...en cette huitiesme Edition aré, Ambroise. (In French).
2. Чиж ВФ. Кататония. *Обозрение психиатрии*. 1903;II:827.
Chizh VF. Katatoniya. *Obozrenie psihiatrii*. 1903;II:827. (In Russ.).
 3. Осипов ВП. Кататония Kahlbaum'a: литературно-клиническое исследование. Казань: Типо-лит. Имп. ун-та; 1907:540 с.
Osipov VP. Katatoniya Kahlbaum'a: literaturno.-klinicheskoe issledovanie. Kazan': Tipo-Lit. Imp. Un-ta; 1907:540 p. (In Russ.).
 4. Kahlbaum KL. Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Berlin: Verlag August Hirshwald; 1874:124 s. (In German).
 5. Сербский ВП. Формы психического расстройства, описываемые под именем кататонии. М.; 1890.
Serbskii VP. Formy psikhicheskogorastroistva, opisyyaemye pod imenem katatonii. M.; 1890. (In Russ.).
 6. Northoff G. What catatonia can tell us about "top-down modulation": a neuropsychiatric hypothesis. *Behav Brain Sci*. 2002;25(5):555–577; discussion 578–604. DOI: 10.1017/s0140525x02000109
 7. Конорева АЕ, Цукарзи ЭЭ, Мосолов СН. Кататония: патофизиология, диагностика и современные подходы к лечению. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;4:2–10. DOI: 10.21265/PSYPH.2019.17.70.001
Konoreva AE, Tsukarzi EE, Mosolov SN. Catatonia: Patophysiology, Diagnosis and Contemporary Treatment Approaches. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv*. 2019;4:2–10. (In Russ.). DOI: 10.21265/PSYPH.2019.17.70.001
 8. Docx L, Morrens M, Bervoets C, Hulstijn W, Fransen E, De Hert M, Baeken C, Audenaert K, Sabbe B. Parsing the components of the psychomotor syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(4):256–265. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2012.01846.x Epub 2012 Feb 23. PMID: 22360494
 9. Flashman LA, Flaum M, Gupta S, Andreasen NC. Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153(4):526–532. DOI: 10.1176/ajp.153.4.52 PMID: 8599401
 10. Ho BC, Mola C, Andreasen NC. Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol Psychiatry*. 2004;55(12):1146–1153. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.02.020 PMID: 15184033
 11. Baruk H. Psychiatrie médicale, physiologique et expérimentale: séméiologie-thérapeutique, Presses universitaires de France. 1938. (In French).
 12. Morrens M, Coppens V, Walther S. Do Immune Dysregulations and Oxidative Damage Drive Mood and Psychotic Disorders? *Neuropsychobiology*. 2020;79:251–254. DOI: 110.1159/000496622
 13. Rogers JP, Pollak TA, Blackman G, David AS. Catatonia and the immune system: a review. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(7):620–630. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30190-7
 14. Aggarwal A, Jain M, Jiloha R. Catatonia as the initial presenting feature of subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(1):E29–31. DOI: 10.1176/jnp.23.1.jnp29 PMID: 21304125
 15. Manterola-Cornejo SO, Soto-Hernández JL, Campillo C, Colin R, López-Meza E, Ramírez-Bermúdez J. Neuropsychiatric changes in viral encephalitis. *Arch Neuroci (Mex)*. 2005;10(4):245–249.
 16. Espinola-Nadurille M, Flores-Rivera J, Rivas-Alonso V, Vargas-Cañas S, Frichione GL, Bayliss L, Martinez-Juarez IE, Hernandez-Vanegas LE, Martinez-Hernandez R, Bautista-Gomez P, Solis-Vivanco R, Perez-Esparza R, Bustamante-Gomez PA, Restrepo-Martinez M, Ramirez-Bermudez J. Catatonia in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(9):574–580. DOI: 10.1111/pcn.12867 Epub 2019 Jul 1. PMID: 31115962
 17. Mythri SV, Mathew V. Catatonic Syndrome in Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2016;38(2):152–154. DOI: 10.4103/0253-7176.178812
 18. Ключник ТП, Смелевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинко-психопатологические 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
 19. Парамонова НС, Гурина ЛН, Волкова ОА, Карчевский АА, Синеца ЛН. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях. Под ред. Н.С. Парамоновой. Гродно: Издательство ГрГМУ; 2017. eLIBRARY ID:36441092
Paramonova NS, Gurina LN, Volkova OA, Karchevsky AA, Sinitsa LN. Sostojanie jelastaza-ingibitornoj sistemy u detej v norme i pri otdel'nyh patologicheskikh sostojanijah. Pod red. N.S. Paramonovoj. Grodno: Izdatel'stvo GrGMU; 2017. (In Russ.). eLIBRARY ID:36441092
 20. Pollak TA, Rogers JP, Nagele RG, Peakman M, Stone JM, David AS, McGuire P. Antibodies in the Diagnosis, Prognosis, and Prediction of Psychotic Disorders. *Schizophr Bull*. 2019;45(1):233–246. DOI: 10.1093/schbul/sby021 PMID: 29474698; PMCID: PMC6293207
 21. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Столярова СА, Шипилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014;114(2):37–42. eLIBRARY ID: 21203410

- Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stolyarov SA. Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous paroxysmal psychoses. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(2):37–42. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21203410
22. Kleist K, Schwab H. Die Katatonie auf Grund katamnestischer Untersuchungen. Teil I. *Z.f.d.g. Neur. u. Psych.* 1937;157:479–556. (In German).
23. Leonhard classification of endogenous psychoses. *Psychopathology*. 1990;23(4–6):191–341. DOI: 10.1159/000284659
24. Бунеев АН. О шизоидных невротиках. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1923;23(11):198–211.
Buneev AN. O shizoidnykh nevrotikakh. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1923;23(11):198–211. (In Russ.).
25. Симсон ТП. О шизоидных истериках. В кн.: I Всероссийский съезд по психоневрологии. М.; 1923:9–15.
Simpson TP. O shizoidnyh isterikah. V kn.: I Vserossiyskiy s'ezd po psihonevrologii. M.; 1923:9–15. (In Russ.).
26. Смуглевич АБ, Ключник ТП, Борисова ПО, Лобанова ВМ, Воронова ЕИ. Кататония (актуальные проблемы психопатологии и клинической систематики). *Психиатрия*. 2022;20(1):6–16. DOI: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16
Smulevich AB, Klyushnik TP, Borisova PO, Lobanova VM, Voronova EI. Catatonia (Actual Problems of Psychopathology and Clinical Systematics). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(1):6–16. (In Russ.). DOI: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16
27. Доценко ВЛ, Нешкова ЕА, Яровая ГА. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α_1 -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии*. 1994;40(3):20–25. eLIBRARY ID: 25312132
Dotsenko VL, Neshkova EA, Yarovaya GA. Detection of human leukocyte elastase from the complex with plasma α_1 -proteinase inhibitor on the basis of its enzyme activity with a synthetic substrate. *Voprosy medicinskoj khimii*. 1994;40(3):20–25. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25312132
28. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы). *Вопросы медицинской химии*. 1979;25(4):494–499. eLIBRARY ID: 18235618
Nartikova VF, Pashkina TS. A unified method for assay of human serum (plasma) α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobulin activity. *Voprosy medicinskoj khimii*. 1979;25(4):494–499. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18235618
29. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Копейко ГИ, Борисова ОА, Абрамова ЛИ, Бологов ПВ, Столяров СА. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест. Медицинская технология»). М.: Медицинское информационное агентство; 2016. eLIBRARY ID: 35086721
Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Panteleeva GP, Oleichik IV, Kopeiko GI, Borisova OA, Abramova LI, Bologov PV, Stolyarov SA. Laboratory diagnostics in monitoring patients with endogenous psychoses (“Neuro-immuno-test.” Medical technology). M.: Medical Information Agency; 2016. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35086721

Сведения об авторах

Татьяна Павловна Ключник, профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории нейроиммунологии, директор, ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Анатолий Болеславович Смуглевич, академик РАН, доктор медицинских наук, заведующий отделом, отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ Научный центр психического здоровья; заведующий кафедрой, кафедра психиатрии и психосоматики ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

absmulevich@list.ru

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Полина Олеговна Борисова, младший научный сотрудник, ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6563-9169>

bori.pauline@gmail.com

Вероника Маратовна Лобанова, младший научный сотрудник, ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7183-1536>
lobanovanika@gmail.com

Information about the authors

Tatyana P. Klyushnik, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>
klushnik2004@mail.ru

Anatoly B. Smulevich, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Head of Department, FSBSI Mental Health Research Centre, Head of Psychiatry and Psychosomatics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

absmulevich@list.ru

Svetlana A. Zozulya, Cand. of Sci. (Biol.), FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Polina O. Borisova, Junior Researcher, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6563-9169>

bori.pauline@gmail.com

Veronika M. Lobanova, Junior Researcher, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7183-1536>

lobanovanika@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 18.05.2021 Received 18.05.2021	Дата рецензии 20.09.2021 Revised 20.09.2021	Дата принятия 30.11.2021 Accepted for publication 30.11.2021
--	--	---