

ISSN 1683-8319 (print)
ISSN 2618-6667 (online)

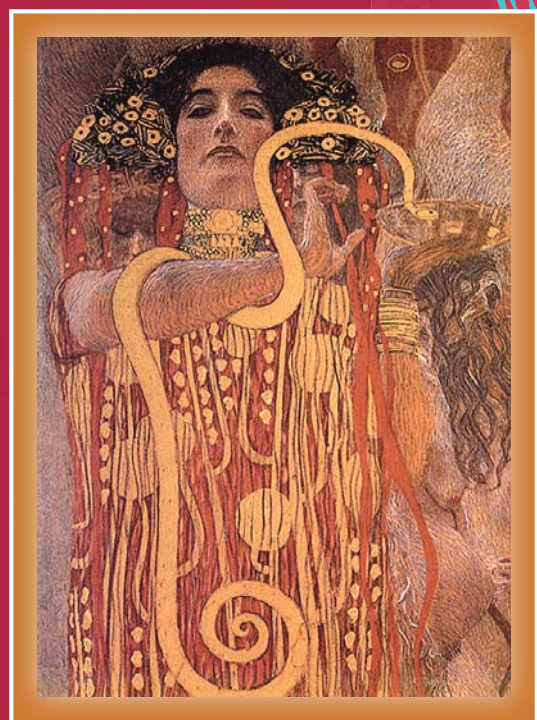
ПСИХИАТРИЯ

PSIKHIATRIYA

PSYCHIATRY

(MOSCOW)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



ПСИХОПАТОЛОГИЯ,
КЛИНИЧЕСКАЯ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
ПСИХИАТРИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ПСИХОЛОГИЯ

НАУЧНЫЕ
ОБЗОРЫ

ПАМЯТНЫЕ
ДАТЫ

Том 20·№3·2022

Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал

Scientific and Practical Journal

Psikhiatriya



А.Е. Семенов

Главный редактор

Т.П. Ключник, профессор, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Зам. гл. редактора

Н.М. Михайлова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: mikhaylovamn@yandex.ru

Отв. секретарь

Л.И. Абрамова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Редакционная коллегия

М.В. Алфимова, д. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.А. Бокхан, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «НИИ психического здоровья», Томский НИМЦ РАН (Томск, Россия)
О.С. Брусов, к. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
С.М. Гаприлова, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.Е. Голимет, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
С.Н. Ениколопов, к. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
О.С. Зайцев, д. м. н., ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (Москва, Россия)
М.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
С.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
А.Ф. Изнак, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.В. Калинин, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)
Д.И. Кича, проф., д. м. н., Медицинский институт РУДН (Москва, Россия)
Г.И. Копейко, к. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Г.П. Костюк, проф., д. м. н., «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», МГУ им. М.В. Ломоносова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
С.В. Костюк, проф., д. б. н., ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)
И.В. Макаров, проф., д. м. н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
Е.В. Макушкин, проф., д. м. н., научно-медицинский центр детской психиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)
Е.В. Малинина, проф., д. м. н., Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Челябинск, Россия)
Ю.В. Микадзе, проф., д. психол. н., МГУ им. М.В. Ломоносова; ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия)
М.А. Морозова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.Г. Незнанов, проф., д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
И.В. Олейчик, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.А. Польская, проф., д. психол. н., ФГБОУ ВО МГППУ; ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ г. Москвы» (Москва, Россия)
М.А. Самушия, проф., д. м. н., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)
Н.В. Семенова, д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Сиденкова, д. м. н., Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Екатеринбург, Россия)
А.Б. Смилевич, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Т.А. Солохина, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.К. Шаррей, проф., д. м. н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
К.К. Яхин, проф., д. м. н., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Респ. Татарстан, Россия)
Иностранные члены редакционной коллегии
Н.А. Алиев, проф., д. м. н., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Н.Н. Бутрос, проф., Государственный университет Уэйна (Детройт, США)
П.Дж. Ферхаген, д. м. н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардервейк, Нидерланды)
А.Ю. Климова, проф., к. б. н., Университет штата Делавэр (Делавэр, США)
О.А. Скугаревский, проф., д. м. н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Editor-in-Chief

T.P. Klyushnik, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Deputy Editor-in-Chief

N.M. Mikhaylova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: mikhaylovamn@yandex.ru

Executive Secretary

L.I. Abramova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Editorial Board

M.V. Alfimova, Dr. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.A. Bokhan, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Research Institute of Mental Health, Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
O.S. Brusov, Cand. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
S.I. Gavrilova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.E. Golimmet, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
S.N. Enikolopov, Cand. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
O.S. Zaitsev, Dr. of Sci. (Med.), N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery (Moscow, Russia)
M.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Bekhterev National Research Medical Center of Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
S.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
A.F. Iznaik, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.V. Kalinin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI Serbsky National Research Medical Center (Moscow, Russia)
D.I. Kicha, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
G.I. Kopeyko, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
G.P. Kostyuk, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "N.A. Alekseev Mental Clinical Hospital № 1 of Department of Healthcare of Moscow", Lomonosov Moscow State University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
S.V. Kostyuk, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Research Centre for Medical Genetics" RF (Moscow, Russia)
I.V. Makarov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute (St. Petersburg, Russia)
E.V. Makushkin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific and Medical Center of Child Psychiatry FSAU "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
E.V. Malinina, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the RF (Chelyabinsk, Russia)
Yu.V. Mikadze, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Lomonosov Moscow State University, FSBI "Federal Center for Brain and Neurotechnologies" FMBA (Moscow, Russia)
M.A. Morozova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.G. Neznanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Bekhterev National Research Medical Center of Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
I.V. Oleichik, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.A. Polskaya, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Moscow State University of Psychology & Education, G.E. Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents (Moscow, Russia)
M.A. Samushiya, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)
N.V. Semenova, Dr. of Sci. (Med.), Bekhterev National Research Medical Center of Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
A.P. Sidenkova, Dr. of Sci. (Med.), "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the RF (Ekaterinburg, Russia)
A.B. Smulevich, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
T.A. Solokhina, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.K. Shamrey, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kirov Army Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
K.K. Yakhin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kazan' State Medical University (Kazan, Russia)
Foreign Members of Editorial Board
N.A. Aliyev, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
N.N. Boutros, Prof., Wayne State University (Detroit, USA)
P.J. Verhagen, Dr. of Sci. (Med.), GGz Centraal Mental Institution (Harderwijk, The Netherlands)
A.Yu. Klintsova, Prof., Cand. of Sci. (Biol.), Delaware State University (Delaware, USA)
O.A. Skugarevsky, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Founders:

**FSBSI "Mental Health Research Centre"
"Medical Informational Agency"**

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications
Certificate of registration: PI № ФС77-50953 27.08.12.

The journal was founded in 2003 on the initiative of Academician of RAS A.S. Tiganov
Issued 4 times a year.
The articles are reviewed.

The journal is included in the International citation database Scopus.

The journal is included in the List of periodic scientific and technical publications of the Russian Federation, recommended for candidate, doctoral thesis publications of State Commission for Academic Degrees and Titles at the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Publisher

"Medical Informational Agency"

Science editor

Alexey S. Petrov

Executive editor

Olga L. Demidova

Director of development

Elena A. Chereshkova

Address of Publisher House:

108811, Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway,
21st km, 3, bld. 1
Phone: (499) 245-45-55
Website: www.medagency.ru
E-mail: medjournal@mail.ru

Address of Editorial Department:

115522, Moscow, Kashirskoye sh, 34
Phone: (495) 109-03-97
E-mail: L_Abramova@rambler.ru; mikhaylovanm@yandex.ru

Site of the journal: <https://www.journalpsychiatry.com>

You can buy the journal:

- at the Publishing House at:
Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway, 21st km, 3, bld. 1;
- either by making an application by e-mail:
miapubl@mail.ru or by phone: (499) 245-45-55.

Subscription for the 2nd half of 2022

The subscription index in the united catalog «Press of Russia» is 91790.

The journal is in the Russian Science Citation Index (www.eLibrary.ru).

You can order the electronic version of the journal's archive on the website of the Scientific Electronic Library — www.eLibrary.ru.

The journal is member of CrossRef.

Reproduction of materials is allowed only with the written permission of the publisher.

The point of view of Editorial board may not coincide with opinion of articles' authors.

By submitting an article to the editorial office, the authors accept the terms of the public offer agreement. The public offer Agreement and the Guidelines for Authors can be found on the website: <https://www.journalpsychiatry.com>

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

Учредители:

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
ООО «Медицинское информационное агентство»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-50953 от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г. по инициативе академика РАН А.С. Тиганова.

Выходит 4 раза в год.

Все статьи рецензируются.

Журнал включен в международную базу цитирования Scopus.

Журнал включен в Перечень научных и научно-технических изданий РФ, рекомендованных для публикации результатов кандидатских, докторских диссертационных исследований.

Издатель

ООО «Медицинское информационное агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

Адрес издательства:

108811, г. Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1

Телефон: (499)245-45-55

Сайт: www.medagency.ru

E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон: (495)109-03-97

E-mail: L_Abramova@rambler.ru; mikhaylovanm@yandex.ru

Сайт журнала: <https://www.journalpsychiatry.com>

Приобрести журнал вы можете:

- в издательстве по адресу:
Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1;
- либо сделав заявку по e-mail: miapubl@mail.ru или по телефону: (499)245-45-55.

Подписка на 2-е полугодие 2022 г.

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 91790.

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования (www.eLibrary.ru).

Электронную версию архива журнала вы можете заказать на сайте Научной электронной библиотеки — www.eLibrary.ru.

Журнал участвует в проекте CrossRef.

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С договором публичной оферты и правилами для авторов можно ознакомиться на сайте: <https://www.journalpsychiatry.com>

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать 05.09.2022

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

0 7 0 0 4 >



9 771683 831007

contents

Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

Deficit of Perineuronal Satellite Oligodendrocytes in Layer 3 of the Prefrontal Cortex in Schizophrenia Kolomeets N.S., Vostrikov V.M., Uranova N.A.	6
Factors Associated with Cognitive Decline in Patients with Late-Onset Schizophrenia Savina M.A., Cherkasov N.S., Sheshenin V.S., Simonov A.N.	16
Stereotypical Catatonia Borisova P.O., Lobanova V.M.	28
Outcomes of Late-Life Depression (Clinical and Follow-Up Study) Safarova T.P.	39
Markers of Systemic Inflammation in Assessing the Effectiveness of Neurocognitive Rehabilitation in Aged Patients with Mild Cognitive Impairment Kurmyshev M.V., Zozulya S.A., Zakharova N.V., Barkhatova A.N., Nikiforova I.Yu., Klyushnik T.P.	47
Artificial Neural Network in Prediction of Language Delay in Children Under 1 Year: Preliminary Results Vasilchenko K.F., Leonova A.V., Usov G.M., Raeva T.V.	57

Scientific Reviews

Prevalence and Pathomorphosis of Catatonia: From XX to XXI Century Romanov D.V.	65
Suicidal Behavior During COVID-19 Pandemic Rozanov V.A., Semenova N.V.	74
Motivation Disorders in Patients with Schizophrenia Kuzminova M.V., Solokhina T.A., Nochevskina A.I.	85
Mechanisms of Influence of Intestinal Microbiota on the Processes of Aging of the CNS and the Formation of Cognitive Disorders in Alzheimer's Disease Sidenkova A.P., Myakotnykh V.S., Voroshilina E.S., Melnik A.A., Borovkova T.A., Proshchenko D.A.	98
Therapy of Catatonia in Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders Ivanov S.V., Smulevich A.B., Borisova P.O., Piskarev M.V.	112
Features of Psychosocial Functioning of Patients with Bipolar Affective Disorder: Modern Methods of Patients' Rehabilitation Tarkhova J.I., Shamrey V.K., Kurasov E.S., Otmakhov A.P., Kalimov A.S., Bykova S.G.	124
Features of Clinical Use of Brexpiprazole, the New Atypical Antipsychotic of the Third Generation: Experience and Perspectives Oleichik I.V., Shishkovskaya T.I., Baranov P.A., Nikiforova I.Yu.	134

To help a practitioner

Non-Medicamentous Spa Treatment of Mental Disorders Kuzukova A.A., Rachin A.P., Konchugova T.V.	143
--	-----

Obituary

In Memory of Professor Petr V. Morozov	159
---	-----

СОДЕРЖАНИЕ

Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

Дефицит перинейрональных олигодендроцитов сателлитов в слое 3 префронтальной коры при шизофрении Коломеец Н.С., Востриков В.М., Уранова Н.А.	6
Факторы, ассоциированные с когнитивным снижением у больных поздней шизофренией Савина М.А., Черкасов Н.С., Шешенин В.С., Симонов А.Н.	16
Стереотипная кататония Борисова П.О., Лобанова В.М.	28
Исходы депрессий позднего возраста (клинико-катамнестическое исследование) Сафарова Т.П.	39
Маркеры системного воспаления в оценке эффективности нейрокогнитивной реабилитации у пожилых пациентов с мягким когнитивным снижением Курмышев М.В., Зозуля С.А., Захарова Н.В., Бархатова А.Н., Никифорова И.Ю., Ключник Т.П.	47
Применение искусственной нейронной сети для предсказания у детей в возрасте до 1 года последующей задержки развития речи: предварительные результаты Васильченко К.Ф., Леонова А.В., Усов Г.М., Раева Т.В.	57

Научные обзоры

Распространенность и патоморфоз кататонии: от века XX к веку XXI Романов Д.В.	65
Суицидальное поведение в условиях пандемии COVID-19 Розанов В.А., Семёнова Н.В.	74
Нарушение мотивации у больных шизофренией Кузьмина М.В., Солохина Т.А., Ночевкина А.И.	85
Механизмы влияния кишечной микробиоты на процессы старения ЦНС и формирование когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера Сиденкова А.П., Мякотных В.С., Ворожилина Е.С., Мельник А.А., Боровкова Т.А., Проценко Д.А.	98
Терапия кататонии в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра Иванов С.В., Смулевич А.Б., Борисова П.О., Пискарев М.В.	112
Особенности психосоциального функционирования пациентов с биполярным аффективным расстройством: современные подходы к реабилитации Тархова Ю.И., Шамрей В.К., Курасов Е.С., Отмахов А.П., Калимов А.С., Быкова С.Г.	124
Особенности клинического применения нового атипичного антипсихотика третьего поколения брекспипразола: опыт и перспективы Олейчик И.В., Шишковская Т.И., Баранов П.А., Никифорова И.Ю.	134

В помощь практическому врачу

Немедикаментозные методы санаторно-курортного лечения психических расстройств Кузюкова А.А., Рачин А.П., Кончугова Т.В.	143
--	-----

Некролог

Памяти профессора Петра Викторовича Морозова	159
---	-----

© Коломеец Н.С. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-6-15>

Дефицит перинейрональных олигодендроцитов сателлитов в слое 3 префронтальной коры при шизофрении

Наталья Степановна Коломеец, Виктор Михайлович Востриков, Наталья Александровна Уранова
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Степановна Коломеец, ns-kolomeets@mail.ru

Резюме

Обоснование: дефицит внутрикорковой миелинизации при шизофрении наиболее выражен в префронтальной коре и тесно связан с нарушением процессинга информации в мозге. Ранее мы показали снижение численной плотности (Nv) миелинизирующих олигодендроцитов (Ол) и кластеров олигодендроцитов (ОлК), образуемых их предшественниками, в 3-м и 5-м слоях поля 10 при шизофрении. Однако роль перинейрональных олигодендроцитов сателлитов (Сат-Ол) в патологии мозга человека на сегодня мало исследована. **Цель исследования:** оценить число Сат-Ол на пирамидный нейрон в слое 3 поля 10 префронтальной коры при шизофрении по сравнению с контролем и исследовать корреляционные связи между числом Сат-Ол на нейрон и Nv Ол, а также Nv ОлК в норме и при шизофрении. **Материал и методы:** изучены образцы мозга префронтальной коры из коллекции лаборатории клинической нейроморфологии НЦПЗ РАМН. Определяли число Сат-Ол на нейрон в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 в поле 10 префронтальной коры в контроле (20 случаев) и при шизофрении (20 случаев) на тех же срезах, которые ранее использовались для определения Nv Ол и Nv ОлК. **Результаты и заключение:** число Сат-Ол на пирамидный нейрон достоверно снижено во всех подслоях слоя 3 при шизофрении по сравнению с контролем (на 17 и 24% соответственно, $p < 0,01$). Не выявлено достоверных корреляций между числом Сат-Ол на нейрон и Nv Ол или Nv ОлК. Сравнение данных с результатами ранее проведенного аналогичного исследования в полях 39 и 40 нижней теменной коры свидетельствует о том, что изменения числа Сат-Ол на нейрон и их корреляционных связей в различных областях коры могут быть связаны с особенностями функционирования соответствующих нейронных сетей в норме и при шизофрении.

Ключевые слова: префронтальная кора, олигодендроциты сателлиты, морфометрия, шизофрения

Для цитирования: Коломеец Н.С., Востриков В.М., Уранова Н.А. Дефицит перинейрональных олигодендроцитов сателлитов в слое 3 префронтальной коры при шизофрении. *Психиатрия*. 2022;20(3):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-6-15>

RESEARCH

UDC 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-6-15>

Deficit of Perineuronal Satellite Oligodendrocytes in Layer 3 of the Prefrontal Cortex in Schizophrenia

Natalya S. Kolomeets, Viktor M. Vostrikov, Natalya A. Uranova
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Natalya S. Kolomeets, ns-kolomeets@mail.ru

Summary

Background: impaired intracortical myelination most pronounced in prefrontal cortex is tightly linked to inadequate information processing in schizophrenia. Previously we reported a significant decrease in the numerical density (Nv) of oligodendrocytes (Ol) and oligodendrocyte clusters (OlC) in layers 3 and 5 of the prefrontal cortex, Brodmann area 10 (BA10) in schizophrenia. To date there are few studies on the possible role of perineuronal oligodendrocyte satellites (Sat-Ol) in human brain pathology. **Aim of the study:** to estimate the number of Sat-Ol per pyramidal neuron in layer 3 of BA10 in schizophrenia as compared to healthy controls and to evaluate the possible correlations between the number of Sat-Ol and NvOl or NvOlC in schizophrenia and normal controls. **Material and methods:** we investigated the number of Sat-Ol per pyramidal neuron in sublayers 3a, 3b and 3c of layer 3 of BA10 in schizophrenia ($n = 20$) as compared to healthy controls ($n = 20$) in the same section collection previously used for the study of the NvOl and NvOlC. **Results and conclusion:** we found a significant reduction in the number of Sat-Ol in schizophrenia as compared to the control group (17 and 24% resp., $p < 0.01$). There were no correlations between the number of Sat-Ol and the NvOl or NvOlC. The comparison of current data to similar findings from our previous studies in BA39 and BA40 of the inferior

parietal cortex indicates that specific features of oligodendrocyte alterations and their correlation patterns may be associated with specific activity-driven plasticity of corresponding networks in normal and schizophrenia brains.

Keywords: prefrontal cortex, oligodendrocyte satellites, morphometry, schizophrenia

For citation: Kolomeets N.S., Vostrikov V.M., Uranova N.A. Deficit of Perineuronal Satellite Oligodendrocytes in Layer 3 of the Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-6-15>

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения миелинизации мозга при шизофрении включают дефицит внутрикоркового миелина и считаются одной из основных причин разрушений связей в мозге при этом заболевании [1, 2]. Миелиновые оболочки аксонов в коре мозга оказывают наиболее существенное влияние на скорость прохождения и синхронизацию потенциалов действия по нейронным сетям, поскольку регулируют конечный участок распространения сигнала внутри коры [2]. На сегодняшний день получены данные о том, что объем внутрикоркового миелина в полях коры тесно связан с их функциональной активностью. Об этом свидетельствуют результаты поведенческих тестов, а также данные функциональной магниторезонансной томографии мозга (фМРТ) в состоянии покоя [3, 4] и оценка тяжести когнитивных расстройств и/или основных симптомов при шизофрении [5, 6]. Показано, что направленность изменений объема внутрикоркового миелина в мозге пациентов может существенно различаться между полями коры, хотя дефицит миелинизации в префронтальной коре считается наиболее выраженным [2, 5, 6].

Развитие этого направления исследований сопровождалось возрастающим интересом к исследованиям миелинообразующих клеток олигодендроцитов (Ол) [7, 8]. Важно, что значительную часть популяции Ол (5–9%) в мозге человека представляют предшественники олигодендроцитов (ПОл) [9]. Эти клетки способны к пролиферации и дифференцировке. Они локализируются в ткани мозга в виде групп или кластеров из 2–8 тесно прилегающих клеток, что позволяет оценивать их число в мозге [10]. Именно ПОл на последней стадии дифференцировки образуют новые сегменты миелина, необходимые для модификаций миелиновых оболочек аксонов, лежащих в основе функционально-обусловленной пластичности межнейронных связей [11]. Ранее в нашей лаборатории были проведены исследования численной плотности (Nv) олигодендроцитов (Nv Ол) и кластеров олигодендроцитов (Nv ОлК) в двух областях ассоциативной коры: в слоях 3 и 5 поля 10 префронтальной коры [12, 13] и полей 39 и 40 нижней теменной коры [14–16]. Полученные данные свидетельствуют о выраженном снижении показателя плотности Nv Ол и Nv ОлК в слоях 3 и 5 поля 10 префронтальной коры при шизофрении [12, 13]. Однако в нижней теменной коре значимое уменьшение этих параметров наблюдалось только в подгруппе шизофрении с неполным осознанием болезни или его отсутствием в отличие от пациентов с сохранной критикой [14–16].

Роль третьего члена семейства олигодендроцитов — перинейронных сателлитов (Сат-Ол) —

в патологии мозга человека при психических заболеваниях на сегодня практически не исследована [17]. До недавнего времени считалось, что Сат-Ол ответственны исключительно за метаболическую и энергетическую поддержку нейронов [17, 18]. Однако результаты недавнего исследования показали, что Сат-Ол способны непосредственно воспринимать активность нейронов-хозяев и регулировать генерацию потенциалов действия нейронов, благодаря тому что активность нейрона вызывает в них K^{2+} -чувствительные калиевые токи внутреннего выпрямления [19]. Характеристики потенциалов действия нейронов имеют фундаментальное значение для проведения информации по нейронным сетям, что существенно влияет на процессинг информации в мозге. Более того, применение иммуноцитохимических подходов и специфических генетических маркеров позволили авторам показать, что Сат-Ол пирамидных нейронов коры в мозге животных могут участвовать в миелинизации близлежащих аксонов [19].

Впервые данные о дефиците сателлитов в мозге человека при шизофрении были получены в нашей лаборатории, и эти результаты также характеризуются некоторыми разночтениями, требующими дальнейших исследований. В частности, в слое 5 поля 10 был обнаружен выраженный дефицит Сат-Ол [20] при шизофрении по сравнению с контрольной группой, тогда как в полях 39 и 40 снижение числа Сат-Ол на нейрон было статистически значимым только для подгруппы случаев шизофрении со сниженным (но не с сохранным) инсайтом [15, 21]. В этих работах мы также придавали большое значение исследованию возможных корреляционных связей между числом Сат-Ол на нейрон и количеством других клеток семейства олигодендроцитов, поскольку исследования особенностей экспрессии генов в этих клетках позволили получить прямые доказательства того, что как зрелые миелинизирующие Ол, так и Сат-Ол являются потомками олигодендроцитов-прогениторов [22]. Особенность использованного нами методического подхода заключалась в том, что все три типа клеток, включая миелинизирующие Ол и кластеры Ол, изучались последовательно на одних и тех же срезах, что и определило информативность проведенного нами корреляционного анализа, также обнаружившего существенные различия между исследованными полями коры. Мощные положительные корреляции ($0,9 \leq R \leq 0,66$) между числом Сат-Ол на нейрон и Nv кластеров олигодендроцитов были обнаружены в слое 3 поля 39 (но не в поле 40) как в контроле, так и при шизофрении [21]. Интересно, что в полях 10 и 40 (но не в поле 39) Nv ОлК достоверно

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп
Table 1. Demographic and clinical data of main and control groups

Показатель/Feature	Контрольная группа/ Control group (n = 20)	Группа шизофрении/ Schizophrenia group (n = 20)
Возраст, годы/Age, years	55,75 ± 17,4	58,35 ± 18,32
Пол, ж/м/Gender, f/m	11/9	10/10
Посмертный интервал, часы/Postmortem interval, hours	5,52 ± 1,0	7,77 ± 5,8
Время фиксации в формалине, месяц/Formalin fixation time, months	1,35 ± 0,42	1,22 ± 0,28
Возраст к началу заболевания, годы/Age at illness onset, years	NA	29,1 ± 12,7
Длительность заболевания, годы/Duration of illness, years	NA	29,3 ± 11,3
Хлорпромазиновый эквивалент, мг/Chlorpromazine equivalents, mg	NA	295,3 ± 288,7

Примечание: временные показатели даны как M ± SD.
 Note: timing data presented as M ± SD.

коррелировало только с Nv Ол, но не с числом Сат-Ол на нейрон [16, 23].

Таким образом, хотя префронтальная и нижняя теменная кора относятся к ключевым структурам лобно-теменной когнитивной сети [24] и дефолтной сети [25], а их дисфункции при шизофрении многократно подтверждены [26], нами были выявлены существенные различия как в изменениях числа Сат-Ол на нейрон, так и в картине их корреляционных связей с другими клетками семейства олигодендроцитов в трех изученных полях этих областей коры. Однако картина остается неполной, поскольку число Сат-Ол на пирамидный нейрон в слое 3 поля 10 префронтальной коры до сих пор оставалось неисследованным.

Целью настоящей работы было определить число Сат-Ол на пирамидный нейрон в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 поля 10 префронтальной коры в контроле и при шизофрении и исследовать корреляционные взаимосвязи между числом Сат-Ол на нейрон и Nv ОЛ, а также Nv ОЛК в соответствующих подслоях слоя 3 в норме и при шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Демографическая и клиническая характеристика образцов мозга

В настоящей работе были использованы те же срезы поля 10 префронтальной коры из мозга больных шизофренией и контрольных образцов психически здоровых, на которых ранее определяли Nv олигодендроцитов и Nv кластеров олигодендроцитов [12, 13, 23]. Образцы мозга поля 10 префронтальной коры, с которых были получены срезы, принадлежат коллекции лаборатории клинической нейроморфологии НЦПЗ РАМН. Они были получены в процессе аутопсий, проводившихся в патолого-анатомических отделениях московских психиатрических больниц №1 и №15 и судебно-медицинского морга №2 (тема № 0508-2019-0031). Перед взятием материала было получено разрешение родственников на аутопсию и исследование.

Этические принципы

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол №724 от 18.01.2021)

и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренного варианта 2013 г.

Ethic approval

All patients' parents signed the informed consent to take part in a study. The Protocol of study was approved by the Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol #724 from 18.01.2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В исследование было включено 20 случаев больных шизофренией (10 женщин и 10 мужчин) и 20 случаев без психической патологии (9 женщин и 11 мужчин). Клинико-демографические данные представлены в табл. 1.

Основными причинами смерти в группах сравнения были инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая недостаточность, пневмония, аневризма аорты, ТЭЛА. В исследование не включались случаи алкогольной и лекарственной зависимости, а также травм головного мозга. Диагноз психического заболевания в соответствии с критериями МКБ-10 был сформулирован прижизненно психиатрами: в 15 случаях была диагностирована параноидная шизофрения (F20.00), в двух — кататоническая шизофрения (F20.20), в трех — недифференцированная (F20.30). Сведения о возрасте начала заболевания, длительности заболевания и нейролептической терапии были получены из историй болезни. Для учета возможного влияния нейролептической терапии (пациенты получали как типичные, так и атипичные нейролептики) на исследуемый показатель использовали хлорпромазиновый эквивалент, который рассчитывался по показателям фармакотерапии за последний месяц [27].

Обработка ткани

Поле 10 идентифицировали по известным макроскопическим ориентирам, описанным в 1909 г. К. Brodmann. Тканевые блоки толщиной 1 см вырезали из наиболее ростральной части верхней фронтальной извилины (superior frontal gyrus) на дорсальной поверхности левого полушария мозга. Блоки фиксировали в 4% растворе параформальдегида на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4) и заливали в парафин.

Из каждого блока получали по 200 срезов (20 мкм), затем из каждых 20 срезов случайным систематическим отбором выбирали один срез. Для морфометрического исследования для каждого случая использовали 10 срезов, окрашенных по Нисслию (крезиловым фиолетовым) и лакселевым синим. Толщина срезов после гистологической обработки варьировалась в пределах от 14 до 16 мкм. Случаи были закодированы, морфометрическое исследование проводилось вслепую.

Морфометрическое исследование

Срезы изучали в световом микроскопе Carl Zeiss Axio Imager M1 (Австрия) с интегрированной компьютерной системой AxioVision. Слой 3 поля 10 префронтальной коры, так же как и три его подслоя (a, b, c), идентифицировали по цитоархитектоническим критериям, основным из которых было наличие пирамидных нейронов. Пирамидные нейроны можно легко идентифицировать по треугольной форме их тела с интенсивно окрашенной цитоплазмой и крупным овальным ядром с отчетливым ядрышком, а также по наличию апикального дендрита. Олигодендроциты идентифицировали как клетки с узким ободком светлой цитоплазмы и маленькими (5–7 мкм в диаметре) округлыми или овальными ядрами, заполненными компактным хроматином. В качестве перинеурональных сателлитов учитывали олигодендроциты, тесно прилежащие к телу нейрона (расстояние менее 5 мкм). Подсчитывали все пирамидные нейроны с идентифицируемым ядрышком и все олигодендроциты сателлиты на этих нейронах внутри рамки 340 × 250 мкм. На каждый срез случайным систематическим образом выбирались 10–15 таких полей. Затем оценивали число сателлитов на нейрон. Среднее число подсчитанных пирамидных нейронов на случай составляло 200 клеток (по 4000 клеток для групп контроля и шизофрении).

Статистический анализ

Для статистического анализа полученных данных использовали пакет Statistica Version 7 for Windows, Stat Soft Inc., Tulsa, USA. Нормальность распределения и гомогенность дисперсий для исследуемых параметров, а также для демографических и патологоанатомических характеристик материала, тестировали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова и Levene-теста.

Группы сравнения не различались достоверно по возрасту, постмортальному интервалу (ПМИ) и времени хранения образцов в формалине (ANOVA, $p \geq 0,35$). Корреляционный анализ также не выявил значимых эффектов возраста и времени хранения образцов в формалине на число Сат-Ол на один нейрон в группах сравнения ($p \geq 0,27$). Однако в группе контроля обнаружена значимая отрицательная ($R = -0,58$, $p = 0,007$) корреляция между числом Сат-Ол на нейрон в подслое 3в и длительностью постмортального интервала (ПМИ). Кроме того, известно, что миелинизация серого вещества коры достигает плато в четвертой декаде жизни, затем следует быстрое снижение в пятой декаде [2]. Соответственно, группы сравнения

были разделены по возрасту на две подгруппы (возраст ≤ 50 лет). Для сравнения числа Сат-Ол в норме и при шизофрении использовали двухфакторный дисперсионный анализ (MANCOVA) с диагнозом (контрольная группа и группа шизофрении) и возрастом (возраст ≤ 50 лет) в качестве независимых переменных, а также с ПМИ в качестве ковариаты с последующими апостериорными попарными сравнениями изучаемых групп (тест Дункана).

Для выявления корреляционных связей между числом Сат-Ол на нейрон и Nv олигодендроцитов или кластеров олигодендроцитов в исследованных подслоях слоя 3 использовали данные по Nv Ол и Nv ОлК, полученные ранее на тех же срезах [12, 13, 26]. Корреляционный анализ использовали также для выявления возможных зависимостей между исследованным параметром и продолжительностью заболевания, возрастом к началу заболевания и интенсивностью нейролептической терапии в группе шизофрении.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Число Сат-Ол на нейрон

Выявлено достоверное влияние диагноза на число Сат-Ол на нейрон [$F(3,33) = 4,5$; $p < 0,01$] во всех исследованных подслоях поля 10. Влияния возраста или взаимодействия диагноза и возраста на параметр не обнаружено ни в одном из изученных подслоев слоя 3 поля 10 [$F(1,39) \leq 0,9$; $p \geq 0,35$]. При шизофрении число Сат-Ол на нейрон достоверно снижено (тест Дункана) в подслоях 3а (–24%, $p = 0,01$), 3b (–20%, $p = 0,017$) и 3с (–18%, $p = 0,038$) слоя 3 (рис. 1).

Корреляционный анализ

Достоверных корреляций между числом Сат-Ол на нейрон и NvОл или Nv ОлК не выявлено ни в контрольной группе ($R \leq 0,38$, $p \geq 0,5$), ни в группе шизофрении ($R \leq 0,46$, $p \geq 0,04$). В группе шизофрении число Сат-Ол не коррелировало значимо с длительностью болезни ($R \leq 0,095$, $p \geq 0,7$) и возрастом начала заболевания ($R \leq 0,2$, $p \geq 0,37$).

Влияние потенциальных факторов ошибок

Корреляционный анализ не выявил значимых влияний возраста на момент смерти и времени хранения образцов в формалине на число Сат-Ол на нейрон в обеих группах сравнения ($p \geq 0,27$). В группе шизофрении число Сат-Ол на нейрон не коррелировало с хлорпромазиновым эквивалентом ($p \geq 0,27$). В группе контрольных образцов обнаружена значимая отрицательная ($R = -0,58$, $p = 0,007$) корреляция между числом Сат-Ол на нейрон в подслое 3в и ПМИ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении (17–24%) показателя численности Сат-Ол на пирамидный нейрон в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 поля 10 префронтальной коры в мозге больных шизофренией по сравнению с контрольной группой.

Ранее на этом же материале было показано достоверное уменьшение числа Сат-Ол на пирамидных нейронах в слое 5 поля 10 префронтальной коры [20]. По данным наших предыдущих работ, число Сат-Ол на нейрон было также снижено при шизофрении по сравнению с контролем в трех подслоях 3 слоя 3 поля 39 и 40 и в 5-м слое поля 39 нижней теменной коры из коллекции, предоставленной медицинским научно-исследовательским институтом Stanley (США) [15, 21].

Наши данные впервые представляют важные свидетельства дефицита Сат-Ол в двух областях гетеромодальной ассоциативной коры, дорсальной префронтальной и нижней теменной, дисфункцию которых принято рассматривать как важное звено в патофизиологии шизофрении [24–26]. Следует отметить, что до сих пор количественные исследования клеток семейства олигодендроцитов при шизофрении были сосредоточены в основном на миелинизирующих Ол и их кластерах, поскольку интерес был обусловлен многочисленными данными нейровизуализационных и молекулярно-генетических исследований о нарушении миелинизации в мозге пациентов при этом заболевании. Что касается сателлитов, они длительное время рассматривались как важный компонент перинейронального глиального

синцитиума, который образуется вокруг тел нейронов тесно сочлененными посредством tight junctions телами олигодендроцитов и астроцитов и осуществляет метаболическую поддержку нейронов [17, 18]. Так, например, Сат-Ол экспрессируют глиоспецифический фермент для синтеза L-серина (3-фосфоглицерат дегидрогеназа, ФГДГ), который, в свою очередь, является субстратом для синтеза белков и других биомолекул, включая глицин, L-цистеин, фосфатидилсерин, D-серин [18, 28]. Поскольку такие аминокислоты, как глицин и L-серин, способны поддерживать дифференцировку и выживание культивируемых нейронов [29], предполагается, что экспрессия ФГДГ в Сат-Ол может таким же образом воздействовать на состояние нейронов, сателлитами которых они являются [29, 30]. Сат-Ол экспрессируют также фермент для синтеза креатина (ГАМТ, S-аденозил-L-метионин: N-гуанидиноацетат метилтрансфераза), участвуя тем самым в работе фосфо-креатиновой челночной системы, ключевого звена в энергоснабжении мозга [30]. Таким образом, хотя метаболическая поддержка нейронов и не является уникальным свойством Сат-Ол, ее недостаточность при дефиците Сат-Ол может быть тесно связана с известными нарушениями структуры нейронов в префронтальной коре.

Однако такая связь кажется проблематичной, учитывая результаты исследований размеров и структуры нейронов в префронтальной коре головного мозга при шизофрении. Так, выраженное уменьшение размеров сомы [31, 32] и дендритного дерева [33, 34] описано только для пирамидных нейронов слоя 3 префронтальной коры при шизофрении, тогда как в слое 5 изменения намного менее выражены и касаются только размеров дендритного дерева [35, 36], но не тела пирамидных нейронов [31] при этом заболевании. Однако, по нашим данным, для слоя 5 поля 10 префронтальной коры при шизофрении характерно даже более выраженное (–39%) по сравнению со слоем 3 снижение числа Сат-Ол на нейрон [20]. Что касается нижней теменной коры, то исследование, проведенное другими авторами (на срезах, использованных затем в нашем исследовании по определению числа Сат-Ол на нейрон), не выявило изменений плотности или размеров пирамидных нейронов в 3-м и 5-м слоях поля 40 при шизофрении [37]. Однако, согласно нашим данным, число Сат-Ол на нейрон снижалось в этом поле коры во всех подслоях слоя 3 и не изменялось в слое 5 [15, 21].

С другой стороны, в нижней теменной коре статистически значимое уменьшение числа Сат-Ол на нейрон наблюдалось только в случаях шизофрении со сниженным (но не с сохранным) инсайтом [15, 21]. Эти данные позволяют предположить, что дефицит Сат-Ол пирамидных нейронов в поле 10 префронтальной коры может быть связан скорее с дисфункцией соответствующих нейронов и/или образуемых ими связей. Важнейшей функцией пирамидных нейронов префронтальной коры является их участие в процессинге информации в мозге, определяющую роль в котором играют

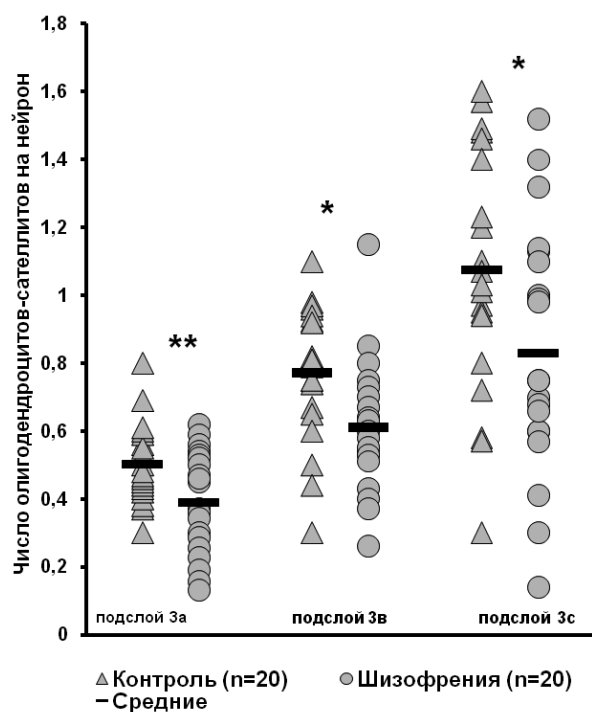


Рис. 1. Число сателлитов олигодендроцитов на пирамидный нейрон в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 поля 10 префронтальной коры достоверно снижено при шизофрении по сравнению с контрольной группой (* — $p < 0,05$; ** — $p \leq 0,01$)

Fig. 1. The number of oligodendrocyte satellites per pyramidal neuron in sublayers 3a, 3b and 3c of layer 3 of BA 10 significantly decreased in the schizophrenia group as compared to the control group (* — $p < 0.05$; ** — $p \leq 0.01$)

взаимодействия между различными областями коры [38]. Пирамидные нейроны слоя 3 обеспечивают преимущественно прямые (локальные и ассоциативные) связи коры, тогда как слой 5 является важной частью трансталамического пути корково-корковых взаимодействий. Оба пути являются глутаматергическими, но различаются, по мнению ряда авторов, по типу функциональной активности нейронов, а также по их роли в обработке информации в коре [39]. Пирамидные нейроны слоя 3 практически не дают коллатералей к низшим моторным и сенсорным центрам, они оперируют в основном корковой информацией и осуществляют процессинг информации первого порядка [38]. Нарушения функционирования этих связей объясняют дефицитом рабочей памяти при шизофрении [40]. Аксоны пирамидных клеток слоя 5 иннервируют переднее и латеральное вентральные ядра таламуса, которые, в свою очередь, дают проекции к верхним слоям (слои 1–3а) префронтальной и других областей коры, где контактируют с апикальными дендритами пирамидных нейронов слоя 5 [39, 41]. Посредством трансталамического пути префронтальная кора получает также «инструкции» от сенсорных и моторных центров подкорки, и эта информация лежит в основе процессинга информации высшего порядка [39, 41]. Нарушения взаимодействий таламуса с корой рассматриваются рядом авторов как базис для различных клинических симптомов, а также для когнитивных, эмоциональных и социальных нарушений при шизофрении [42, 43].

В целом данные фМРТ свидетельствуют о снижении при шизофрении активности связей в лобно-теменной когнитивной сети и в дефолтной сети [24, 25]. Существенное подавление таламокортикальных связей в мозге больных шизофренией характерно как для префронтальной, так для нижней теменной коры [43], однако значимый дефицит Сат-Ол в полях 39 и 40 был выявлен только в подгруппе шизофрении со сниженным инсайтом [15, 21]. Следует отметить, что для префронтальной и нижней теменной коры характерны некоторые различия как в картине дисфункции, так и в нарушениях миелинизации в мозге пациентов. По данным фМРТ в состоянии покоя у пациентов может наблюдаться усиление возбуждающих связей в поле 40 и тормозных связей в поле 39 от других узлов лобно-теменной сети [44, 45]. Важно, что фМРТ-исследования показали также связь нарушений активности нижней теменной коры со степенью утраты или сохранности инсайта [46]. Префронтальная кора (включая поле 10) считается областью с наиболее выраженным дефицитом внутрикоркового миелина [2], тогда как в нижней теменной коре описана гипермиелинизация средних слоев у вновь заболевших пациентов [6].

Возможность связи дефицита Сат-Ол с дисфункцией нейронов и соответствующих связей подтверждают данные, согласно которым Сат-Ол обладают аппаратом, позволяющим им непосредственно воспринимать уровень функциональной активности нейронов и оказывать воздействие на характер генерации ими

потенциалов действия, поскольку активность нейрона-хозяина вызывает так называемые калиевые токи внутреннего выпрямления в сателлитах [19]. Эти клетки могут также участвовать и в регуляции синаптической активности. Так, в мозге человека Сат-Ол экспрессируют фермент глутаминсинтазу [18] и переносчики глутамата EAAT1, EAAT2 и EAAT3 [47], что говорит об их важной роли в глутамат-глутаминовом цикле. Интересно, что экспрессия гена переносчика глутамата (Slc38A1) достоверно коррелировала с числом Сат-Ол в образцах мозга пациентов с психической патологией [48]. Важно, что в нашем случае были исследованы сателлиты пирамидных нейронов, которые, как известно, являются глутаматергическими и играют важную роль в процессинге информации в коре [39].

По данным настоящего исследования, корреляционные связи между числом Сат-Ол на нейрон и Nv олигодендроцитов или кластеров олигодендроцитов в слое 3 поля 10 отсутствуют в обеих группах сравнения. Аналогичные связи не выявлены также в слое 5 поля 10 по данным исследования, выполненного на тех же срезах [20]. Мы также не обнаружили значимых корреляций между числом Сат-Ол на нейрон и Nv Ол или Nv ОлК в слоях 3 и 5 поля 40 нижней теменной коры [15, 21]. При этом в полях 10 и 40 наблюдались достоверные корреляции между Nv Ол и Nv ОлК как в 3-м, так и в 5-м слое [12, 23].

Совершенно иная картина была в поле 39: и в 3-м, и в 5-м слоях отсутствовали корреляции между Nv Ол и Nv ОлК, однако в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 выявлены мощные положительные ($0,9 \leq R \leq 0,66$) корреляции между числом Сат-Ол на нейрон и Nv кластеров олигодендроцитов как в образцах контрольной группы, так и в группе шизофрении [21]. Еще одной особенностью поля 39 является отсутствие каких-либо корреляций между клетками семейства олигодендроцитов в слое 5.

Мы предполагаем, что взаимодействия между тремя типами олигодендроцитов в трех полях коры могут зависеть от различной картины их связей, специфической активности их нейронов и особенностей изменений этих параметров при шизофрении. Как уже говорилось, поля 10 и 40 тесно взаимосвязаны друг с другом как ключевые звенья лобно-теменной сети когнитивного контроля и дефолтной сети, тогда как поле 39 нижней теменной коры задействовано в основном в фонологических и семантических задачах [49].

Однако структурно-функциональная организация поля 39 имеет ряд особенностей. По современным представлениям поле 39 является одной из областей мозга с наибольшей плотностью функциональных связей [50], ее рассматривают как буфер всей входящей внешней и внутренней информации [51]. Кроме того, хотя поле 39 также имеет связи с дефолтной сетью, его структурные связи с подкоркой (в частности, с таламусом) маловыражены, поэтому считают, что связи этого поля в основном опосредованы корково-корковыми контактами пирамидных нейронов слоя 3, а не волокнами белого вещества [52]. Можно предположить, что

высокая функциональная нагрузка пирамидных нейронов слоя 3, а также слабая выраженность анатомических связей с таламусом в слое 5 связаны в определенной степени с особенностями корреляционных связей между клетками семейства олигодендроцитов в этом поле коры. Только в поле 39 мы обнаружили достоверные корреляции между числом Сат-Ол на нейрон и Nv кластеров олигодендроцитов в слое 3, а в слое 5 полностью отсутствовали корреляционные связи между клетками семейства олигодендроцитов.

Таким образом, мы впервые обнаружили различия в картине корреляций между числом предшественников олигодендроцитов (организованных как кластеры) и их «потомством» в различных областях ассоциативной коры: в полях 10 и 40 Nv ОлК коррелировала только с Nv Ол, в поле 39 — только с Сат-Ол. Экспериментальных данных по особенностям корреляционных связей между клетками семейства олигодендроцитов, которые можно было бы привлечь к объяснению наших данных, найти не удалось. Однако речь идет о корреляционных связях миелинизирующих олигодендроцитов и сателлитов олигодендроцитов с их общим предшественником (но не между собой).

Именно предшественники олигодендроцитов (организованные в кластеры) на последней стадии своей дифференцировки способны образовывать новые сегменты миелина, необходимые для модификаций миелиновых оболочек аксонов [10, 11], лежащих в основе функционально-обусловленной пластичности межнейронных связей. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что поведенческие реакции, связанные, например, с пребыванием в обогащенной стимулами среде, стимулируют пролиферацию и дифференцировку ПОл, а также образование новых сегментов миелина в зрелом мозге [11]. Предшественники Ол получают глутаматергические синаптические входы от нейронов, и именно особенности картины активности нейронов, а не просто факт ее присутствия определяют параметры пролиферации и дифференцировки предшественников в клетки-потомки [11]. Как уже говорилось выше, Сат-Ол также способны воспринимать активность нейрона-хозяина и даже регулировать его активность [21].

В пользу объективности выявленных изменений и их вероятной связи с патофизиологическими особенностями шизофрении свидетельствует использованный в данной работе дизайн исследования, согласно которому анализ срезов мозга проводился независимо двумя сотрудниками вслепую относительно диагноза. Была исследована репрезентативная выборка (20 случаев контроля и 20 случаев шизофрении), в каждой группе проанализировано по 4000 пирамидных нейронов на предмет наличия Сат-Ол. При статистическом анализе полученных данных потенциальные факторы ошибок, такие как возраст, ПМИ, время хранения образцов в формалине, были включены в корреляционный анализ, а также в двухфакторную MANCOVA.

Некоторое ограничение нашего исследования может быть связано с оценкой влияния нейролептической терапии на число Сат-Ол на нейрон. Хотя значимые корреляции между числом Сат-Ол на пирамидный нейрон и хлорпромазиновым эквивалентом не были обнаружены, этот результат нельзя считать окончательным, так как хлорпромазиновый эквивалент рассчитывался за последний месяц лечения. Нам не удалось обнаружить данных экспериментальных исследований о влиянии нейролептиков на число Сат-Ол на нейрон. Однако известно, что нейролептические препараты (оланзапин, кветиапин) могут стимулировать пролиферацию и/или дифференцировку предшественников олигодендроцитов [53, 54]. Показано также, что атипичные нейролептики могут приводить к увеличению объема внутрикоркового миелина у больных шизофренией [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основные результаты нашего исследования — это выраженный дефицит олигодендроцитов сателлитов в слое 3 поля 10 префронтальной коры и отсутствие корреляций между числом Сат-Ол на нейрон и численной плотностью олигодендроцитов или кластеров олигодендроцитов. Сопоставление этих результатов с нашими предыдущими данными показало, что картина корреляций между тремя типами клеток семейства олигодендроцитов была сходной в двух тесно взаимосвязанных функционально и анатомически областях коры (поле 10 и поле 40) и существенно отличалась в поле 39, что позволяет предположить, что эти различия связаны со спецификой функциональной активности соответствующих нейронных сетей в норме и при патологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Cassoli JS, Guest PC, Malchow B, Schmitt A, Falkai P, Martins-de-Souza D. Disturbed macroconnectivity in schizophrenia linked to oligodendrocyte dysfunction: from structural findings to molecules. *NPJ Schizophr.* 2015;1:15034. doi: [10.1038/nipschz.2015.34](https://doi.org/10.1038/nipschz.2015.34)
2. Bartzokis G. Neuroglialpharmacology: myelination as a shared mechanism of action of psychotropic treatments. *Neuropharmacology.* 2012;62(7):2137–2153. doi: [10.1016/j.neuropharm.2012.01.015](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.015)
3. Grydeland H, Walhovd KB, Tamnes CK, Westlye LT, Fjell AM. Intracortical myelin links with performance variability across the human lifespan: results from T1- and T2-weighted MRI myelin mapping and diffusion tensor imaging. *J Neurosci.* 2013;33(47):18618–18630. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2811-13.2013](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2811-13.2013)
4. Huntenburg JM, Bazin P-L, Goulas A, Villringer A, Margulies DA. A Systematic Relationship Between Functional Connectivity and Intracortical Myelin in the Human Cerebral Cortex. *Cereb Cortex.* 2017;27(2):981–997. doi: [10.1093/cercor/bhx030](https://doi.org/10.1093/cercor/bhx030)

5. Sui YV, Bertisch H, Lee H-H, Storey P, Babb JS, Goff DC, Samsonov A, Lazar M. Quantitative Macromolecular Proton Fraction Mapping Reveals Altered Cortical Myelin Profile in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Cereb Cortex Commun.* 2021;2(2):tgab015. doi: [10.1093/texcom/tgab015](https://doi.org/10.1093/texcom/tgab015) eCollection 2021.
6. Wei W, Zhang Y, Li Y, Meng Y, Li M, Wang Q, Deng W, Ma X, Palaniyappan L, Zhang N. Depth dependent abnormal cortical myelination in first episode treatment naïve schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2020;41(10):2782–2793. doi: [10.1002/hbm.24977](https://doi.org/10.1002/hbm.24977)
7. Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL, Byne W, Buitron C, Perl DP, Davis KL. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia *Biol Psychiatry.* 2003;53:1075–1085. doi: [10.1016/S0006-3223\(03\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00237-3)
8. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder *Lancet.* 2003;362(9386):798–805. doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14289-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14289-4)
9. Polito A, Reynolds R. NG2-expressing cells as oligodendrocyte progenitors in the normal and demyelinated adult central nervous system. *J Anat.* 2005;207(6):707–716. doi: [10.1111/j.1469-7580.2005.00454.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00454.x)
10. Zhu X, Hill RA, Dietrich D, Komitova M, Suzuki R, Nishiyama A. Age-dependent fate and lineage restriction of single NG2 cells. *Development.* 2011;138(4):745–753. doi: [10.1242/dev.047951](https://doi.org/10.1242/dev.047951)
11. Gibson EM, Purger D, Mount CW, Goldstein AK, Lin GL, Wood LS, Inema I, Miller SE, Bieri G, Zuchero JB, Barres BA, Woo PJ, Vogel H, Monje M. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science.* 2014;344(6183):1252304. doi: [10.1126/science.1252304](https://doi.org/10.1126/science.1252304) Epub 2014 Apr 10. PMID: 24727982.
12. Востриков ВМ, Уранова НА. Дефицит олигодендроцитов в лобной коре при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2018;118(5):100–103. doi: [10.17116/jnevro201811851100](https://doi.org/10.17116/jnevro201811851100)
Vostrikov VM, Uranova NA. Deficit of oligodendrocytes in the frontal cortex in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(5):100–103. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201811851100](https://doi.org/10.17116/jnevro201811851100)
13. Kolomeets NS, Uranova NA. Reduced oligodendrocyte density in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;23:1–8. doi: [10.1007/s00406-018-0888-0](https://doi.org/10.1007/s00406-018-0888-0)
14. Kolomeets NS, Vostrikov VM, Uranova NA. Abnormalities in oligodendrocyte clusters in the inferior parietal cortex in schizophrenia are associated with insight. *Eur J Psychiat.* 2013;27(4):248–258. doi: [10.4321/S0213-61632013000400003](https://doi.org/10.4321/S0213-61632013000400003)
15. Uranova NA, Vostrikov VM, Kolomeets NS, Oligodendrocyte abnormalities in layer 5 in the inferior parietal lobule are associated with lack of insight: a postmortem morphometric study. *Eur J Psychiat.* 2015;29(3):215–222. doi: [10.4321/S0213-61632015000300006](https://doi.org/10.4321/S0213-61632015000300006)
16. Коломеец НС, Уранова НА. Нарушение кластеризации олигодендроцитов в теменной коре при шизофрении: связь с возрастом к началу заболевания. *Психиатрия.* 2015;3(67):52–57.
Kolomeets NS, Uranova NA. Abnormalities of oligodendrocyte clusters in the inferior parietal cortex: effect of age at onset of disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* (In Russ.). 2015;3(67):52–57.
17. Bernstein H-G, Keilhoff G, Dobrowolny H, Guest PC, Steiner J. Perineuronal oligodendrocytes in health and disease: the journey so far. *Rev Neurosci.* 2019;31(1):89–99. doi: [10.1515/revneuro-2019-0020](https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0020)
18. Takasaki C, Yamasaki M, Uchigashima M, Konno K, Yanagawa Y, Watanabe M. Cytochemical and cytological properties of perineuronal oligodendrocytes in the mouse cortex. *Eur J Neurosci.* 2010;32:1326–1336. doi: [10.1111/j.1460-9568.2010.07377.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07377.x)
19. Battefeld A, Klooster J, Kole MHP. Myelinating satellite oligodendrocytes are integrated in a glial syncytium constraining neuronal high-frequency activity. *Nat Commun.* 2016;7:11298. doi: [10.1038/ncomms11298](https://doi.org/10.1038/ncomms11298)
20. Kolomeets NS, Uranova NA. Reduced number of satellite oligodendrocytes of pyramidal neurons in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;272(6):947–955. doi: [10.1007/s00406-021-01353-w](https://doi.org/10.1007/s00406-021-01353-w)
21. Vostrikov VM, Kolomeets NS, Uranova NA. Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the inferior parietal lobule is associated with lack of insight in schizophrenia. *Eur J Psychiat.* 2014;28(2):114–123. doi: [10.4321/S0213-61632014000200005](https://doi.org/10.4321/S0213-61632014000200005)
22. Szuchet S, Nielsen JA, Lovas G, Domowicz MS, de Velasco JM, Maric D, Hudson LD. The genetic signature of perineuronal oligodendrocytes reveals their unique phenotype. *Eur J Neurosci.* 2011;34(12):1906–1922. doi: [10.1111/j.1460-9568.2011.07922.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07922.x)
23. Коломеец НС, Востриков ВМ, Уранова НА. Нарушения кластеризации олигодендроцитов в супра- и инфрагранулярных слоях поля 10 префронтальной коры при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2019;119(12):62–68. doi: [10.17116/jnevro201911912162](https://doi.org/10.17116/jnevro201911912162)
Kolomeets NS, Vostrikov VM, Uranova NA. Abnormalities of oligodendrocyte clusters in supra- and infragranular layers of the prefrontal cortex in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(12):62–68. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201911912162](https://doi.org/10.17116/jnevro201911912162)
24. Schmidt A, Diwadkar VA, Smieskova R, Harrisberger F, Lang UE, McGuire P, Fusar-Poli P, Borgwardt S.

- Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:1047. doi: [10.3389/fnhum.2014.01047](https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01047)
25. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2012;8:49–76. doi: [10.1146/annurev-clinpsy-032511-43049](https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-43049)
 26. Sakurai T, Gamo NJ, Hikida T, Kim S-H, Murai T, Tomoda T, Sawa A. Converging models of schizophrenia — Network alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments. *Prog Neurobiol.* 2015;134:178–201. doi: [10.1016/j.pneurobio.2015.09.010](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.010)
 27. Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res.* 1974;11:65–69. doi: [10.1016/0022-3956\(74\)90071-5](https://doi.org/10.1016/0022-3956(74)90071-5)
 28. Tachikawa M, Fukaya M, Terasaki T, Ohtsuki SM, Watanabe M. Distinct cellular expressions of creatine synthetic enzyme GAMT and creatine kinases uCK-Mi and CK-B suggest a novel neuron–glial relationship for brain energy homeostasis. *Eur J Neurosci.* 2004;20:144–160. doi: [10.1111/j.1460-9568.2004.03478.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03478.x)
 29. Ichihara A, Greenberg DM. Further studies on the pathway of serine formation from carbohydrate. *J Biol Chem.* 1957;224:331–340.
 30. Furuya S, Tabata T, Mitoma J, Yamada K, Yamasaki M, Makino A, Yamamoto T, Watanabe M, Kano M, Hirabayashi Y. L-serine and glycine serve as major astroglia-derived trophic factors for cerebellar Purkinje neurons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:11528–11533. doi: [10.1073/pnas.200364497](https://doi.org/10.1073/pnas.200364497)
 31. Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:215–224. doi: [10.1001/archpsyc.55.3.2154](https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.3.2154)
 32. Pierri JN, Volk CLE, Auh S, Sampson A, Lewis DA. Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:466–473. doi: [10.1001/archpsyc.58.5.466](https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.466)
 33. Garey LJ, Ong WY, Patel TS, Kanani M, Davis A, Mortimer AM, Barnes TR, Hirsch SR. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(4):446–453. doi: [10.1136/jnnp.65.4.446](https://doi.org/10.1136/jnnp.65.4.446)
 34. Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(1):65–73. doi: [10.1001/archpsyc.57.1.65](https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.65)
 35. Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaya D, Vostrikov V, Uranova N, Greenough WT. Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161:742–744. doi: [10.1176/appi.ajp.161.4.742](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.742)
 36. Broadbelt K, Byne W, Jones LB. Evidence for a decrease in basilar dendrites of pyramidal cells in schizophrenic medial prefrontal cortex. *Schizophr Res.* 2002;58(1):75–81. doi: [10.1016/s0920-9964\(02\)00201-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00201-3)
 37. Smiley JF, Konnova K, Bleiwas C. Cortical thickness, neuron density and size in the inferior parietal lobe in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;136(1–3):43–50. doi: [10.1016/j.schres.2012.01.006](https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.006)
 38. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex.* 1991;1(1):1–47. doi: [10.1093/cercor/1.1.1-a](https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.1-a)
 39. Sherman SM, Guillery RW. Distinct function for direct and transthalamic corticocortical connections. *J Neurophysiol.* 2016;106(3):1068–1077. doi: [10.1152/jn.00429.2011](https://doi.org/10.1152/jn.00429.2011)
 40. Hoftman GD, Datta D, Lewis DA. Layer 3 excitatory and inhibitory circuitry in the prefrontal cortex: Developmental trajectories and alterations in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2017;81(10):862–873. doi: [10.1016/j.biopsych.2016.05.022](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.022) Epub 2016 Jun 4. PMID: 27455897
 41. Xiao D, Zikopoulos B, Barbas H. Laminar and modular organization of prefrontal projections to multiple thalamic nuclei. *Neuroscience.* 2009;161:1067–1081. doi: [10.1016/j.neuroscience.2009.04.034](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.034)
 42. Keefe RS, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(213):11–37. doi: [10.1007/978-3-642-25758-2_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2_2)
 43. Giraldo-Chica M, Woodward ND. Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017;180:58–63. doi: [10.1016/j.schres.2016.08.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.005)
 44. Chahine G, Richter A, Wolter S, Maldonado RG, Gruber O. Disruptions in the left frontoparietal network underlie resting state endophenotypic markers in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(4):1741–1750. doi: [10.1002/hbm.23477](https://doi.org/10.1002/hbm.23477)
 45. Liu X, Zhuo C, Qin W, Zhu J, Xu L, Xu Y, Yu C. Selective functional connectivity abnormality of the transition zone of the inferior parietal lobule in schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 2016;11:789–795. doi: [10.1016/j.nicl.2016.05.021](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.021)
 46. Chen M, Zhuo CJ, Ji F, Li GY, Ke XY. Brain function differences in drug-naïve first-episode auditory verbal hallucination-schizophrenia patients with versus without insight. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(18):2199–2205. doi: [10.1097/CM9.0000000000000419](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000419)
 47. van Landeghem FK, Weiss T, von Deimling A. Expression of PACAP and glutamate transporter proteins in satellite oligodendrocytes of the human CNS. *Regul Pept.* 2007;142(1–2):52–59. doi: [10.1016/j.regpep.2007.01.008](https://doi.org/10.1016/j.regpep.2007.01.008)
 48. Kim S, Webster MJ. Integrative genome-wide association analysis of cytoarchitectural abnormalities in the prefrontal cortex of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2011;4:452–461. doi: [10.1038/mp.2010.23](https://doi.org/10.1038/mp.2010.23)

49. Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat.* 2000;197:335–359. doi: [10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x](https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x)
50. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, Andrews-Hanna JR, Sperling RA, Johnson KA. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: Mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2009;29:1860–1873. doi: [10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009)
51. Humphreys GF, Lambon Ralph MA. Fusion and fission of cognitive functions in the human parietal cortex. *Cereb Cortex.* 2014;25:3547–3560. doi: [10.1093/cercor/bhu198](https://doi.org/10.1093/cercor/bhu198)
52. Cunningham SI, Tomasi D, Volkow ND. Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(2):938–956. doi: [10.1002/hbm.23429](https://doi.org/10.1002/hbm.23429)
53. Fang F, Zhang H, Zhang Y, Xu H, Huang Q, Adilijiang A, Wang J, Zhang Z, Zhang D, Tan Q, He J, Kong L, Liu Y, Li XM. Antipsychotics promote the differentiation of oligodendrocyte progenitor cells by regulating oligodendrocyte lineage transcription factors 1 and 2. *Life Sci.* 2013;93(12–14):429–434. doi: [10.1016/j.lfs.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.08.004)
54. Bi X, Zhang Y, Yan B, Fang S, He J, Zhang D, Zhang Z, Kong J, Tan Q, Li XM. Quetiapine prevents oligodendrocyte and myelin loss and promotes maturation of oligodendrocyte progenitors in the hippocampus of global cerebral ischemia mice. *J Neurochem.* 2012;123(1):14–20. doi: [10.1111/j.1471-4159.2012.07883.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07883.x)

Сведения об авторах

Наталья Степановна Коломеец, доктор биологических наук, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3710-8456>
ns-kolomeets@mail.ru

Виктор Михайлович Востриков, доктор медицинских наук, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1489-7915>

Уранова Наталья Александровна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9543-7421>
uranovan@mail.ru

Information about the authors

Natalya S. Kolomeets, Dr. of Sci. (Biol.), Clinical Neuropathology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3710-8456>
ns-kolomeets@mail.ru

Viktor M. Vostrikov, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1489-7915>

Natalya A. Uranova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Neuropathology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9543-7421>
uranovan@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
There is no conflict of interests.

Дата поступления 08.02.2022
Received 08.02.2022

Дата рецензии 02.04.2022
Revised 02.04.2022

Дата принятия 24.05.2022
Accepted for publication 24.05.2022

© Савина М.А. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-008.43; 616.8-009.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-16-27>

Факторы, ассоциированные с когнитивным снижением у больных поздней шизофренией

Мария Александровна Савина, Никита Сергеевич Черкасов, Владимир Сергеевич Шешенин, Анатолий Никифорович Симонов

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Мария Александровна Савина, maria_savina@mail.ru

Резюме

Обоснование: возникновение шизофреноподобного расстройства с очень поздней манифестацией (после 60 лет) связывают с влиянием нейродегенерации. Мы предположили, что у пациентов с поздней шизофренией и когнитивными нарушениями будут чаще встречаться факторы, относящиеся к органической патологии головного мозга. **Цель работы:** изучение факторов (клинических особенностей психоза, анамнестических данных и показателей нейровизуализации), ассоциированных с когнитивным снижением у пациентов с поздней шизофренией. **Пациенты и методы:** обследованы 28 пациентов с поздней шизофренией с длительностью заболевания не более 10 лет. Диагностика проводилась по критериям МКБ-10. При поступлении и спустя 4 нед. состояние пациентов оценивали клинически и с использованием PANSS и HDRS-17, во второй точке наблюдения в обследование включали оценку состояния когнитивных функций (MMSE, MoCA, FAB, TMT-A, TMT-B, тестов заучивания 10 слов и 5 фигур). По картине КТ/МРТ определяли ранжированный вклад атрофических и сосудистых изменений. Группу контроля составили 24 человека старше 45 лет без депрессивных и психотических расстройств. Использовалась непараметрическая статистика, для разделения пациентов на группы применялся кластерный анализ. **Результаты:** пациенты были разделены на два кластера: кластер 1 (с когнитивными расстройствами) — 20 человек, кластер 2 (без выраженных когнитивных расстройств) — восемь человек. У пациентов кластера 1 отмечалось больше негативной симптоматики и атрофических изменений на КТ, чаще обнаруживались травма головного мозга в анамнезе и лейкоараиозис на КТ. Пациенты кластера 2 отличались более тяжелыми реакциями утраты в преморбиде. У больных обоих кластеров в доманифестном периоде часто встречались тревожные расстройства. **Выводы:** когнитивное снижение у больных поздней шизофренией связано с нейродегенеративными факторами, однако эти факторы не являются определяющими в развитии поздней шизофрении, поскольку многие пациенты отличались выраженными личностными особенностями задолго до манифестации психоза.

Ключевые слова: поздняя шизофрения, поздний возраст манифестации, когнитивное снижение, факторы

Для цитирования: Савина М.А., Черкасов Н.С., Шешенин В.С., Симонов А.Н. Факторы, ассоциированные с когнитивным снижением у больных поздней шизофренией. *Психиатрия*. 2022;20(3):16–27. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-16-27>

RESEARCH

УДК 616.89-008.43; 616.8-009.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-16-27>

Factors Associated with Cognitive Decline in Patients with Late-Onset Schizophrenia

Maria A. Savina, Nikita S. Cherkasov, Vladimir S. Sheshenin, Anatoly N. Simonov

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Maria A. Savina, maria_savina@mail.ru

Summary

Background: it is believed that very-late onset (after 60 years) of schizophrenia-like psychosis is associated with the impact of neurodegeneration. We hypothesized that patients with late-onset schizophrenia and cognitive decline have more factors related to organic brain pathology. **Objectives:** to identify factors (clinical features of psychosis, anamnesis data and neuroimaging parameters) associated with cognitive decline in patients with late-onset schizophrenia. **Patients and methods:** the sample made up 28 patients with ICD-10 diagnosis of late-onset schizophrenia with illness duration 10 years and less. Patients were examined by admission and 4 weeks later using PANSS and HDRS-17, at the second time-point cognitive functions were assessed (MMSE, MoCA, FAB, TMT-A, TMT-B, 10 words and 5 figures memorization tests). Ranged scores of atrophy and vascular changes on CT/MRI were used. The control group included 24 subjects aged 45 and older without depressive and psychotic disorders. Nonparametric statistics and cluster analysis were used. **Results:** patients were divided into two clusters: Cluster 1 (with cognitive impairment) included 20 patients, Cluster 2 (without marked decline) — 8 patients. Patients of

Cluster 1 had more negative symptoms, higher atrophic CT-scores and leukoaraiosis on CT rate, as well as more frequent history of brain injury. Patients of Cluster 2 had more premorbid severe grief reactions. Patients of both clusters had more anxiety symptoms before manifestation of psychosis. **Conclusions:** cognitive decline in patients is associated with neurodegenerative factors that are not decisive pathogenesis cause of late-onset schizophrenia since numerous patients had specific personality traits long before the psychosis onset.

Keywords: late-onset schizophrenia, cognitive impairment, factors, elderly

For citation: Savina M.A., Cherkasov N.S., Sheshenin V.S., Simonov A.N. Factors Associated with Cognitive Decline in Patients with Late-Onset Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):16–27. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-16-27>

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно психозы позднего возраста рассматриваются как группа гетерогенных расстройств. В 2000 г. по итогам работы большой международной исследовательской группы был достигнут консенсус [1] с выделением двух диагностических групп: шизофрении с поздним началом, манифестирующая в возрасте после 40 лет (late-onset schizophrenia — LOS), и шизофреноподобное расстройство с очень поздним началом в возрасте после 60 лет (very-late onset schizophrenia-like psychosis — VLOSLP). Возникновение шизофрении в старческом возрасте, как считается, в большей степени обусловлено нейродегенеративными причинами и ассоциировано с когнитивными нарушениями [1].

В исследовании O.P. Almeida и соавт. была обнаружена гетерогенность поздних шизофренических психозов внутри одной возрастной группы (75–79 лет) [2]. В группе пациентов со сниженными когнитивными функциями реже отмечались симптомы первого ранга по К. Шнайдеру наряду с более выраженной негативной симптоматикой и чаще — неврологические симптомы как отражение нейродегенеративных процессов. В другом исследовании была выявлена разная степень когнитивных нарушений у пациентов с поздней шизофренией и поздним шизоаффективным расстройством [3], однако связь когнитивного статуса с клиническими параметрами не изучалась.

Мы предположили, что больные поздней шизофренией и когнитивными нарушениями, так же как и пациенты с шизофреноподобным расстройством с очень поздним началом, будут отличаться высокой частотой сосудистых и нейродегенеративных расстройств и меньшей выраженностью личностного дефицита.

Цель исследования — изучение факторов (клинических и анамнестических данных, показателей нейровизуализации), ассоциированных с когнитивным снижением у пациентов с поздней шизофренией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-психопатологическое исследование групп пациентов с поздней шизофренией, госпитализированных в отделение гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (заведующий отделом д.м.н., проф. С.И. Гаврилова).

Этические аспекты

Исследование проведено с соблюдением современных этических норм, утвержденных Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакциях 1964/2013 г.) и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 408 от 26.12.2017). Все обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Ethic approval

This study was approved by the Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol #408 from 26.12.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. All participants, patients, parents of examined children signed the informed consent to participate in study.

ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось как сравнительное. Были сформированы две группы: клиническая и группа контроля. Клиническая группа формировалась согласно нижеследующим критериям. **Критерии включения:** включались пациенты с возрастом манифестации шизофрении после 40 лет, с симптомами, соответствующими критериям шизофрении и расстройств шизофренического спектра в соответствии с МКБ-10. **Критерии не включения:** пациенты, злоупотребляющие психоактивными веществами, с тяжелой сопутствующей церебральной и соматической патологией в стадии декомпенсации. В клиническую группу вошли 28 пациентов (средний возраст $60,6 \pm 1,33$) с галлюциаторно-бредовыми состояниями в рамках параноидной шизофрении (F20.0), из которых 27 женщин (средний возраст $60,8 \pm 1,37$) и один мужчина (возраст 56 лет).

В контрольную группу вошли 24 человека в возрасте 45 лет и старше (средний возраст $57,6 \pm 1,68$) без признаков психических расстройств. **Критериями включения** в группу контроля были отсутствие депрессии на момент обследования и отсутствие психотических расстройств на момент обследования и в течение жизни. **Критериями не включения** являлись признаки деменции и инсульта в анамнезе. В этой группе оказались 14 женщин (средний возраст $56,2 \pm 1,58$) и 10 мужчин (средний возраст $60,1 \pm 3,66$). При формировании этой группы не исключались лица с легкими признаками цереброваскулярной болезни, легкой черепно-мозговой травмой или тяжелыми реакциями утраты в анамнезе, так как это позволяло делать необходимые сопоставления с клинической группой. Контрольная группа формировалась для сопоставления с выборкой

пациентов с любыми психозами позднего возраста, в том числе с пациентами с поздним шизоаффективным расстройством. Доля мужчин в контрольной группе была несколько выше, чем среди больных шизофренией. По остальным параметрам контрольная группа была сопоставима с клинической выборкой.

Поскольку длительно существующий психоз сопряжен с риском развития деменции [13], в том числе в связи с долговременной психотропной терапией, были отобраны больные с продолжительностью заболевания менее 10 лет ($n = 28$) путем исключения пациентов с длительностью заболевания выше 70-го процента. Данные об этих пациентах использовались для дальнейшего анализа.

Оценка психического статуса проводилась дважды: при поступлении, то есть на момент развернутой симптоматики, и через 4 нед. на этапе формирования ремиссии.

Применялись клиничко-психопатологический и психометрический методы с набором стандартизованных шкал для оценки выраженности психопатологической симптоматики (шкала Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) и тяжести депрессии (шкала Hamilton Depression Rating Scale, HDRS-17). Оценка когнитивного статуса проводилась психиатром с использованием следующих тестов: краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE [4]), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA [5]), батареи тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB [6]), теста заучивания 10 слов и запоминания 5 геометрических фигур [7], а также теста слежения (Trail-Making Test, TMT [8]).

Для сбора анамнеза использовались структурированные интервью. Наличие перенесенной в прошлом черепно-мозговой травмы устанавливалось при расспросе пациентов, при этом учитывались травмы, после которых наблюдались значимые очаговые и общемозговые клинические симптомы: тошнота, рвота, головные боли, кратковременная потеря сознания непосредственно после травмы, слабость и утомляемость в отдаленном периоде. Как правило, со слов пациентов, во всех этих случаях при врачебном обследовании диагностировалось сотрясение мозга.

Оценка реакций утраты и симптомов тревоги в преморбиде пациентов проводилась по структурированному интервью [9]. Фобии в доманифестном периоде диагностировались, если чувство страха сопровождалось избегающим поведением. Социальная фобия в преморбиде считалась развернутой при наличии страха оказаться как минимум в трех социальных ситуациях. Если страх наблюдался в двух ситуациях, то социальная фобия считалась субсиндромальной [10]. Кроме того, в качестве маркера личностной тревожности оценивались число и качество привычных реакций на различные жизненные события.

В диагностике реакций утраты в доманифестном периоде учитывались ее длительность и тяжесть

симптомов депрессии: при длительности не более месяца реакции считались непродолжительными, при длительности 1–6 мес. — обычной продолжительности, при длительности более 6 мес. — затяжными. Утрата классифицировалась как нормальная в случае соответствия критериям нормальной реакции горя DSM-IV, при массивности аффективных симптомов реакция утраты считалась тяжелой. Для сводной таблицы (табл. 1) отбиралась наиболее длительная и тяжелая реакция, учитывался возраст пациента, когда впервые появилась такая реакция.

На этапе становления ремиссии (на 4-й неделе наблюдения) у 20 пациентов обследование когнитивных функций было неполным, что было связано в одном случае с общим негативизмом, в двух случаях — с развитием катастрофальной реакции с выраженным негативизмом, в остальных случаях — с отказом от прохождения части тестов из-за плохого самочувствия [11]. Трем пациентам обследование было проведено на 6-й неделе (через 1,5–2 мес.) после наступления стабилизации состояния, что было обусловлено замедленным выходом больных из психоза. Для диагностики мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment, MCI) применялись критерии B. Winblad и соавт. Критерии B. Winblad в наименьшей степени привязаны к нейродегенеративной патологии и их можно более свободно использовать в границах других состояний, к тому же они не учитывают функциональную и повседневную активность. В то же время критерии легкого когнитивного расстройства МКБ-10 не совсем подходили для работы с больными поздней шизофренией, поскольку в них необходимо наличие связи с соматической патологией, диагностически подтвержденным расстройством, тогда как когнитивное снижение при шизофрении может быть связано с различными причинами. Синдром деменции диагностировался по критериям МКБ-10 [12].

Для анализа параметров нейровизуализации использовались описания КТ/МРТ головного мозга, в которых выраженность атрофических и сосудистых изменений была ранжирована одним и тем же врачом-рентгенологом. Степень атрофических изменений разных областей коры варьировала от 0 (отсутствие) до 3 (выраженная атрофия), сосудистых поражений от 0 (отсутствие сосудистых очагов) до 2 (множественные сосудистые очаги). Кроме того, учитывалось наличие перивентрикулярного лейкоараиоза. Для сравнения выраженности атрофии у лиц из контрольной группы использовалась МРТ, поскольку МРТ и КТ сопоставимы в оценках выраженности атрофии.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS. Для сравнения групп применялись непараметрические критерии: Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, χ^2 , коэффициенты ранговых корреляций Спирмена. Для кластеризации был использован иерархический агломеративный метод Уорда, проводился анализ результатов когнитивного тестирования. Значимым уровень различий считался при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинические характеристики заболевания

Table 1. Clinical characteristics of the disease

Признаки/Variables	Пациенты кластера 1, n = 20/Patients of Cluster 1, n = 20	Пациенты кластера 2, n = 8/Patients of Cluster 2, n = 8	Контроль, n = 24/Controls, n = 24	Критерий, p/Criterion, p
Характеристики заболевания/Disease characteristics				
Возраст манифестации психоза, Me (годы), разброс/Age of onset, Me (years), range	54,5 (40,0–70,0)	54,5 (49,0–59,0)	–	MW U = 70,0 (p = 0,775)
Длительность заболевания, Me (годы), разброс/Disease duration, Me (years), range	3,0 (0,0–10,0)	1,5 (0,0–10,0)	–	MW U = –52,0 (p = 0,217)
Психогенная провокация первого эпизода доля больных, %/Psychogenic provocation of the first psychosis, %	26,0	50,0	–	χ^2 (2) = 1,252 (p = 0,263)
Число эпизодов, Me, разброс/Number of episodes, Me, range	1,0 (1,0–11,0)	2,0 (1,0–3,0)	–	MW U = 62,0 (p = 0,481)
Биполярный аффект, доля больных, %/Bipolar affect, %	15,8	25,0	–	χ^2 (12) = 0,317 (p = 0,574)
Психометрические оценки/Psychometric scores				
PANSS при поступлении/PANSS by admission:				MW U
— позитивные симптомы/positive symptoms	16,4	16,3	–	U = 75,5 (p = 0,989)
— негативные симптомы/negative symptoms	19,8	14,0	–	U = 38,0 (p = 0,242)
— общей психопатологии/general psychopathology	13,5	13,9	–	U = 46,0 (p = 0,680)
PANSS спустя 4–6 нед./PANSS in 4–6 weeks:				MW U
— позитивные симптомы/positive symptoms	11,4	9,6	–	U = 66,5 (p = 0,621)
— негативные симптомы/negative symptoms	18,9	10,1	–	U = 17,0 (p = 0,002)
— общей психопатологии/general psychopathology	11,5	8,5	–	U = 56,5 (p = 0,511)
HDRS-17:				MW U
— при поступлении/at the admission	21,4	13,2	–	U = 33,5 (p = 0,381)
— через 4–6 нед./4–6 weeks after	6,9	5,4	–	U = 40,5 (p = 0,234)
Особенности клинической картины/Clinical features of psychosis				
Бред/Delusion:				χ^2 (2) = 4,639 (p = 0,031)
— политематический/various delusional themes	94,7%	62,5%	–	χ^2 (2) = 0,022 (p = 0,882)
— большого размаха/delusion of a large scale	89,5	87,5	–	χ^2 (2) = 0,516 (p = 0,472)
— мистический/mystical	52,6	37,5	–	
Галлюцинации/Hallucinations:				χ^2 (2) = 1,421 (p = 0,233)
— обонятельные/olfactory	52,6	37,5	–	χ^2 (2) = 0,706 (p = 0,401)
— слуховые/auditory	57,8	75	–	χ^2 (2) = 0,317 (p = 0,574)
— зрительные/visual	15,8	25,0	–	χ^2 (2) = 1,421 (p = 0,233)
— телесные/somatic	26,3	50,0	–	
Автоматизмы/Psychic automatism	68,4	62,5	–	χ^2 (2) = 0,809 (p = 0,766)

Примечание: A — отличия от кластера 1, U = 37,5, p = 0,039.

Note: A — differences from Cluster 1, U = 37,5, p = 0,039.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам кластерного анализа 28 пациентов с поздней шизофренией с длительностью заболевания менее 10 лет были разделены на два кластера. В кластер 1 вошли 20 больных со снижением познавательных функций, среди них восемь пациентов с МСИ, восемь пациентов с легкой деменцией и три пациента, когнитивные расстройства которых достигали уровня деменции средней степени тяжести. В кластере 2 оказались восемь пациентов с менее выраженными когнитивными нарушениями или с сохранной познавательной сферой, из них три пациента с более легким МСИ и пять больных — без когнитивных нарушений.

В клинической и в контрольной группе преобладали женщины (p < 0,05). Уровень образования пациентов и контрольной группы значимо не отличался, уровень образования пациентов из кластера 1

и кластера 2 отличался с пограничной достоверностью (χ^2 (4) = 8,158, p = 0,086): в кластере 1 чаще встречались пациенты с начальным и средним образованием. Статистически значимых различий в семейном статусе найдено не было.

Как пациенты кластера 1, так и пациенты кластера 2 страдали преимущественно параноидной шизофренией с преобладанием приступообразно-прогредиентного типа течения. Только у одной пациентки из кластера 1 было диагностировано острое шизофреноподобное психотическое расстройство, а в двух случаях из кластера течение было непрерывным.

Данные о течении заболевания и тяжести текущего психоза приведены в табл. 1. При оценке длительности заболевания, числа эпизодов, наличия психогенной провокации первого эпизода у пациентов двух кластеров значимых различий найдено не было. Выраженность позитивных и общих симптомов в клинических

Таблица 2. Результаты когнитивного тестирования пациентов и в контрольной группе**Table 2.** Results of cognitive tests in patients and controls

Тесты/Tests	Пациенты кластера 1, n = 20/Patents of Cluster 1, n = 20	Пациенты кластера 2, n = 8/Patents of Cluster 2, n = 8	Контроль, n = 24/Controls, n = 24	Критерий, p/Criterion, p
Показатели когнитивных функций/Cognitive scores				
MMSE, общий балл/general score	25,5**	29,0 A	28,95	KWH χ^2 (2) = 21,198 (< 0,001)
MoCA, общий балл/general score	19,7**	27,3 B	25,8	KWH χ^2 (2) = 30,993 (< 0,001)
FAB, общий балл/general score	13,3**	16,1 C	16,7	KWH χ^2 (2) = 25,384 (< 0,001)
Заучивание 10 слов/Memorization of 10 words				
— запоминание, кумулятивный балл/verbal acquisition, cumulative score	28,3**	36,3 D	40,2	KWH χ^2 (2) = 22,859 (< 0,001)
— отсроченное воспроизведение, балл/verbal delayed recall, score	5,0**	6,8*	8,6	KWH χ^2 (2) = 23,308 (< 0,001)
Запоминание 5 геометрических фигур/Memorizing of 5 symbols				
— запоминание, кумулятивный балл/symbolic acquisition, cumulative score	18,5*	23,6 E	22,3	KWH χ^2 (2) = 18,600 (0,001)
— отсроченное воспроизведение, балл/symbolic delayed recall, score	4,3*	5,0 F	4,6	KWH χ^2 (2) = 14,787 (0,001)
Тест слежения, часть A, время (с)/TMT A, performance time (sec)	66,0**	48,3*	33,5	KWH χ^2 (2) = 18,888 (< 0,001)
Процент от среднего значения возрастной нормы [14]/Percent of normal mean score in aged [14]	198,6**	160,3*	107,0	KWH χ^2 (2) = 18,863 (< 0,001)
Тест слежения, часть B, время (с)/TMT B, performance time (sec)	222,3**	119,9*G	89,99	KWH χ^2 (2) = 22,583 (< 0,001)
Процент от среднего значения возрастной нормы [14]/Percent of normal mean score in aged [14]	306,9**	186,7* H	137,5	KWH χ^2 (2) = 23,358 (< 0,001)

Примечание: * — отличия от контрольной группы, $p < 0,05$; ** — отличия от контрольной группы, $p < 0,001$; A — отличия от кластера 1, MW U = 18,0, $p = 0,001$; B — отличия от кластера 1, MW U = 0,000, $p < 0,001$; C — отличия от кластера 1, MW U = 20,0, $p = 0,004$; D — отличия от кластера 1, MW U = 26,5, $p = 0,007$; E — отличия от кластера 1, MW U = 14,5, $p = 0,001$; F — отличия от кластера 1, MW U = 36,0, $p = 0,047$; G — отличия от кластера 1, MW U = 20,0, $p = 0,008$; H — отличия от кластера 1, MW U = 20,0, $p = 0,008$.

Note: * — differences from controls, $p < 0,05$; ** — differences from controls, $p < 0,001$; A — differences from Cluster 1, MW U = 18,0, $p = 0,001$; B — differences from Cluster 1, MW U = 0,000, $p < 0,001$; C — differences from Cluster 1, MW U = 20,0, $p = 0,004$; D — differences from Cluster 1, MWU U = 26,5, $p = 0,007$; E — differences from Cluster 1, MW U = 14,5, $p = 0,001$; F — differences from Cluster 1, MW U = 36,0, $p = 0,047$; G — differences from Cluster 1, MW U = 20,0, $p = 0,008$; H — differences from Cluster 1, MW U = 20,0, $p = 0,008$.

группах в обеих точках наблюдения не отличалась. Пациенты кластера 1 значительно отличались большей выраженностью негативных симптомов на этапе становления ремиссии, когда оценка негативных симптомов наиболее показательна ($U = 17,0$, $p = 0,002$). Частота галлюцинаций и автоматизмов, бреда «большого размаха» в обеих клинических группах была одинаковой, однако у пациентов кластера 1 бред достоверно чаще был политематическим (χ^2 (2) = 4,639, $p = 0,031$).

Количественные данные о результатах когнитивного обследования во второй временной точке на этапе стихания большинства проявлений психоза приведены в табл. 2.

При обследовании когнитивных функций у пациентов с МСІ из 1-го и 2-го кластеров характерный симптомокомплекс включал: 1) нарушения регуляции речи и поведения (импульсивность, инертность, нарушения избирательности мнестической деятельности по типу контаминаций и побочных включений, стереотипность мышления) и 2) снижение слухоречевой памяти. У пациентов с когнитивным снижением, достигающим уровня деменции легкой и средней степени, к этим нарушениям добавлялся дефицит зрительно-пространственной деятельности и долговременной памяти.

Как видно из таблицы, у пациентов кластера 1 имеется значимое снижение по всем исследуемым функциям как по данным скрининговых оценок (MMSE, MoCA), так и по специальным тестам состояния регуляторных и зрительно-пространственных функций, а также слухоречевой памяти по сравнению с пациентами из кластера 2 ($p < 0,05$) и контрольной группой ($p < 0,001$). В то же время у пациентов кластера 2 основные оценки не отличаются от показателей нормы и показателей в контрольной группе, однако некоторые показатели регуляторных функций (в тесте слежения) и слухоречевой памяти у них оказались достоверно снижены по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

При анализе изменений на КТ/МРТ (табл. 3) наиболее выраженные атрофические изменения в виде внутренней гидроцефалии, атрофии лобных, височных и теменных отделов отмечены у пациентов кластера 1: у них достоверно чаще встречались умеренные и выраженные атрофические изменения со стороны височных отделов и расширение желудочковой системы при сравнении с кластером 2 и с группой контроля ($p < 0,05$). Кроме того, в этой группе чаще наблюдался перивентрикулярный лейкоараиозис, чем в кластере 2 и в контрольной группе ($p < 0,05$). Изменения на КТ

Таблица 3. Результаты нейровизуализации у пациентов и лиц контрольной группы**Table 3.** Neuroimaging results in patients and controls

Структурные нарушения/Structural abnormalities	Пациенты кластера 1, n = 20/Patients of Cluster 1, n = 20	Пациенты кластера 2, n = 8/Patients of Cluster 2, n = 8	Контроль, n = 24/Controls, n = 24	Критерий, p/Criterion, p
Внутренняя гидроцефалия, средний ранг/Inner hydrocephaly, mean rank — нет, доля, %/absence, % — легкая, доля, %/mild, % — умеренная, доля, %/moderate, % — выраженная, доля, %/severe, %	1,9* 26,7 6,7 20,0 46,7	0,7 66,7 16,7 0,0 16,7	0,9 40 20 40 0	$\chi^2 (6) = 13,221 (0,040)$
Атрофия лобных отделов, средний ранг/Frontal atrophy, mean rank — нет, доля, %/absence, % — легкая, доля, %/mild, % — умеренная, доля, %/moderate, % — выраженная, доля, %/severe, %	1,8* 13,3 20,0 40,0 26,7	1,5 16,7 33,3 33,3 16,7	0,7 53,3 26,7 20,0 0,0	$\chi^2 (6) = 9,595 (0,143)$
Атрофия височной коры, средний ранг/Temporal atrophy, mean rank — нет, доля, %/absence, % — легкая, доля, %/mild, % — умеренная, доля, %/moderate, % — выраженная, доля, %/severe, %	1,5* 23,3 6,7 60,0 6,7	0,8 33,3 50,0 16,7 0,0	0,6 66,7 3,3 20,0 0,0	$\chi^2 (6) = 13,337 (0,037)$
Атрофия теменной коры, средний ранг/Parietal atrophy, mean rank — нет, доля, %/absence, % — легкая, доля, %/mild, % — умеренная, доля, %/moderate, % — выраженная, доля, %/severe, %	1,7* 13,3 13,3 60,0 13,3	1,7 16,7 16,7 50,0 16,7	0,6 60,0 20,0 20,0 0,0	$\chi^2 (6) = 10,900 (0,092)$
Атрофия затылочной коры, средний ранг/Occipital atrophy, mean rank — нет, доля, %/absence, % — умеренная, доля, %/moderate, %	0,4 80,0 20,0	0,0 100,0 0,0	0,0 100,0 0,0	$\chi^2 (6) = 4,552 (0,101)$
Атрофия мозжечка, средний ранг/Cerebellum atrophy, mean rank — нет, доля, %/absence, % — легкая, доля, %/mild, % — умеренная, доля, %/moderate, %	0,3 73,3 20,0 6,7	0,0 100,0 0,0 0,0	0,1 93,3 0,0 6,7	$\chi^2 (6) = 5,110 (0,276)$
Перивентрикулярный лейкоареозис, доля/Periventricular leukoariosis, %	41,7*	0,0	0,0	$\chi^2 (2) = 9,877 (0,007)$
Сосудистые очаги, средний ранг/Vascular lesions, mean rank — нет, доля, %/absence, % — легкая, доля, %/mild, % — умеренная, доля, %/moderate, %	0,8 46,7 26,7 26,7	0,2 83,3 16,7 0,0	0,75 40,0 53,3 6,7	$\chi^2 (4) = 7,057 (0,133)$

Примечание: * — отличия от контрольной группы, $p < 0,05$.

Note: * — differences from controls, $p < 0.05$.

у пациентов кластера 2 значимо не отличались от результатов, полученных на МРТ в контрольной группе.

При анализе данных анамнеза (табл. 4) было выявлено, что у пациентов кластера 2 реже встречались черепно-мозговые травмы ($p = 0,004$), и в этой группе было достоверно меньше курящих, чем у пациентов кластера 1 ($p = 0,001$).

В обеих клинических группах чаще встречались психические травмы в дошкольном возрасте (физические наказания, эмоциональное насилие, разлука с родителями и др.), однако различия не достигали уровня достоверности ($\chi^2 = 2,979$, $p = 0,085$ для кластера 1; $\chi^2 = 2,844$, $p = 0,092$ для кластера 2).

При анализе психических расстройств в доминирующем периоде было выявлено, что у пациентов обоих кластеров достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречалась социофобия ($\chi^2 (4) = 13,176$; $p = 0,010$), при этом у пациентов кластера 2 она чаще

была субсиндромальной ($p < 0,05$). Для пациентов кластера 1 в сравнении с контролем характерно большее число фобий животных ($p = 0,004$), для кластера 2 — высоты ($p < 0,05$). В обеих клинических группах выше число привычных тревожных реакций ($\chi^2 (2) = 6,414$; $p = 0,040$). Достоверных различий в частоте других симптомов не отмечалось.

Нормальные и патологические реакции утраты у пациентов кластера 1 происходили достоверно в более позднем возрасте, чем у больных кластера 2 и в контрольной группе ($\chi^2 (2) = 6,154$; $p = 0,046$). Следует отметить, что общее число утрат в группах было схожим. У пациентов кластера 1 чаще наблюдалась нормальная реакция утраты либо осложненная, но непродолжительная. Наибольшие различия ($p < 0,05$) отмечались между пациентами кластера 2 и контрольной группой: у больных кластера 2 чаще встречались патологические реакции утраты и манифестация психоза после

Таблица 4. Данные анамнеза пациентов и контрольной группы

Table 4. History data of patients and controls

Признаки/Characteristics	Пациенты кластера 1, n = 20/Patients of Cluster 1, n = 20	Пациенты кластера 2, n = 8/Patients of Cluster 2, n = 8	Контроль, n = 24/Controls, n = 24	Критерий, p/Criterion, p
Психические травмы в дошкольном возрасте (насилие, разлука с родителями и др.)/Psychic trauma in pre-school age (violence, sexual abuse, separation from parents, etc.)	55,6%	62,5%	29,2%	$\chi^2 (2) = 4,230, p = 0,121$
ЧМТ/Brain injury — доля/percentage — давность (годы до манифеста заболевания у пациентов до обследования у контрольной группы)/years from injury (to illness manifestation in patients or observation date in controls)	57,8% 21,5 ± 6,3	0,0% В Отсутствуют/ Absent	20,8% 39,8 ± 9,7	$\chi^2 (2) = 11,103, p = 0,004$
Курение, %/Smoking, %	26,3*	14,3*	75,0	$\chi^2 (2) = 13,777, p = 0,001$
Артериальная гипертония, %/Arterial hypertension, %	58,8	75,0	41,7	$\chi^2 (2) = 2,926, p = 0,507$
Психические расстройства в анамнезе/History of mental disorders				
Социофобия, %/Social phobia, % — синдромальная/syndromal — субсиндромальная/subsyndromal	36,8* 0	25,0* 25,0*	0,0 16,7	$\chi^2 (4) = 13,176, p = 0,010$
Агорафобия, %/Agoraphobia, %	31,8	12,5	8,3	$\chi^2 (2) = 3,877, p = 0,143$
Фобии животных, число/Animal phobias, n	1,26*	1,0	0,29	$\chi^2 (2) = 11,213, p = 0,004$
Фобия подземных переходов, число/Phobia of underground passages, n	21,0	0,0	4,2	$\chi^2 (2) = 4,284, p = 0,117$
Фобия незнакомцев, число/Phobia of strangers, n	36,8	12,5	18,8	$\chi^2 (2) = 2,829, p = 0,241$
Фобии высоты, число/Acrophobia, n	1,5	2,1*	0,75	$\chi^2 (2) = 3,332, p = 0,190$
Ипохондрические опасения, число/Hypochondriac fears, n	57,0	50,0	60,9	$\chi^2 (2) = 0,288, p = 0,876$
Число привычных тревожных реакций/Number of habitual anxiety reactions	10,7*	10,6*	7,2	KWH $\chi^2 (2) = 6,414, p = 0,040$
Реакции утраты в анамнезе/History of loss reactions				
Среднее число утрат/Mean number of losses	1,5	2,1	1,5	KWH $\chi^2 (2) = 2,840, p = 0,147$
Возраст утраты, лет/Age of loss, years	48,4*	43,1	33,4	KWH $\chi^2 (2) = 6,154, p = 0,046$
Тип реакции утраты/Type of bereavement — отсутствие/absent — нормальная реакция утраты/normal — затяжная реакция утраты/prolonged — тяжелая не продолжительная/short-term severe — тяжелая длительная/prolonged severe — манифест психоза после утраты/psychosis onset after the bereavement	7,1% 28,6% 14,3% 21,4% 14,3% 14,3%	0,0%* 12,5% 12,5% 0,0% 37,5% 37,5%	40,0% 10% 5,0% 15,0% 35,0% 0,0%	$\chi^2 (4) = 18,760, p = 0,045$

Примечание: * — отличия от контрольной группы, $p < 0,05$; А — отличия от кластера 1, $\chi^2 (2) = 3,850, p = 0,050$; В — отличия от кластера 1, $\chi^2 (2) = 7,816, p = 0,005$. Приведены только коэффициенты корреляции при $p < 0,1$. В скобках указаны значения p .

Note: * — differences from controls, $p < 0,05$; А — differences from Cluster 1, $\chi^2 (2) = 3,850, p = 0,050$; В — differences from Cluster 1, $\chi^2 (2) = 7,816, p = 0,005$. Only correlations with $p < 0,1$ significance level are presented.

утраты, тогда как у лиц контрольной группы чаще было отсутствие явной реакции утраты (все различия были достоверны при $p < 0,05$), хотя у части пациентов психологические реакции утраты также присутствовали.

Частота артериальной гипертонии в разных группах была сходной.

В завершение исследования был проведен корреляционный анализ показателей когнитивного тестирования с другими клиническими параметрами (табл. 5).

У пациентов обоих кластеров более низкие показатели по MMSE и MoCA при поступлении ассоциированы с выраженностью негативных и общих психопатологических симптомов по шкале PANSS (как в первой, так и во второй точках), общей оценкой по шкале HDRS (на момент обследования — во второй точке), наличием

ЧМТ в анамнезе. Результативность по батарее лобной дисфункции была выше у пациентов с более высоким уровнем образования и более высоким показателем по шкале HDRS во второй точке обследования. Более низкие результаты в тесте на слухоречевую память ассоциировались со старшим возрастом, с более низким уровнем образования, с более поздним возрастом манифеста, выраженностью негативных симптомов на момент обследования, более высокой общей оценкой по шкале HDRS при поступлении. Худшее запоминание символов коррелировало с возрастом, более низким уровнем образования, более поздним возрастом манифестации, выраженностью негативных симптомов на момент обследования. Время выполнения части А теста слежения коррелировало со старшим

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа клинических показателей**Table 5.** Results of analysis of correlations between clinical parameters

Признак/Variable	MMSE	MoCA	FAB	Запомина- ние слов, кумуля- тивный балл/Verbal memory	Отсрочен- ное воспро- изведение слов/Verbal delayed recall	Запомина- ние фигур, кумуля- тивный балл/Visu- al memory	Отсроченное воспроиз- ведение фигур / Visual de- layed recall	TMT-A	TMT-B
Возраст/Age	-0,374 (0,054)	-0,465 (0,014)	0,681 ($< 0,001$)	-0,678 (0,001)	-0,372 (0,056)		-0,342 (0,088)	0,530 (0,008)	0,647 (0,001)
Уровень образования/ Education level	0,363 (0,062)	0,479 (0,012)		0,534 (0,004)	0,642 ($< 0,001$)		0,334 (0,095)		-0,480 (0,020)
Возраст манифеста/Age of onset				-0,362 (0,064)			-0,395 (0,046)		0,414 (0,049)
PANSS_Negative, поступление/ PANSS_Negative, admission	-0,713 ($< 0,001$)	-0,730 ($< 0,001$)							
PANSS_General, поступление/PANSS_General, Admission	-0,477 (0,016)	-0,488 (0,021)							
PANSS_Negative через 4 недели/PANSS_Negative 4 weeks after				-0,373 (0,066)		-0,423 (0,039)			
HDRS-17 при поступлении/ At admission	-0,374 (0,095)	-0,559 (0,008)		-0,420 (0,058)	-0,426 (0,054)				
HDRS-17 через 4 недели/4 weeks after			0,415 (0,044)						
ЧМТ в анамнезе/History of brain injury	-0,401 (0,034)	-0,593 (0,001)							

возрастом, части В — с возрастом, более низким уровнем образования и более поздним возрастом манифестации заболевания.

У пациентов обеих клинических групп более низкий уровень образования коррелировал с более поздним возрастом манифестации поздней шизофрении ($r = -0,383$, $p = 0,049$).

ЧМТ в анамнезе ассоциировались с более выраженными негативными симптомами при поступлении ($r = 0,650$, $p = 0,001$) и в стадии становления ремиссии ($r = 0,674$, $p < 0,001$), более выраженными общими симптомами при поступлении ($r = 0,748$, $p < 0,001$) и в период становления ремиссии ($r = 0,510$, $p = 0,009$), тяжестью депрессивных симптомов по шкале HDRS при поступлении ($r = 0,729$, $p < 0,001$). Социофобия коррелировала с количеством привычных тревожных реакций ($r = 0,524$, $p = 0,005$). При этом число привычных тревожных реакций отрицательно коррелировало с выраженностью негативных симптомов при поступлении ($r = -0,464$, $p = 0,026$).

В контрольной группе результативность по MMSE и MoCA отрицательно коррелировала с возрастом (MMSE $r = -0,615$, $p = 0,001$; MoCA $r = -0,373$, $p = 0,073$). Малое количество заполненных символов в повторных попытках ассоциировалось с низким уровнем образования (попытка 3 $r = 0,578$, $p = 0,005$; попытка 4 $r = 0,411$, $p = 0,057$), большим числом привычных тревожных реакций (попытка 2 $r = 0,549$, $p = 0,015$; попытка 4 $r = 0,470$, $p = 0,042$). Время прохождения теста слежения (часть В) коррелировало с возрастом ($r = 0,424$, $p = 0,049$). Социофобия в преморбидном

периоде наблюдалась у лиц с более низким уровнем образования ($r = -0,466$, $p = 0,025$), худшим запоминанием слов (попытка 4 $r = -0,509$, $p = 0,018$; попытка 5 $r = -0,403$, $p = 0,070$), символов (попытка 1 $r = -0,505$, $p = 0,020$). Иных значимых корреляций, в том числе корреляций когнитивного статуса с курением и гипертензией, обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов (20 чел.) обследованной выборки (28 чел.) наблюдалось когнитивное снижение в виде нарушения регуляторных функций, слухоречевой памяти, а у пациентов с когнитивными расстройствами, достигавшими уровня деменции, к тому же отмечались и нарушения зрительно-пространственных функций и долговременной памяти.

Когнитивное снижение у пациентов с поздней шизофренией связано с влиянием нескольких факторов. Некоторую роль играет низкий уровень образования. Хотя известно, что уровень образования и интеллектуальная сложность последующей деятельности повышает когнитивный резерв [15], пограничный уровень различий между кластерами вместе с отсутствием различий между кластером 1 и группой контроля показывает, что влияние этого фактора не столь существенно, хотя, вероятно, все же имеет место.

На основании данных нейровизуализации можно судить, что определенный вклад в появление когнитивного снижения вносят нейродегенеративные процессы: в группе с поздней шизофренией и когнитивными

нарушениями больше выражены признаки атрофии и меньше сосудистых изменений. Однако лейкоараиозис может быть следствием как атрофического, так и сосудистого поражения [16]. Поэтому для оценки участия сосудистых изменений в когнитивном снижении при поздней шизофрении требуются дополнительные нейровизуализационные исследования.

Косвенным подтверждением участия нейродегенеративных процессов не только в развитии когнитивного снижения, но и в патогенезе собственно шизофренических психозов служит взаимосвязь между выраженной когнитивной дисфункцией и более поздним возрастом манифестации заболевания.

Наличие нейродегенеративных изменений у части пациентов с поздней шизофренией подтверждает мнение Э.Я. Штернберга (1983) о преобладании в старческом возрасте эндогенно-органических заболеваний: «...В позднем возрасте разграничение психических болезней на эндогенные и органические почти невозможно» [17]. У ряда больных определенную роль в развитии когнитивного снижения может играть травматическое поражение головного мозга в анамнезе. Показано, что даже единичные травмы мозга способствуют отложению тау-протеина с последующим развитием деменции [18].

Следует отметить, что в группе контроля также встречались травмы головного мозга, не приведшие, по-видимому, к когнитивному снижению: корреляций между когнитивным статусом и наличием травмы мозга в анамнезе в группе контроля не отмечалось. Вероятно, в случаях выраженного когнитивного снижения последствия травмы мозга могут усугубляться дополнительными вредностями, в частности тревожными расстройствами, которые, как известно, увеличивают риск когнитивного снижения [19]. Социофобии, как и другие фобии, а также множественные тревожные реакции, хотя и не имеют решающего значения в формировании когнитивного дефицита (у пациентов кластера 2 они также присутствуют), но, вероятно, могут predispose к нарастанию когнитивных расстройств.

Ухудшение когнитивных функций при длительном течении заболевания связывают с ускорением развития мозговых изменений (в том числе атрофии) под влиянием как самих психотических состояний, так и лекарственной терапии [13, 20, 21].

В кластер 2 входили пациенты, у которых нейродегенеративные факторы играли меньшую роль. Однако и у этих больных некоторые когнитивные функции, прежде всего регуляторные, все же были снижены по сравнению с контролем. Сходные результаты получены в работе O.P. Almeida и соавт. [2]. Ухудшение регуляторных функций у больных шизофренией некоторые авторы связывают с индивидуальным нейрональным дизонтогенезом, придавая значение перинатальной патологии и более частой заболеваемости инфекциями в раннем возрасте [22]. Приведенные авторами факторы являются типичными для шизофрении молодого

и среднего возраста, однако требуют дополнительного изучения у больных поздней шизофренией.

У больных шизофренией с более сохранными познавательными функциями отмечена более высокая частота тяжелых реакций утраты, а также манифестации психоза после утраты. Ранее высказывалась точка зрения, согласно которой патологическая реакция утраты может являться маркером личностного дизонтогенеза [23]. Более тяжелые реакции утраты могут являться косвенным подтверждением более выраженного инфантилизма и других личностных особенностей пациентов. Возможно, у больных с более сохранными когнитивными функциями более выражен личностный диатез. В контрольной группе также встречались тяжелые реакции утраты, однако их тяжесть скорее объясняется более ранним возрастом переживания утраты и, вероятно, могла быть обусловлена естественной незрелостью личности, тогда как у больных шизофренией тяжелые реакции утраты встречались в зрелом возрасте.

Сравнение PANSS в группах пациентов выявило, что у лиц со сниженными когнитивными функциями более выражены негативные симптомы, что было отмечено и другими исследователями [2]. По мнению S. Starkstein и соавт., большая выраженность негативных расстройств может отражать как особенности течения шизофрении, так и особенности нейродегенеративного поражения мозга, predisposing к развитию апатии и других негативных симптомов [24].

Частота позитивных и общих психопатологических симптомов в двух кластерах, в отличие от исследования O.P. Almeida, была схожей [2]. Высокая встречаемость психических автоматизмов и других позитивных симптомов у пациентов с когнитивным снижением может быть связана с большей остротой психоза, а также с тем, что пациенты были в целом моложе, чем в исследовании O.P. Almeida, следовательно, возрастные особенности психоза были выражены в меньшей степени [2].

Следует признать, что данное исследование имеет ряд ограничений.

Первое — это малый размер групп и несопоставимость с контрольной группой по возрастному и половому составу. В нашем исследовании пациенты отбирались из когорты, в которую входили пациенты с другими психозами позднего возраста (шизоаффективными, органическими психозами, бредовыми расстройствами и т.д.). Контрольная группа подбиралась для сопоставления со всей выборкой пациентов с психозами позднего возраста и несколько отличалась от пациентов с поздней шизофренией по полу.

Второе — небольшое количество пациентов с манифестом шизофрении после 60 лет. Полученные взаимосвязи состояния слухоречевой, зрительной памяти, а также регуляторных функций с более поздним возрастом начала заболевания доказывают необходимость

проведения более обширного исследования пациентов с началом заболевания в старческом возрасте.

Третье — тестирование когнитивных функций проводилось на стадии становления ремиссии, хотя желательно это делать при полной редукции позитивной симптоматики. Однако обследование на момент становления ремиссии позволило выявить важную корреляцию между наличием депрессивной симптоматики и более высоким баллом по FAB. Эта находка косвенно подтверждает взаимосвязь между более сохранным мышлением и, вероятно, большей критичностью и наличием постпсихотической депрессии [25].

Еще одним ограничением является рутинный характер нейровизуализационного обследования, ранжированный характер оценок и несопоставимость обследованных пациентов и контрольной группы. Для большей точности результатов необходима количественная оценка состояния серого и белого вещества головного мозга [26, 27]. Однако выявление у пациентов лейкоараозиса при проведении КТ говорит о более тяжелой степени патологического состояния мозга и обладает определенной диагностической ценностью [16].

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования можно обобщить следующими положениями. Во-первых, при когнитивном обследовании у 11 пациентов с поздней шизофренией было диагностировано мягкое когнитивное снижение, у восьми пациентов — когнитивные нарушения, достигающие уровня легкой деменции, у трех пациентов — деменции средней степени тяжести. При этом обнаруживался характерный симптомокомплекс, который включал 1) нарушения регуляции речи и поведения (импульсивность, инертность, нарушения избирательности мнестической деятельности по типу контаминаций и побочных включений, стереотипность мышления) и 2) снижение слухоречевой памяти. У пациентов с деменцией легкой и средней степени к этим нарушениям добавлялось снижение зрительно-пространственной и долговременной памяти.

Во-вторых, на основании кластерного анализа результаты когнитивного обследования 20 из 28 пациентов (71%) были отнесены к кластеру выраженных когнитивных нарушений. Состояние этих пациентов характеризовалось большей выраженностью негативной симптоматики, атрофических изменений и лейкоараозиса по результатам КТ, а также наличием ЧМТ в анамнезе. В то же время пациенты с более сохранными когнитивными функциями, но с некоторым снижением регуляторных функций и слухоречевой памяти отличались менее выраженными атрофическими изменениями головного мозга, отсутствием ЧМТ в преморбидном периоде, более тяжелыми реакциями утраты.

Обе группы пациентов отличались наличием тревожных расстройств в доманифестном периоде: большей частотой социофобии, склонностью к тревожным реакциям и фобическим расстройствам.

Таким образом, к факторам, ассоциированным с когнитивным снижением у пациентов с поздней шизофренией, следует отнести атрофические изменения и лейкоараозис на КТ, черепно-мозговые травмы в анамнезе и выраженность негативных симптомов. Хотя нейродегенеративные факторы часто встречаются у пациентов с общим когнитивным снижением, даже у них они, по-видимому, не являются единственным фактором развития поздней шизофрении, поскольку многие пациенты отличаются выраженными личностными нарушениями задолго до манифеста психоза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):172–178. doi: [10.1176/appi.ajp.157.2.172](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.172)
- Almeida OP, Howard, RJ, Levy R, David AS, Morris RG, Sahakian BJ. Clinical and cognitive diversity of psychotic states arising in late life (late paraphrenia). *Psycholog. med.* 1995;25(4):699–714. doi: [10.1017/s0033291700034954](https://doi.org/10.1017/s0033291700034954)
- Савина МА, Шешенин ВС, Абдуллина ЕГ. Когнитивные нарушения у пациентов с психозами позднего возраста: психометрический и клинико-психопатологический анализ. *Медицинский альманах*. 2018;56(5):147–153. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnye-narusheniya-u-patsientov-s-psihozami-pozdnego-vozrasta-psihomeicheskij-i-kliniko-psihipatologicheskij-analiz> (дата обращения: 14.01.2022). Savina MA, Sheshenin VS, Abdullina EG. Cognitive impairments in patients with psychoses of late age: psychometric and clinical-psychopathological analysis. *Medicinskij almanakh*. 2018;56(5):147–153. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnye-narusheniya-u-patsientov-s-psihozami-pozdnego-vozrasta-psihomeicheskij-i-kliniko-psihipatologicheskij-analiz> (access date: 14.01.2022). (In Russ.).
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res.* 1975;12(3):189–198. doi: [10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Aggarwal A, Kean E. Comparison of the Folstein Mini Mental State Examination (MMSE) to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a Cognitive Screening Tool in an Inpatient rehabilitation setting. *Neuroscience & Medicine*. 2010;1(02):39–42. doi: [10.4236/nm.2010.12006](https://doi.org/10.4236/nm.2010.12006)
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–1626. doi: [10.1212/wnl.55.11.1621](https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1621)
- Хомская ЕД. Нейропсихологическая диагностика. Часть 1. М.: Институт общегуманитарных исследований. 2007.

- Khomskeya ED. Nejropsikhologicheskaya diagnostika. Chast' 1. M.: Institut obshchegumanitarnykh issledovaniy. 2007. (In Russ.).
8. Partington J, Leiter R. Partington's pathway test. *Psychol Serv Cent Bull.* 1949;1:9–20.
 9. Савина МА, Серпуховитина ИА. Повышение риска малых постинсультных депрессией при поражении подкорковых структур правого полушария. *Психическое здоровье.* 2019;(11):35–43. doi: [10.25557/2074-014x.2019.11.35-43](https://doi.org/10.25557/2074-014x.2019.11.35-43)
Savina MA, Serpuhovitina IA. Increased risk of minor post-stroke depression with damage to the subcortical structures of the right hemisphere. *Psikhicheskoye zdorov'ye.* 2019;(11):35–43. (In Russ.). doi: [10.25557/2074-014x.2019.11.35-43](https://doi.org/10.25557/2074-014x.2019.11.35-43)
 10. Колюцкая ЕВ. Социальные фобии и основные подходы к их терапии. В кн.: Шизофрения и расстройства шизофренического спектра / под ред. АБ Смулевича. М.: Медицина. 1999:283–284.
Kolyutskaya EV. Sotsialnie fobii i osnovnie podkhodi k ikh terapii. V kn.: Shizofreniya i rasstroystva shizofrenicheskogo spektra / pod red. AB Smulevicha. M.: Medicina. 1999:283–284. (In Russ.).
 11. Goldstein K. The effect of brain damage on the personality. *Psychiatry.* 1952;15(3):245–260. doi: [10.1080/00332747.1952.11022878](https://doi.org/10.1080/00332747.1952.11022878)
 12. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, De Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, Van Duijn C, Visser P, Petersen R. Mild cognitive impairment — beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3):240–246. doi: [10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x)
 13. Fischer CE, Agüera-Ortiz L. Psychosis and dementia: risk factor, prodrome, or cause? *Int Psychogeriatr.* 2018;30(2):209–219. doi: [10.1017/S1041610217000874](https://doi.org/10.1017/S1041610217000874)
 14. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004;19(2):203–214. doi: [10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
 15. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):1006–1012. doi: [10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
 16. Marek M, Horynieccki M, Frączek M, Kluczevska E. Leukoaraiosis — new concepts and modern imaging. *Pol J Radiol.* 2018;83:e76–e81. doi: [10.5114/pjr.2018.74344](https://doi.org/10.5114/pjr.2018.74344)
 17. Штернберг ЭЯ. Функциональные психозы позднего возраста. В кн.: Руководство по психиатрии. Т. 2 / под ред. АВ Снежневского. М.: Медицина. 1983:456–468.
Shternberg EYa. Funktsionalnie psikhozi pozdnego vozrasta. Rukovodstvo po psikiatrii. T. 2 / pod red. AV. Snezhnevskogo. M.: Medicina. 1983:456–468. (In Russ.).
 18. Mckee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;127:45–66. doi: [10.1016/B978-0-444-52892-6.00004-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00004-0)
 19. Kuring JK, Mathias JL, Ward L. Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2018;28(4):393–416. doi: [10.1007/s11065-018-9396-2](https://doi.org/10.1007/s11065-018-9396-2)
 20. Mathias SR, Knowles EEM, Barrett J, Leach O, Bucheri S, Beetham T, Blangero J, Poldrack RA, Glahn DC. The Processing-Speed Impairment in Psychosis Is More Than Just Accelerated Aging. *Schizophr Bull.* 2017;43(4):814–823. doi: [10.1093/schbul/sbw168](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw168)
 21. Nguyen TT, Eyler LT, Jeste DV. Systemic Biomarkers of Accelerated Aging in Schizophrenia: A Critical Review and Future Directions. *Schizophr Bull.* 2018;44(2):398–408. doi: [10.1093/schbul/sbx069](https://doi.org/10.1093/schbul/sbx069)
 22. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(9–10):881–892. doi: [10.1017/S1355617717001114](https://doi.org/10.1017/S1355617717001114)
 23. Никишова МВ. К психопатологии затяжных реакций тяжелой утраты. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2000;100(10):26–30.
Nikishova MV. K psikhopatologii zatyazhnykh reaktsy tyazheloy utraty. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2000;100(10):26–30. (In Russ.).
 24. Starkstein SE, Sabe L, Vázquez S, Di Lorenzo G, Martínez A, Petracca G, Tesón A, Chemerinski E, Leiguarda R. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(1):66–73. doi: [10.1136/jnnp.63.1.66](https://doi.org/10.1136/jnnp.63.1.66)
 25. Pacitti F, Serrone D, Lucaselli A, Talevi D, Collazzone A, Stratta P, Rossi R. Paranoia, depression and lack of insight in schizophrenia: a suggestion for a mediation effect. *Riv Psichiatr.* 2019;54(6):249–253. doi: [10.1708/3281.32543](https://doi.org/10.1708/3281.32543)
 26. Scheltens P, Pasquier F, Weerts JG, Barkhof F, Leys D. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI: inter- and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging. *Eur Neurol.* 1997;37(2):95–99. doi: [10.1159/000117417](https://doi.org/10.1159/000117417)
 27. Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(11):1225–1233. doi: [10.1136/jnnp-2014-310090](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310090)

Сведения об авторах

Мария Александровна Савина, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0086-5704>
 maria_savina@mail.ru

Никита Сергеевич Черкасов, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0464-9080>
 nikita.cherkasov@hotmail.com

Владимир Сергеевич Шешенин, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3992-115X>
 vlash2003@mail.ru

Анатолий Никифорович Симонов, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории доказательной медицины и биостатистики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0564-932X>

anatoly.simonov@psychiatry.ru

Information about the authors

Maria A. Savina, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0086-5704>
 maria_savina@mail.ru

Nikita S. Cherkasov, Junior Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0464-9080>
 nikita.cherkasov@hotmail.com

Vladimir S. Sheshenin, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3992-115X>
 vlash2003@mail.ru

Anatoly N. Simonov, Cand. of Sci. (Biol.), Head of Laboratory, Laboratory of Evidence-Based Medicine and Biostatistics, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0564-932X>
 anatoly.simonov@psychiatry.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 04.12.2021
 Received 04.12.2021

Дата рецензии 05.05.2022
 Revised 05.05.2022

Дата принятия 24.05.2022
 Accepted for publication 24.05.2022

© Борисова П.О., Лобанова В.М., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-008.431; 616.895.84; 616-009.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-28-38>

Стереотипная кататония

Полина Олеговна Борисова, Вероника Маратовна Лобанова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Полина Олеговна Борисова, bori.pauline@gmail.com

Резюме

Цель работы: изучить феномен стереотипной кататонии в клиническом пространстве шизофрении на всем протяжении болезненного процесса; определить взаимосвязи проявлений стереотипной кататонии, негативных и когнитивных нарушений и установить прогностические характеристики эндогенно-процессуальной патологии с преобладанием стереотипной кататонии. **Пациенты и методы:** обобщены результаты наблюдений 28 больных с верифицированным диагнозом шизофрении и преобладанием в клинической картине заболевания кататонических феноменов в виде явлений гипокинезии (идеомоторной замедленности и скованности движений), обеднения мимики и выразительных движений с развитием моторных стереотипий и гримасничанья, эволюционирующих на базе преморбидных двигательных особенностей. **Результаты и обсуждение:** составлено психопатологическое описание феномена стереотипной кататонии, выступающего в качестве психомоторного нарушения, эволюционирующего из особой моторной и патохарактерологической конституции, дублирующего и амплифицирующего проявления негативных расстройств с формированием общего «моторного негативного синдрома» и когнитивных нарушений с развитием псевдобрадифрении. Течение эндогенно-процессуального заболевания с преобладанием стереотипной кататонии различно: в ряде случаев в виде однопоступной шизофрении, в других наблюдениях — в форме непрерывнотекущей кататонической шизофрении.

Ключевые слова: кататония, шизофрения, негативные расстройства, когнитивные расстройства

Для цитирования: Борисова П.О., Лобанова В.М. Стереотипная кататония. *Психиатрия*. 2022;20(3):28–38. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-28-38>

RESEARCH

UDC 616.89-008.431; 616.895.84; 616-009.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-28-38>

Stereotypical Catatonia

Polina O. Borisova, Veronika M. Lobanova

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Polina O. Borisova, bori.pauline@gmail.com

Summary

The aim: to study the phenomenon of stereotypical catatonia in the clinical manifestations of schizophrenia throughout the disease process; to determine the relationship between the manifestation of catatonia, negative and cognitive symptoms and to establish the prognostic manifestations characteristics of endogenous process with a predominance of stereotypical catatonia. **Patients and methods:** 28 patients with a verified diagnosis of schizophrenia, developing with predominance in the clinical picture the phenomena of catatonia among the hypokinesia manifestations, firstly occurring in the form of ideomotor slowness, diminishing of facial expressions with the emergence of motor symptoms and grimacing, evolving on the basis of premorbid motor features. **Results and discussion:** a psychopathological description of the stereotypical catatonia phenomenon, manifesting itself as a psychomotor disorder, "evolving" on the basis of the motor and pathocharacterological constitution, duplicating and amplifying the manifestations of: a) negative symptoms with the formation of a general "motor-inactive syndrome"; b) cognitive symptoms with the formation of the pseudo-bradyphrenia — is given. The course of schizophrenia (and schizophrenia spectrum disorders) with a predominance of stereotypical catatonia is different. In some cases it's a "single episode" type of schizophrenia, in other cases the disease develops in the form of the continuous (chronic) catatonic type of schizophrenia.

Keywords: catatonia, schizophrenia, negative disorders, cognitive disorders

For citation: Borisova P.O., Lobanova V.M. Stereotypical Catatonia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):28–38. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-28-38>

ВВЕДЕНИЕ

Обсуждаемая в настоящем исследовании форма кататонии получила свое название от термина «стереотипии» (*stéréotypies*), который ввел в научный лексикон французский психиатр J.-P. Falret в 1864 г. [1] для обозначения болезненного повторения слов, жестов и действий.

Однако задолго до работ J.-P. Falret, в 1818 г. Ph. Pinel в монографии «Философская нозография или метод анализа, применяемый в медицине» (*Nosographie philosophique, ou, La méthode de l'analyse appliquée à la médecine*) [2], характеризуя состояние каталепсии (утрата сенсорных функций и мышечного движения), приводит подробное описание однообразных поз больных, сочетающихся с сохранением приданного исследователем положения тела.

Принадлежность стереотипии (в современном понимании) к проявлениям кататонии была определена K.L. Kahlbaum (1874), который использовал эту дефиницию для обозначения хореических движений/жестов, всегда воспроизводимых пациентами по одному и тому же шаблону и реализующихся еще на ранних стадиях болезни в виде повторяющихся «застывших» поз [3].

Работы зарубежных и отечественных авторов содержат отдельные описания проявлений стереотипной кататонии как в конституциональном личностном складе, так и на разных этапах шизофренического процесса — продромальном, прогрессивном течении, резидуальном.

С.Г. Жислин в труде «Конституция и моторика» (1926) [4], изучив семейный анамнез больных с проявлениями остаточной кататонической «потери грации» (*Verlust der Grazie*), выделяет особый наследственный акинетический вид моторной недостаточности. Такие двигательные изменения, с точки зрения автора, обнаруживают тесную связь с шизоидным складом личности и являются предиктором развития шизофренического процесса.

Проблема выявления черт стереотипной кататонии еще в преморбидном профиле пациентов привлекала особое внимание детских психиатров. Г.Е. Сухарева в монографии «Шизоидные психопатии в детском возрасте» (1925) [5] приводит описание юных пациентов с моторной недостаточностью, медлительностью, неловкостью и угловатостью движений, вялой мимикой, склонных к стереотипии. Важно отметить, что автор акцентирует внимание на «своеобразном» типе мышления обследуемых в виде резонерства и «нелепого мудрствования», а также на аутистической установке, уплощенности и поверхностности эмоций. В другом исследовании [6] Г.Е. Сухарева медлительность и вялость шизоидов сопоставляет с проявлениями кататонической скованности, а «биполярность» симптоматики таких пациентов (смена автоматической подчиняемости негативизмом), по мнению автора, подобна кататоническим симптомокомплексам шизофрении.

Т.П. Симсон (1935) [7] квалифицирует моторику шизоидных детей с явлениями аутизма как неуклюжую, неловкую, а мимику — как бедную, невыразительную. В соответствии с описаниями автора, двигательные проявления (стереотипия, негативизм и др.) варьируются по проявлениям от торможения до импульсивного беспорядочного возбуждения, а моторные навыки осваиваются с запозданием.

Н. Asperger в труде, посвященном аутистическим психопатиям в детском возрасте (1943) [8], подчеркивает распространенность двигательных стереотипий у рассматриваемого контингента. Автор приводит описания ритмичных однообразных действий при скудной, застывшей мимике, общей «чопорности» и неловкости движений.

П.Б. Ганнушкин (1933) [9] характерной чертой взрослых шизоидов обозначает отсутствие «естественности, гармоничности и эластичности» психической жизни. Такие пациенты, по наблюдению автора, обращают на себя внимание малоподвижностью и угловатостью движений, зачастую однообразными и скудными: больные «кажутся деревянными, вроде кукол,двигающихся, как на шарнирах», «судорожно стереотипно».

Знаковым исследованием, отражающим клинические характеристики стереотипной кататонии на этапах прогрессивного течения заболевания, стала работа K. Kleist, K. Leonhard и H. Schwab «Кататония на основании катамнестических исследований» (*Die Katatonie auf Grund katamnestischer Untersuchungen*) (1939) [10], в которой авторы, обследовав 104 больных шизофренией, разработали систематику кататонии. В ряду бедных движениями, негативистических, паракинетических и манерных форм исследователи выделили итеративно-стереотипную кататонию с преобладанием однообразных действий, прослеженных с самого начала болезни.

Позже эти данные нашли подтверждение в труде *Die katatonien* (1943) [11]. В результате длительного (более 30 лет) катамнестического наблюдения K. Kleist выделил стереотипную кататонию как отдельную форму, относя к основным ее проявлениям тенденцию к повторяющимся действиям, усиливавшуюся в ходе заболевания и приобретающую полное «господство» над больным.

Вслед за K. Kleist Н. Еу (1955) [12] среди прочих форм кататонии также выделял стереотипную кататонию, характеризующуюся повторяющимся и манерным поведением, бесчувственностью, скудостью движений и нарушениями речи.

Описания развернутой картины стереотипной кататонии встречаются в исследованиях, базирующихся на концепции бинарного деления форм кататонических явлений в соответствии с превалированием в клинической картине гипер- или гипокинетических феноменов. Так, J.R. Morrison (1973) [13], основываясь на данных обследования 250 больных шизофренией с кататоническими расстройствами, выделяет в противовес «возбужденному» типу «заторможенную» кататонию

с преобладанием мутизма, ригидности и каталепсии. В сравнении с «возбужденной» кататонией у таких пациентов обнаружен менее благоприятный исход заболевания с отсутствием стойких ремиссий со значимым ослаблением психомоторной симптоматики.

В исследованиях отечественных авторов варианты двигательных расстройств, сопоставимые со стереотипной кататонией, описывались главным образом в клинике кататонической и простой формы шизофрении.

А.Г. Амбрумова и Е.Н. Королева в главе «Неблагоприятно протекающие варианты простой формы шизофрении» монографии «Шизофрения (клиника, патогенез, лечение)» (1968) [14] при описании злокачественного варианта простой формы шизофрении акцентируют внимание на преобладании стереотипий в клинической картине, наряду с выраженными апато-абулическими изменениями и нарушениями мышления. Такие пациенты часами сохраняют одну и ту же позу, стереотипно размахивают руками; их движения угловатые, отмечается гримасничанье.

Картину «вялого» ступора с последующим присоединением кататонического возбуждения и исходом вслед за ослаблением психомоторной симптоматики в проявления апато-абулического дефекта с эмоциональной уплощенностью рассматривает Л.Д. Чудина в исследовании «К закономерностям смены типа течения кататонической формы шизофрении» (1969) [15].

В.М. Михлин в монографии «Клинические и морфофизиологические показатели типов течения кататонической формы шизофрении» (1970) [16] выделяет хронический тип кататонии, проявляющейся в отсутствие расстройства сознания. В клинической картине этой группы кататонических симптомокомплексов обнаруживаются вялость, бедность и замедленность движений с преобладанием моторных стереотипий: пациенты постоянно шепчут и производят однообразные мелкие движения кистями рук.

Описания симптомов стереотипной кататонии на поздних этапах болезненного процесса (резидуальные, конечные состояния) обнаруживаются еще в трудах Е. Краепелин (1898) [17]. Выделяя кататоническую форму раннего слабоумия (*dementia praecox*), автор указывал на наличие особых большей частью переходящих в слабоумие состояний ступора (или возбуждения) с явлениями негативизма, стереотипий в движениях и поступках.

А. Cahen в работе *Contribution à l'étude des stéréotypies* (1901) [18] рассматривал стереотипии в качестве хронической формы двигательных расстройств. При этом автор отмечал, что стереотипные движения, наблюдающиеся в конечной стадии кататонии, сочетаются с явлениями выраженного интеллектуального снижения.

В монографии «Кататония» В.Ф. Чиж (1897) [19], изучая закономерности течения психомоторных нарушений, особое внимание уделял остаточным (по

миновании острого периода болезни) двигательным расстройствам — стереотипным жестам и позам больных, как и в целом «стереотипности поведения». При этом автор подчеркивал неблагоприятное прогностическое значение кататонии с преобладанием стереотипии.

В ряде исследований конца XX — начала XXI в. обеднение и стереотипизация моторики больных шизофренией обозначаются термином «психомоторная бедность» (*psychomotor poverty*). Такие двигательные симптомокомплексы, по мнению авторов [20–26], обнаруживают связь с негативными и когнитивными расстройствами. P.F. Liddle (1987) относит к «психомоторной бедности» такие проявления, как недостаточную спонтанность движений, уплощение аффекта, бедность речи, отождествляя их с негативными симптомами шизофрении [26].

Приведенные выше сведения отражают характеристики стереотипной кататонии как в продроме заболевания, так и на разных этапах его течения. При этом данные, относящиеся к общим закономерностям развития стереотипной кататонии как особого варианта двигательных расстройств, доминирующих в клиническом пространстве эндогенного процесса на всем его протяжении, весьма ограничены и требуют уточнения.

Цель настоящего исследования — изучить проявления стереотипной кататонии в клиническом пространстве шизофрении на всем протяжении болезненного процесса, определить взаимосвязь кататонических, негативных и когнитивных нарушений, а также установить прогностические характеристики течения эндогенно-процессуальной патологии с преобладанием стереотипных кататонических феноменов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании¹ обобщены результаты наблюдения 28 больных (все мужчины; средний возраст $24,1 \pm 4,8$ года) с верифицированным диагнозом шизофрении, установленным в соответствии с критериями МКБ-10. В клинической картине заболевания преобладают кататонические расстройства. Оценка по шкале кататонии Буша–Фрэнсиса (*Bush–Francis Catatonia Rating, BFCRS*) составляла $24,7 \pm 5,1$. На момент обследования все пациенты проходили стационарное лечение в клинике ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» в связи с экзacerbацией эндогенно-процессуальной патологии.

Для достижения однородности клинического материала был разработан блок диагностических критериев.

Критерии включения:

- верифицированный диагноз шизофрении (F20 по МКБ-10);

¹ Исследование проведено в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель академик РАН проф. А.Б. Смулевич).

- наличие в клинической картине психопатологических расстройств, соответствующих проявлениям кататонии при шизофрении (F20.2 по МКБ-10);
- соответствие критериям шизофрении (F20.9) с дополнительным кодом «кататония, ассоциированная с шизофренией» (F06.1) по DSM-5²;
- наличие в психическом статусе кататонических феноменов круга стереотипной кататонии [11] (оценка по шкале BFCRS — $31,3 \pm 8,5$), среди которых на первом плане явления гипокинезии в виде идеомоторной замедленности и скованности движений, обеднения мимики и выразительных движений с развитием моторных стереотипий и гримасничанья на основе преморбидных двигательных особенностей;
- информированное согласие больных на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- наличие сопутствующей соматической (острых или тяжелых хронических соматических и/или инфекционных заболеваний) или неврологической патологии в стадии декомпенсации;
- психические и поведенческие нарушения вследствие употребления психоактивных веществ (F10–F19 по МКБ-10);
- умственная отсталость (F70–F79 по МКБ-10).

Ведущий метод исследования — клинический, включавший обследование пациентов, сбор и анализ субъективных и объективных анамнестических сведений, а также изучение доступной медицинской документации. Для изучения стереотипа течения эндогенно-процессуальной патологии применялся клинико-катамнестический метод с использованием данных собственных наблюдений.

Всем пациентам проводилось патопсихологическое обследование, а психометрическая оценка состояния пациентов включала развернутое исследование с применением следующих специализированных клинических шкал: 1) BFCRS, стандартизированная количественная шкала оценки тяжести кататонии; 2) Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), клиническая рейтинговая шкала оценки структуры и степени выраженности негативных психопатологических симптомов.

Неврологический и соматический статус больных определяли на основании осмотра соответствующими специалистами (неврологом, терапевтом, офтальмологом) с применением рутинных методов физикальной, лабораторной (клинический и биохимический анализы крови, мочи) и инструментальной диагностики (исследование глазного дна, ЭКГ, рентгеноскопия органов грудной клетки). В ряде случаев для исключения сопутствующей соматоневрологической патологии

использовались дополнительные методы обследования (ЭЭГ, КТ головного мозга).

Заключительная экспертная оценка психического состояния обследуемых с целью верификации клинических наблюдений и установления окончательного диагноза проводилась на основании полученных данных (анамнестических, психометрических, патопсихологических и др.) в рамках клинических разборов под руководством академика РАН А.Б. Смулевича с участием сотрудников отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Этические принципы

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. и ее пересмотренного варианта 1975–2013 г., одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 618 от 07.02.2020).

Ethic approval

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1964 and its revised version of 1975–2013 and approved by the Local ethics committee of Mental Health Research Centre (Protocol #618 from 07.02.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ социодемографических параметров обследованной выборки (табл. 1) отражает значимую дефицитарность семейной и профессиональной сферы больных. Несмотря на тот факт, что треть пациентов (32%) получили высшее образование, на момент проведения исследования 100% обследуемых не работали, а в восьми наблюдениях уже в относительно молодом возрасте пациентов ($24,1 \pm 4,8$) оформлена группа инвалидности по психическому заболеванию. Негативное влияние болезни на получение образования демонстрирует тот факт, что среди учащихся более половины находятся в академическом отпуске. Из табл. 1 видно, что на момент проведения исследования 100% обследованных никогда не состояли в браке.

Важно отметить исключительно мужской состав обследованных (все 28 набл.) в изученной выборке. Целесообразным при этом представляется сопоставление приведенных гендерных характеристик с данными соотношения мужчин и женщин, полученными в нашем исследовании, посвященном изучению феноменов истерокаатонии, где выборку составили только женщины (100%) [27].

Обращает на себя внимание наличие у половины обследуемых (15 набл.) перинатального неврологического отягощения (перинатальная энцефалопатия (ПЭП), минимальная мозговая дисфункция (ММД) и др.). Большинство пациентов с первых месяцев жизни находились под наблюдением врачей-неврологов в связи с синдромом мышечной дистонии, гидроцефальным синдромом, задержкой и внезапными «откатами» психомоторного развития и другими проявлениями дизонтогенеза [28–31].

² Согласно ICD-11 психопатологические расстройства клинической выборки настоящего исследования соответствуют критериям шизофрении (6A20) со спецификатором 6A25.4 «психомоторные симптомы при основных психотических заболеваниях».

Таблица 1. Социодемографические показатели пациентов выборки ($n = 28$)**Table 1.** Social and demographic characteristics of the sample ($n = 28$)

Показатель/Characteristics	Значения/data абс./abs.	%
Пол/Gender: мужчины/male	28	100
Возраст (лет)/Age (years)	24,1 ± 4,8	
<i>Клиническая характеристика/Clinical characteristics</i>		
средний возраст начала заболевания (лет)/mean age of onset (years)	13,7 ± 4,3	–
средняя длительность заболевания (лет)/duration of disease	10,8 ± 4,7	–
среднее число госпитализаций/number of hospitalizations	2,2 ± 1	–
<i>Семейный статус/Marital status</i>		
состоят в браке/married	0	–
разведены/divorced	0	–
никогда не состояли в браке/single	28	100
<i>Образование/Education</i>		
высшее/higher	9	32
неоконченное высшее/university not completed	4	14
среднее специальное/college	4	14
среднее общее/school	11	39
<i>Социально-трудоустрой статус/Social Employment status</i>		
учащиеся/student	5	17
из них/of them:		
в академическом отпуске/leave of absence	3	11
работают/working	0	–
не работают/unemployment	28	100
из них/of them:		
иждивенцы/dependent	20	71
инвалиды по психическому заболеванию/disabled due to mental disease	8	29

В раннем детском возрасте в соответствии с объективными сведениями, полученными от родственников пациентов, выявлялись многочисленные невропатические «стигмы»: снохождение и сноговорение, ночное недержание мочи, невротическое расстройство речи (заикание), нарушения сна. При необходимости деятельности, требующей когнитивных усилий, обследуемые обнаруживали неусидчивость, склонность к высокой переключаемости внимания и отвлекаемости^{3,4}.

Преморбидный личностный склад⁵ больных соответствует описаниям аутистической психопатии. В детстве эти лица не терпят прикосновений, не ищут контакта со сверстниками, в коллективах оторваны от деятельности других детей, «нескладны и негибки во всей своей социальной установке» [6]. Уже с дошкольного возраста прослеживаются попытки построения собственного «аутистического» мира с абстрактными фантазиями, в то же время на первый план выдвигаются односторонние увлечения (наиболее часто коллекционирование книг, монет, игрушечных моделей, карт и схем движения транспорта). Такие черты, как застенчивость, избирательность или формальность в общении, ориентированность преимущественно на свой внутренний мир, Н. Warren Dunham (1944) относит

к основным характеристикам личностного паттерна пациентов, у которых в последующем развивается заболевание с картиной кататонии.

Мимика пациентов в детстве скудная, застывшая, движения угловатые, «ничего не получается естественно, все происходит интеллектуально» [8]. На фоне бедности движений и жестов нередко двигательные стереотипии (однообразные действия с игрушками или неигровыми предметами, «перебирание» пальцами, «обдирание» кожи на руках и губах, кивательные движения, зажмуривание), в речи наблюдаются элементы эхолалии. Медлительность и вялость порой сменяются внезапным двигательным бесцельным возбуждением («хаос движений» [7]): дети бегают по кругу (манежный бег), кружатся вокруг своей оси, раскачиваются, ломают игрушки, подчас бывают негативистичны⁶.

С. Rado (1953) [37], рассматривая сходные патохарактерологические проявления как свойства проприоцептивного диатеза (шизофренического фенотипа), включает в круг шизотипической дезинтеграции такие четко сформулированные кататонические феномены, как стереотипии, эхо-феномены, гипер- и акинезию, мутизм, застывания, гримасничанье, «восковую гибкость» и ригидность, а также возбуждение и ступор.

³ Обсуждаемые феномены некоторые авторы трактуют как проявления синдрома «дефицита внимания с гиперактивностью» (attention deficit hyperactivity disorder) [32, 33].

⁴ Ряд детских психиатров такие признаки соматовегетативного дизонтогенеза рассматривает в границах «врожденной детской нервности» (детской невропатии) [34, 35].

⁵ Сведения получены по данным изученной медицинской документации, а также результатам сбора объективного анамнеза со слов родственников пациентов.

⁶ Почти в половине наблюдений (13 набл.) указанные расстройства гипертрофируются, значимо нарушают приверженность к распорядку в детских дошкольных заведениях и влекут за собой обращение за специализированной (неврологической и/или психиатрической) помощью, завершившейся улучшением с частичным обратным развитием симптоматики.

Начало шизофренического процесса приходилось на подростковый возраст ($13,7 \pm 4,3$ года) и было представлено кататоническим приступом [38], развившимся в рамках реакции «отказа» [39, 40] или юношеской астенической несостоятельности [41, 42] в связи с повышенной учебной/производственной нагрузкой. В структуре приступа происходит лавинообразное нарастание свойственных пациентам и ранее моторных нарушений (табл. 2). Обеднение двигательного стереотипа становилось тотальным (синдром «психомоторной бедности», по P.F. Liddle), возникали эпизоды застываний с симптомом «капюшона» и «воздушной подушки» Дюпре. Больные сохраняли эмбриональную позу, наблюдались выраженная ригидность мышц, крайний негативизм. Лицо становилось маскообразным с гримасничаньем, взгляд — пристальным с редким морганием, произвольные движения — роботообразными, скованными, речь — тихой, монотонной, замедленной с вычурным растягиванием слов, вербигерациями. Это состояние сменялось проявлениями мутизма⁸. Учащались двигательные стереотипии, подчас приобретающие персистирующий характер: пациенты неустанно раскачивались, теребили края одежды, мастурбировали.

Отмечались вспышки возбуждения, во время которых обследуемые проявляли агрессию к близким, били кулаками о стены и мебель, кричали/«гудели» на одной «ноте»⁹. Такие субступорозные кататонические проявления, сменяющиеся двигательным возбуждением, по данным детских психиатров, одинаково распространены и часты на всем протяжении детского и подросткового возраста [44], а характерные психомоторные изменения (стереотипии, манерность, мутизм и др.) служат ярким признаком начала шизофренического процесса [45].

Помимо выступающей на передний план двигательной симптоматики в структуре приступа наблюдались и разнообразные проявления психотического регистра: диффузная подозрительность, идеи/бред отношения, явления вербального и зрительного галлюциноза. У части больных (13 набл.) к психотическому состоянию присоединялись стереотипизированные обсессивно-компульсивные расстройства, амальгамированные с кататоническими нарушениями с формированием синдрома обсессивной замедленности [46, 47].

Важно отметить, что (как уже было показано в предыдущем сообщении, посвященном в том

⁷ С точки зрения современных авторов [43], кататония, аутизм и психоз обнаруживают тесную взаимосвязь и имеют вид неразделимого так называемого «железного треугольника».

⁸ Несмотря на выраженность психомоторной симптоматики, пациенты остаются не критичны к происходящим изменениям состояния и собственным двигательным нарушениям, скованность и замедленность их движений субъективно не вызывает дискомфорта.

⁹ Указанные клинические данные о структуре начального периода шизофренического процесса получены по данным представленной медицинской документации, а также по результатам сбора объективных сведений у родственников пациентов.

Таблица 2. Средние суммарные баллы подшкал BFCRS в выборке больных с синдромом стереотипной кататонии, у которых показатели не достигали диагностического порога исключения

Table 2. Mean scores of the BFCRS subscales in patients with stereotypical catatonia (indicators below the diagnostic threshold are excluded)

Пункты шкалы/Scale items	Стереотипная кататония/ Stereotypical catatonia
Ступор/Stupor	$2,3 \pm 0,7$
Мутизм/Mutism	$2,4 \pm 0,6$
Неподвижность взора/Staring	$2,1 \pm 0,1$
Каталепсия/Catalepsy	$1,7 \pm 0,2$
Гримасничанье/Grimacing	$1,3 \pm 0,1$
Стереотипии/Stereotypy	$2,8 \pm 0,2$
Манерность/Mannerism	$1,3 \pm 0,4$
Ригидность/Rigidity	$2,5 \pm 0,3$
Негативизм/Negativism	$1,1 \pm 0,2$
Отказ от питания и/или контакта/ Withdrawal	$1,7 \pm 0,3$
Явления восковой гибкости/Waxy flexibility	$1,6 \pm 0,5$
Импульсивность/Impulsivity	$2,1 \pm 0,4$
Вербигерации/Verbigeration	$1,8 \pm 0,3$
Общий балл/Total	$24,7 \pm 5,1$

числе феноменам стереотипной кататонии [27]) с началом шизофренического процесса двигательные симптомокомплексы дублируют и амплифицируют проявления нарастающих негативных расстройств с формированием «моторного негативно-го синдрома» [48]: пациенты безвольно проводят дни напролет, «застывая» в постели. Отмечается влияние кататонических симптомокомплексов и на когнитивные функции пациентов. Выраженное замедление динамики ассоциативных процессов (псевдобрадиформия [49]) сопровождается моторная замедленность. Стереотипность мышления по типу клише находит отражение и в двигательных стереотипиях. Нарушения динамического компонента мышления (трудности переключаемости, «застывания») дублированы двигательной ригидностью. Шперрунги с чувством «пустоты» в голове сопровождаются застываниями с «выключением» двигательной активности (табл. 3, 4).

Как показали результаты катamnестического исследования (16 набл.; длительность катamnеза $5,8 \pm 5,8$ года)¹⁰, по миновании шизофренического приступа ($3,6 \pm 2,9$ года) в ряде случаев (8 набл.) течение болезни принимало вид одноприступной шизофрении («шизофрения, остановившаяся в самом начале» [50]) с формированием «первичного дефект-синдрома» [51] и последующей стабилизацией процесса. На первый

¹⁰ Указан срок катamnестического наблюдения с момента последней госпитализации в психиатрический стационар.

Таблица 3. Показатели выраженности негативных расстройств в группе больных с синдромом стереотипной кататонии по данным шкалы SANS**Table 3.** Indicators of negative disorders severity in sample of patients with stereotypical catatonia, based on the assessment with SANS

Шкалы SANS/SANS scales	Стереотипная кататония/ Stereotypical catatonia (n = 28)
Уплотнение и ригидность эффекта/Affective Flattening or Blunting	
Обеднение мимики/Unchanging Facial Expression	2,8 ± 0,3
Снижение спонтанной активности/Decreased Spontaneous Movements	2,5 ± 0,4
Обеднение выразительности моторики/Paucity of Expressive Gestures	3,2 ± 0,2
Избегание контакта взглядом/Poor Eye Contact	0,9 ± 0,6
Уплотнение аффекта/Affective Nonresponsivity	1,8 ± 0,4
Неадекватность аффекта/Inappropriate Affect	0,8 ± 0,5
Монотонность, снижение выразительности речи/Lack of Vocal Inflections	2,5 ± 0,4
Субъективное ощущение потери эмоций/Subjectivelack of emotions	1,1 ± 0,3
Нарушения речи/Alogia	
Обеднение словарного запаса/Poverty of Speech	0,5 ± 0,2
Обеднение тематики разговора, стереотипность мышления/Poverty of Content of Speech, stereotypy of ideation	2,8 ± 0,4
Обрывы мыслей/Blocking	2,1 ± 0,2
Ответы с задержкой, ригидность мышления/Increased Latency of Response, rigidity of ideation	3,1 ± 0,3
Субъективная оценка нарушений речи/Global Rating of Alogia	1,9 ± 0,2
Апатоабулические расстройства/Avolition–Apathy	
Уход за собой/Grooming and Hygiene	3,6 ± 0,6
Снижение продуктивности в работе или учебе/Impersistence at Work or School	3,5 ± 0,5
Снижение физического энергетического потенциала/Physical Anergia	2,5 ± 0,3
Субъективная оценка апатоабулических нарушений/Global Rating of Avolition–Apathy	3,4 ± 0,3
Ангедония-асоциальность/Anhedonia–Asociality	
Активность свободного времени/Recreational Interests and Activities	2,1 ± 0,2
Сексуальные интересы/Sexual Interest and Activity	3,3 ± 0,5
Способность чувствовать интимность и близость/Ability to Feel Intimacy and Closeness	3,6 ± 0,4
Отношения с родными и коллегами/Relationships with Friends and Peers	2,7 ± 0,2
Субъективное осознание ангедонии-асоциальности/Global Rating of Anhedonia-Asociality	2,9 ± 0,3

план в структуре состояния выступала редукция энергетического потенциала [52], и по мере нарастания дефицитарных изменений наблюдалось редуцирование резидуальных кататонических феноменов, вплоть до полного их элиминирования. Часть пациентов (2 набл.) трудоустроивалась на низкоквалифицированные должности, однако большинство проживало на иждивении родственников, нуждаясь в опеке и побуждении к выполнению бытовых и гигиенических процедур.

В другой части наблюдений (8 набл.) стереотип развития болезни приобретал характеристики непрерывнотекущей кататонической шизофрении, при которой, в отличие от пациентов с одноприступным течением, психомоторная симптоматика была не подвержена полному обратному развитию, а трансформировалась в проявления псевдопсихопатии с формированием кататонической личности [27, 53]. Пациенты становились пассивны, медлительны, склонны к кратковременным застываниям,

испытывали трудности в инициации и завершении деятельности, их мимика и моторика были стереотипны и непластичны, движения скованы и бедны, отмечались элементы гримасничанья. Негативные расстройства были представлены эмоциональным оскудением, монотонностью и нарастающей замкнутостью. Наблюдались выраженные когнитивные нарушения по типу тугоподвижности и ригидности психических процессов, трудности переключаемости внимания, утрата способности к абстрагированию с явлениями формализма и сверхконкретности [27].

Важно отметить, что в обсуждаемой группе больных с непрерывным течением болезненного процесса признаки социальной реадaptации (возобновление образовательной деятельности, трудоустройство) достижимы лишь в рамках медикаментозной стабилизации состояния [54]. При снижении доз массивной нейролептической терапии или при отмене поддерживающего лечения наблюдались повторные эксацербации проявлений кататонии, в связи с чем пациенты нуждались

Таблица 4. Данные корреляционного анализа связи пунктов шкалы негативной симптоматики SANS с пунктами шкалы кататонических симптомокомплексов BFCRS среди выборки пациентов с синдромом стереотипной кататонии

Table 4. Correlation of the negative disorders scale with the subscales of the BFCRS in sample of patients with stereotypical catatonia

Пункты SANS/SANS items	Пункты BFCRS/BFCRS items					
	Ступор/ Stupor	Мутизм/ Mutism	Неподвижность взора/Staring	Стереотипии/ Stereotypy	Ригидность/ Rigidity	Негативизм/ Negativism
	R					
Обеднение мимики/ Unchanging facial expression	0,675	NC	NC	NC	NC	NC
Снижение спонтанной активности/ Decreased spontaneous movements	0,787	NC	NC	NC	0,565	NC
Обеднение выразительности моторики/Paucity of expressive gestures	0,545	NC	0,537	NC	NC	NC
Монотонность, снижение выразительности речи/Lack of vocal inflections	NC	0,578	NC	NC	0,564	NC
Стереотипность мышления/ Stereotypy of ideation	NC	NC	NC	0,879	NC	NC
Ответы с задержкой, ригидность мышления/Increased latency of response, rigidity of ideation	NC	NC	NC	NC	0,865	0,532
Снижение энергетического потенциала/Energy potential reduction	0,645	NC	NC	NC	NC	NC
Активность свободного времени/ Recreational interests and activities	0,678	NC	NC	NC	0,532	NC

в госпитализации (в том числе недобровольной в двух наблюдениях).

и негативных расстройств с формированием общего «моторного негативного синдрома» [48]¹¹.

ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование психопатологических проявлений стереотипной кататонии происходит на базе особой моторной и патохарактерологической конституции, сопоставимой по ряду параметров с описаниями аутистической психопатии [8]. К феноменам стереотипной кататонии, как уже указывалось в предыдущем сообщении [27], относится концепт эволюционирующей дискинотопии, представляющий собой адаптацию теории «эволюционирующей шизоидии», принадлежащей Н. Еу [55], к собственному материалу. В соответствии с представлениями этого автора речь идет о развитии психопатологических (применительно к нашему материалу — кататонических расстройств) на почве конституциональных патохарактерологических дименсий. Схожим образом к обсуждаемой выборке больных приложимо и учение Е. Kretschmer (1924), включающее рассмотрение патохарактерологических расстройств в качестве продрома («зачатков»/«ростков») шизофренического процесса.

Манифестация эндогенно-процессуального заболевания в подростковом возрасте сопряжена с формированием когнитивных и негативных нарушений, в качестве амплификатора которых вступает феномен кататонии [27]. Таким образом, обнаруживается значимое сродство проявлений стереотипной кататонии

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Falret JP. Traité des maladies mentales et des asiles d'aliénés, leçons cliniques, avec un plan de l'asile de Illenau, Baillière. Paris. 1864.
2. Pinel Ph. Nosographie philosophique, ou, La méthode de l'analyse appliquée à la médecine. 1818. Paris: Chez J.A. Brosson.
3. Kahlbaum KL. Die Katatonie oder das Spannungsirre-seins. Berlin: Hirschwald, 1874.
4. Жислин СГ. Конституция и моторика. В кн.: Труды психиатрической клиники. 1928;3:245–263. Zhislin SG. Konstitucija i motorika. V kn.: Trudy psihiatricheskoj kliniki. 1928;3:245–263. (In Russ.).
5. Сухарева ГЕ. Шизоидные психопатии в детском возрасте. В кн.: Вопросы педологии и детской психоневрологии, выпуск 2. М., 1925:157–187. Suhareva GE. Shizoidnye psihopatii v detskom vozraste. V kn.: Voprosy pedologii i detskoj psihonevrologii, vypusk 2. М., 1925:157–187. (In Russ.).

¹¹ Тесную связь проявлений стереотипной кататонии с негативными расстройствами подчеркивают многие зарубежные и отечественные авторы [11, 17, 56, 57]. Так, французский психиатр J. Séglas в своем труде Démence Précoce et Catatonie (1902) [57] приходит к выводу, что в основе развития феномена стереотипии лежит «душевная пассивность», абulia, утрата умственной активности, медленность психических процессов, прогрессирующее ослабление умственного синтеза.

6. Сухарева ГЕ. К проблеме структуры и динамики детских конституционных психопатий (шизоидные формы). *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1930;6:64–74.
Suhareva GE. K probleme struktury i dinamiki detskikh konstitucionnyh psihopatij (shizoidnye formy). *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1930;6:64–74. (In Russ.).
7. Симсон ТП, Модель ММ, Гальперин ЛИ. Психоневрология детского возраста. М.; Л.: Биомедгиз. 1935.
Simson TP, Model' MM, Gal'perin LI. Psihonevrologiya detskogo vozrasta. M.; L.: Biomedgiz. 1935. (In Russ.).
8. Asperger, H. (1991). "Autistic psychopathy" in childhood (U. Frith, Trans.). In U. Frith (Ed.). *Autism and Asperger syndrome*. Cambridge University Press, 1991:37–92.
9. Ганнушкин ПБ. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика. М.: Север; 1933.
Gannushkin PB. Klinika psikhopatij, ikh statika, dinamika, sistematika. M.: Sever; 1933. (In Russ.).
10. Kleist K, Leonhard K., Schwab H. Die Katatonie auf Grund katamnestischer Untersuchungen. *Z. f. d. g. Neur. u. Psych.* 1940;168:535–586. doi: [10.1007/BF02871574](https://doi.org/10.1007/BF02871574)
11. Kleist K. Die Katatonien. *Nervenarz.* 1943;16:1–10.
12. Ey H, Bleuler M. *La Psychiatrie Dans Le Monde*. In: *Encyclopédie médico-chirurgicale; Psychiatrie*. T. 1–3: Editée sur fascicules mobiles constamment tenue à jour / Fondée en 1929 par A. Laffont et F. Durieux Publ. sous la direction de Henri Ey. Paris, [1955].
13. Morrison JR. Catatonia. Retarded and excited types. *Arch Gen Psychiatry*. 1973;28(1):39–41. doi: [10.1001/archpsyc.1973.01750310023005](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.01750310023005)
14. Шизофрения (клиника, патогенез, лечение) / под ред. ЛЛ Рохлина, ДД Федотова. М.: Медицина. 1968.
Shizofreniya (klinika, patogeneze, lechenie) / pod red. LL Rohlina, DD Fedotova. M.: Medicina. 1968. (In Russ.).
15. Чудина ЛД. К закономерностям смены типа течения кататонической шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1970;70(7):1027–1031.
Chudina LD. K zakonomernostyam smeny tipa techeniya katatonicheskoy shizofrenii. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1970;70(7):1027–1031. (In Russ.).
16. Михлин ВМ. Клинические и морфофизиологические показатели типов течения кататонической формы шизофрении. 1970:164 с.
Mihlin VM. Klinicheskie i morfofiziolozicheskie pokazateli tipov techeniya katatonicheskoy formy shizofrenii. 1970:164 p. (In Russ.).
17. Kraepelin E. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Aufl. Leipzig, Verlag J.A. Barth, 1915.
18. Cahen A. Contribution à l'étude des stéréotypes. *Archives de Neurologie*. 1901; XII, 2 série: 476–505.
19. Чиж ВФ. Кататония. Казань: типо-лит. Ун-та, 1897 (обл. 1898).
- Chizh VF. Katatoniya. Kazan': tipo-lit. Un-ta, 1897 (obl. 1898). (In Russ.).
20. Baxter RD, Liddle PF. Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophr Res.* 1998;30(3):239–249. doi: [10.1016/S0920-9964\(97\)00152-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00152-7) PMID: 9589518.
21. Lanser MG, Berger HJ, Ellenbroek BA, Cools AR, Zitman FG. Perseveration in schizophrenia: failure to generate a plan and relationship with the psychomotor poverty subsyndrome. *Psychiatry Res.* 2002;112(1):13–26. doi: [10.1016/S0165-1781\(02\)00178-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00178-6)
22. Woodward TS, Thornton AE, Ruff CC, Moritz S, Liddle PF. Material-specific episodic memory associates of the psychomotor poverty syndrome in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2004;9(3):213–227. doi: [10.1080/13546800344000219](https://doi.org/10.1080/13546800344000219)
23. Morrens M, Hulstijn W, Sabbe B. Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;33(4):1038–1053. doi: [10.1093/schbul/sbl051](https://doi.org/10.1093/schbul/sbl051)
24. 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](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01846.x)
25. Bervoets C, Docx L, Sabbe B, Vermeylen S, Van Den Bossche MJ, Morsel A, Morrens M. The nature of the relationship of psychomotor slowing with negative symptomatology in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2014;19(1):36–46. doi: [10.1080/13546805.2013.779578](https://doi.org/10.1080/13546805.2013.779578)
26. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*. 1987;151:145–151. doi: [10.1192/bjp.151.2.145](https://doi.org/10.1192/bjp.151.2.145)
27. 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16)
28. Юрьева ОП. О типах дизонтогенеза у детей, больных шизофренией. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*, 1970;8:1229–1235.
Yur'eva OP. O tipah dizontogeneza u detej, bol'nyh shizofreniej. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1970;8:1229–1235. (In Russ.).
29. Ковалев ВВ. Семиотика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. М.: Медицина, 1985:288 с.
Kovalev VV. Semiotika i diagnostika psichicheskikh zabolevanij u detej i podrostkov. M.: Medicina, 1985:288 p. (In Russ.).

30. Вроно МШ. Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста. Москва: ВНЦПЗ, 1986:174 с. Vrono MSh. Problemy shizofrenii detskogo i podrostkovogo vozrasta. Moskva: VNCPZ, 1986:174 p. (In Russ.).
31. Башина ВМ, Горбачевская НЛ, Ключник ТП, Симашкова НВ, Якупова ЛП, Даниловская ЕВ, Туркова ИЛ. Маркеры критических периодов онтогенеза и их связь с психическими расстройствами у детей: XII Съезд психиатров России. Материалы съезда. М., 1995:361–363. Bashina VM, Gorbachevskaya NL, Klyushnik TP, Simashkova NV, Yakupova LP, Danilovskaya EV, Turkova IL. Markery kriticheskikh periodov ontogeneza i ih svyaz' s psicheskimi rasstrojstvami u detej: XII S'ezd psichiatrov Rossii. Materialy s'ezda. M., 1995:361–363. (In Russ.).
32. Заваденко НН, Успенская ТЮ, Суворинова НЮ. Диагностика и лечение синдрома дефицита внимания у детей. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1997;107(7):30–35. Zavadenko NN, Uspenskaya TYu, Suvorinova NYu. Diagnostika i lechenie sindroma deficita vnimaniya u detej. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1997;107(7):30–35. (In Russ.).
33. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;44(10):951–958. doi: [10.1016/s0006-3223\(98\)00240-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00240-6)
34. Фесенко ЕВ, Фесенко Ю.А. Синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей. СПб.: Наука и Техника, 2010:384 с. Fesenko EV, Fesenko YuA. Sindrom deficita vnimaniya i giperaktivnosti u detej. SPb.: Nauka i Tekhnika, 2010:384 p. (In Russ.).
35. Буторин ГГ, Буторина НЕ. Клинические и клинко-динамические проблемы детской и подростковой невропатии. Челябинск: Изд-во Сити-Принт. 2015:252 с. Butorin GG, Butorina NE. Klinicheskie i kliniko-dinamicheskie problemy detskoj i podrostkovoj nevropatii. Chelyabinsk: Izd-vo Siti-Print. 2015:252 p. (In Russ.).
36. Warren Dunham H. The Social Personality of the Catatonic-Schizophrenic. *American Journal of Sociology*. 1944;49(6):508–518. doi: [10.1086/219473](https://doi.org/10.1086/219473)
37. Rado S. Schizotypal organization. Preliminary report on a clinical study of schizophrenia. In: S. Rado & G.E. Daniels (Eds.) *Changing concepts of psychoanalytic medicine*. 1956:225–236.
38. Бархатова АН. Особенности эндогенного юношеского приступообразного психоза с кататоническими расстройствами в структуре манифестного приступа. *Психиатрия*. 2005;3:38–44. Barhatova AN. Osobennosti endogennoho yunosheskogo pristupoobraznogo psichoza s katatonicheskimi rasstrojstvami v strukture manifestnogo pristupa. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2005;3:38–44. (In Russ.).
39. Личко АЕ. Психопатии и акцентуации характера у подростков. Л., 1977:208 с. Lichko AE. Psihopatii i akcentuacii haraktera u podrostkov. L., 1977:208 p. (In Russ.).
40. Ильина НА, Иконников ДВ. Клинические аспекты шизофренических реакций, протекающих по типу «реакции отказа». *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2002;4:80–82. Il'ina NA, Ikonnikov DV. Klinicheskie aspekty shizofrenicheskikh reakcij, protekayushchih po tipu "reakcii otказа". *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2002;4:80–82. (In Russ.).
41. Glatzel J, Huber G. Zur Phänomenologie eines Typs endogener juvenil-asthenischer Versagenssyndrome [On the phenomenology of a type of endogenous juvenile-asthenic failure syndrome]. *Psychiatr Clin. (Basel)*. 1968;1(1):15–31. German. PMID: 4386893.
42. Копейко ГИ, Олейчик ИВ. Вклад пубертатных психобиологических процессов в формирование и клинические проявления юношеских депрессий. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2007;107(3):4–17. Kopejko GI, Olejchik IV. Vklad pubertatnykh psiho-biologicheskikh processov v formirovanie i klinicheskie proyavleniya yunosheskikh depressij. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;107(3):4–17. (In Russ.).
43. Shorter E, Wachtel LE. Childhood catatonia, autism and psychosis past and present: is there an 'iron triangle'? *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(1):21–33. doi: [10.1111/acps.12082](https://doi.org/10.1111/acps.12082)
44. Сухарева ГЕ. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. Т. 1. М.: Медгиз 1955:459. Suhareva GE. Klinicheskie lekicii po psichiatrii detskogo vozrasta. T. 1. M.: Medgiz 1955:459. (In Russ.).
45. Симсон ТП. Шизофрения раннего детского возраста. М.: Акад. мед. наук СССР, 1948:131 с. Simson TP. Shizofreniya rannego detskogo vozrasta. M: Akad. med. nauk SSSR, 1948:131 p. (In Russ.).
46. Rachman S. Primary obsessional slowness. *Behav Res Ther*. 1974;12(1):9–18. doi: [10.1016/0005-7967\(74\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0005-7967(74)90026-6) PMID: 4816233.
47. Колюцкая ЕВ, Горшкова ИВ. Кататонические проявления в структуре синдрома обсессивной замедленности у больных с шизотипическим расстройством. *Психиатрия*. 2016;71(3):17–21. Kolyutskaya E.V, Gorshkova I.V. Catatonic symptoms in the structure of obsessional slowness syndrome in patients with schizotypal disorder. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2016;71(3):17–21. (In Russ.).
48. 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](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01846.x)

49. Смуглевич АБ, Воробьев ВЮ. О характере дефекта при вялотекущей шизофрении В сб.: Восьмой Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов: Тезисы докладов (г. Москва, 25–28 октября 1988 г.). М.: ВНОП, 1988;2:388–390. Smulevich AB, Vorob'ev VYu. O karaktere defekta pri vyalotekushchej shizofrenii. V sb.: Vsmoy Vsesoyuznyy syezd nevropatologov, psikhiatrov i narkologov: Tezisy dokladov (g. Moskva. 25–28 oktyabrya 1988 g.). M.: VNONP. 1988;2:388–390. (In Russ.).
50. Huber G. Pneucephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen. Berlin-Gijttingen-Heidelberg. Springer. 1957.
51. Юдин ТИ. Шизофрения как первичный дефект-психоз. В кн.: Труды ЦИП Министерства здравоохранения РСФСР. Л., 1941;2:48–56. Yudin TI. Shizofreniya kak pervichnyj defekt-psihoz. V kn.: Trudy CIP Ministerstva zdravoohraneniya RSFSR. L., 1941;2:48–56. (In Russ.).
52. Conrad K. Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahnes. Stuttgart, 1958.
53. Смуглевич АБ. Расстройства личности и шизофрения. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2011;111(1):8–15. Smulevich AB. Personality disorders and schizophrenia. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2011;111(1):8–15. (In Russ.).
54. Тиганов АС. Руководство по психиатрии. Т. 1. М.: Медицина. 1999. Tiganov AS. Rukovodstvo po psikiatrii. T. 1. M.: Medicina. 1999. (In Russ.).
55. Ey H. Manuel De Psychiatrie. 6th Edition, Masson, Paris, 1989:529. doi: [10.1016/B978-2-294-71158-9.50030-8](https://doi.org/10.1016/B978-2-294-71158-9.50030-8)
56. Осипов ВП. Кататония Kahlbaum'a: Лит.-клин. исслед. / д-р мед. В.П. Осипов, проф. Имп. Казан. ун-та. Казань: Типо-лит. Имп. ун-та, 1907. Osipov VP. Katatoniya Kahlbaum'a. Kazan': Tipo-lit. Imp. Un-ta. 1907. (In Russ.).
57. Séglas J. Dementia Praecox and Katatonia [Démence Précoce et Catatonie]. Journal of Mental Science. 1903;49(205):361–362. doi: [10.1192/bjp.49.205.361](https://doi.org/10.1192/bjp.49.205.361)

Сведения об авторах

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

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 25.02.2022
Received 25.02.2022

Дата рецензии 25.03.2022
Revised 25.03.2022

Дата принятия 24.05.2022
Accepted for publication 24.05.2022

Исходы депрессий позднего возраста (клинико-катамнестическое исследование)

Татьяна Петровна Сафарова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Татьяна Петровна Сафарова, saftatiana@mail.ru

Резюме

Обоснование: в настоящее время актуальность проблемы поздних депрессий и изучение их исходов определяется увеличением их распространенности, трудностями диагностики и терапии. **Цель:** изучение исходов депрессий в позднем возрасте на протяжении трехлетнего катамнестического наблюдения. **Пациенты и методы:** когорта больных с депрессивным расстройством, проходивших лечение в геронтопсихиатрическом стационаре ФГБНУ НЦПЗ и повторно обследованных через один год и спустя три года. В исследуемую выборку на момент включения вошли 55 человек в возрасте 60 лет и старше: 17 мужчин (30,91%) и 38 женщин (69,09%). Медиана возраста составила 68 лет [63; 76]. В соответствии с классификацией МКБ-10 у всех больных был диагностирован депрессивный эпизод: у 37 человек (67,27%) депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР — F33), у 16 (29,1%) — депрессивная фаза в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР — F31) и у двух (3,63%) пациентов однократный депрессивный эпизод (ДЭ — F32). Все больные были обследованы с применением клинического, психометрического, иммунологического и катамнестического методов (катамнестическая оценка проводилась через один год после госпитализации и три года спустя). К благоприятному течению было отнесено становление полных ремиссий или рецидивирование депрессии на фоне полной ремиссии за период катамнеза, к неблагоприятному — рецидивирование депрессии на фоне неполной ремиссии, хронификация депрессии, исход в деменцию и летальный исход. **Результаты и заключение:** сравнительное изучение ближайших (один год) и отдаленных (три года) исходов депрессий показало в обоих случаях преобладание неблагоприятного течения заболевания (52,9 и 54,9% соответственно). Через год у 27 человек (52,9%) формировалась неполная ремиссия с резидуальными депрессивными расстройствами; через три года у 20 пациентов (39,2%) отмечалась неполная ремиссия, а у восьми больных (15,7%) констатирована хронификация депрессии. С одинаковой частотой (по три случая; 5,9%) наблюдался исход в деменцию или наступление смерти за период катамнеза. Все случаи развития деменции и смерти отмечались в группе больных с неблагоприятным течением заболевания. Настоящая публикация содержит клиническую характеристику исследуемой когорты пациентов с депрессией позднего возраста. В следующей статье будут изложены результаты клинико-иммунологического исследования, проведенного на этой же когорте больных с целью поиска прогностических признаков различного исхода депрессий в позднем возрасте.

Ключевые слова: депрессия, поздний возраст, благоприятные исходы, неблагоприятные исходы, неполные ремиссии, смертность, деменция

Для цитирования: Сафарова Т.П. Исходы депрессий позднего возраста (клинико-катамнестическое исследование). *Психиатрия*. 2022;20(3):39–46. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-39-46>

RESEARCH

UDC 616.89; 616.895.4; 616.892.3; 616.89-00

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-39-46>

Outcomes of Late-Life Depression (Clinical and Follow-Up Study)

Tatiana P. Safarova

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Tatiana P. Safarova, saftatiana@mail.ru

Summary

Background: currently the relevance of the problem of late depression and the study of their outcomes is determined by the increase in their prevalence, difficulties in diagnosis and therapy. **Objective:** to study the outcomes of depression during a 3-year follow-up. This publication contains a clinical description of the study cohort of patients with late-life depression. **Patients and methods:** a cohort of patients with depressive disorders who were treated in the gerontopsychiatric hospital of the FSBSI MHRC, followed up and re-examined 1 and 3 years after the discharge. The study sample at the time of inclusion made up 55 people aged 60 years and older: 17 men (30.91%) and 38 women (69.09%). The median age was 68 years [63; 76]. According to the

ICD-10 classification, all patients were diagnosed with a depressive episode: 37 people (67.27%) had a depressive phase within recurrent depressive disorder (DDR — F33), 16 people (29.1%) had a depressive phase within bipolar affective disorder (BD — F31) and a single depressive episode (DE — F32) — in 2 patients (3.63%). All patients were examined using clinical, psychometric, immunological and follow-up methods (follow-up assessment was carried out after 1 year and 3 years). The favorable course was attributed to the formation of complete remissions or the recurrence of depression against the background of complete remission during the period of follow-up. An unfavorable option is the recurrence of depression against the background of incomplete remission, chronification of depression, the outcome of dementia and death. **Results and conclusion:** a comparative study of the short-term (1 year) and remote (3 years) outcomes of depression showed in both cases a predominance of unfavorable cases of the course of the disease (52.9 and 54.9%, respectively). One year after 27 patients (52.9%) had incomplete remission with residual depressive disorders, and in 3 years follow-up 20 people (39.2%) had incomplete remission and 8 people (15.7%) had chronic depression. With the same frequency (three patients each; 5.9%), the outcome in dementia was observed, and 3 patients (5.9%) died. All cases of dementia and death were registered in the group of patients with an unfavorable course of the disease. This publication contains a clinical description of the study cohort of patients with late-life depression. The next communication will content the results of clinical and immunological comparison to search some predictive features in different types of depression outcome in aged.

Keywords: depression, late age, favorable outcomes, unfavorable outcomes, incomplete remissions, mortality, dementia

For citation: Safarova T.P. Outcomes of Late-Life Depression (Clinical and Follow-Up Study). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):39–46. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-39-46>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы изучения поздних депрессий и их прогноза определяется увеличением их распространенности, трудностями диагностики, терапии и частотой неблагоприятных исходов [1, 2]. Сочетание депрессии с коморбидными соматическими заболеваниями приводит к ухудшению течения как самой депрессии, так и сопутствующих заболеваний. Депрессия ассоциирована с развитием широкого спектра заболеваний, связанных со старением, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и болезнь Альцгеймера [3]. Наличие депрессии в позднем возрасте связано с низким качеством жизни и инвалидностью больных. В настоящее время существует предположение о том, что депрессия представляет собой состояние ускоренного клеточного старения и позволяет прогнозировать преждевременное наступление смерти [4].

Когнитивный дефицит, часто сопровождающий позднюю депрессию, может быть как результатом самой депрессии, так и следствием начальных проявлений нейродегенеративных и сосудистых заболеваний [5]. Некоторые авторы выдвигают гипотезу о том, что депрессия в позднем возрасте может быть предиктором или фактором риска развития болезни Альцгеймера [6], а наличие у пожилых больных когнитивных расстройств в структуре депрессии увеличивает риск развития деменции как минимум в два раза [7]. Показано, что рецидивирование депрессий связано с повышенным риском дальнейшего когнитивного снижения [8].

Сложная связь депрессий позднего возраста с дисрегуляцией иммунной системы, процессами нейровоспаления, сопутствующими соматическими заболеваниями и когнитивными нарушениями позволяет некоторым авторам рекомендовать включение этих депрессий в отдельный спецификатор в будущие версии диагностического и статистического руководства США по психическим расстройствам (DSM-5) [9].

Одной из актуальных задач гериатрической психиатрии является изучение течения, исходов

поздневозрастных депрессий и предикторов их рецидивирования (показателей, которые могут прогнозировать повторные рецидивы депрессии). Для решения этих задач требуется наблюдение за больными в течение длительного времени. Целью такого изучения является, прежде всего, разработка прогностических критериев неблагоприятного течения заболевания (частоты формирования ремиссий плохого качества с сохранением резидуальных психопатологических расстройств, частоты рецидивирования, а также развития деменции и/или наступления смерти).

Классические категории исходов поздневозрастных депрессий были разработаны еще в 70-е гг. прошлого столетия в исследовании F. Post [10]. Современный классик гериатрической психиатрии подразделял исходы депрессий на благоприятные и неблагоприятные. Благоприятные исходы включали становление ремиссий хорошего качества после рецидивов депрессии или полное выздоровление. К неблагоприятным исходам были отнесены случаи с формированием ремиссий плохого качества (с сохранением резидуальной депрессивной симптоматики) после перенесенной депрессивной фазы или с хронификацией депрессии.

По данным литературы, не существует единого подхода в отношении таких исходов депрессий, как развитие деменции и наступление смерти. Некоторые исследователи включают деменцию и случаи смерти в категории исходов депрессии [11], а другие рассматривают их отдельно [12, 13].

Цель исследования: изучение клинико-биологических предикторов течения депрессий в позднем возрасте на основании трехлетнего катамнестического наблюдения.

Исследование состояло из двух этапов. Задачей этой публикации является представление общих результатов первого этапа, а именно клинико-катамнестического изучения течения депрессий позднего возраста. На следующем этапе работы предполагается проведение анализа влияния социодемографических, клинических и соматогенных факторов, а также прогностического значения параметров нейровоспаления

(различных иммунофенотипов) [14] на течение поздне-возрастных депрессий. Результаты этого анализа будут рассмотрены в следующей публикации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период 2018–2021 гг. было проведено динамическое наблюдение выборки больных с депрессивными расстройствами, ранее проходивших лечение в геронтопсихиатрическом стационаре ФГБНУ НЦПЗ первично или повторно (в 2017–2018 гг.).

Критерии включения: возраст больных 60 лет и старше, наличие депрессии на момент госпитализации, диагноз аффективного расстройства (по МКБ-10 — F31–F33).

Критерии не включения: наличие деменции, декомпенсация соматического заболевания, препятствующая обследованию.

Этические аспекты исследования

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась с одобрения Локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ (протокол №408 от 26.12.2017) с соблюдением этических норм и правил биомедицинских исследований (Хельсинкское соглашение Всемирной медицинской ассоциации в редакциях 1964/2013 гг.).

Ethic approval

All patients signed the informed consent to participate in study. The Protocol of study was approved by the Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol #408 from 26.12.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Повторное клиническо-катамнестическое обследование этой выборки больных было проведено с интервалом в один и три года. Все больные были обследованы с применением клинического, клинико-катамнестического, психометрического методов: шкалы депрессии и тревоги Гамильтона (HAM-D-17, HARS), для оценки когнитивного статуса больных использовались краткая шкала оценки психического состояния (мини-тест Mini-Mental State Examination, MMSE) и шкала клинической оценки деменции (Clinical Dementia Rating, CDR). При обследовании больных изучались наличие коморбидных соматических заболеваний и выраженность сопутствующих психоорганических расстройств.

Статистический анализ результатов проводился в программе Statistica 10,0 for Windows. Для описания выборочного распределения количественных признаков использовались медиана (Me) и верхний (Q1) и нижний квартили (Q3) (интерквартильный размах). Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни, для сравнения частоты отдельных показателей — критерий χ^2 .

В исследуемую выборку вошли 55 человек в возрасте 60 лет и старше, из них 17 мужчин (30,91%) и 38

женщин (69,09%). Медиана возраста составила 68 лет [63; 76]. В соответствии с МКБ-10 у всех больных был диагностирован депрессивный эпизод: в большинстве случаев в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР — F33) — у 37 человек (67,27%), депрессивная фаза в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР — F31) — у 16 больных (29,1%) и однократный депрессивный эпизод (ДЭ — F32) — у двух человек (3,63%).

У большинства обследованных больных — 46 человек (83,6%) — депрессия соответствовала депрессивному эпизоду средней степени тяжести и у девяти больных (16,4%) — легкому депрессивному эпизоду. Уровень когнитивной деятельности больных при включении в исследование соответствовал возрастной норме с медианой в 27,0 баллов по шкале MMSE.

После прохождения стационарного лечения большая часть больных из обследованной группы — 42 человека (76,4%) — обращались за оказанием психиатрической помощи в клинику НЦПЗ повторно, наблюдались амбулаторно или проходили стационарное лечение. Сведения о девяти больных (16,3%) были получены в результате телефонного патронажа. Не удалось получить сведения о четырех пациентах (7,3%). Эти больные были исключены из дальнейшего анализа.

Таким образом, в группу для последующего анализа вошел 51 человек, из них 16 мужчин (31,4%) и 35 женщин (68,6%) в возрасте от 61 до 87 лет (медиана — 69 лет) с диагнозом РДР — 34 больных (66,7%), БАР — 16 больных (31,4%) и однократным депрессивным эпизодом — одна больная (1,9%).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в исследуемой группе преобладали больные с манифестацией заболевания во второй половине жизни, медиана длительности заболевания составила 17 лет, медиана длительности депрессии до включения в исследование — 3 мес., у 1/3 больных индекс-депрессии предшествовала полная ремиссия. У большинства больных отмечались депрессии умеренной степени тяжести. В изучаемой когорте свойственная депрессиям позднего возраста соматическая поликоморбидность отмечалась у большинства больных. У 42 пациентов (82,3%) наблюдались четыре и более коморбидных соматических заболевания. Наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (45 человек — 88,2%) и церебрально-сосудистая недостаточность (35 человек — 68,6%). Кардиальная патология отмечалась у 28 больных (54,9%), сахарный диабет — у 14 (27,4%).

Для большинства больных обследованной группы были характерны структурные церебральные изменения по данным КТ (компьютерной томографии) или МРТ (магнитно-резонансной томографии) головного мозга. В большинстве случаев одновременно выявлялись ассоциированные с возрастом атрофические и сосудистые изменения головного мозга — у 33 человек

Таблица 1. Клиническая характеристика больных депрессиями позднего возраста на момент включения в исследование**Table 1.** Clinical characteristics of patients with late-life depression at the time of inclusion in the study

Показатели/Parameters	n = 51
Тип депрессии/Type of depression: апатодинамические/apato-adyamic тревожные и сенесто-ипохондрические/anxious and senesto-hypochondriac	27 (52,9%) 24 (47,1%)
Возраст манифестации заболевания/Age of manifestation of the disease	54 [41; 65]
Длительность заболевания (в годах)/Duration of the disease (in years)	17 [4; 26]
Длительность индекс-депрессии до включения (в месяцах)/Duration of index-depression before switching on (in months)	3 [1; 4]
Качество предшествующей ремиссии/The quality of previous remission: полная ремиссия /complete remission неполная ремиссия/incomplete remission	33 (64,7%) 16 (31,3%)
Тяжесть депрессии по HAMD-17/Severity of depression according to HAMD-17	23 [22; 25]
Тяжесть тревоги по HARS/Severity of anxiety according to HARS	19 [17; 22]

Примечание: данные представлены как медиана и квартили, М [Q25; Q75].

Note: data are given as Median and quartiles, M [Q25; Q75].

Таблица 2. Исходы позднеговозрастных депрессий через 1 и 3 года наблюдения**Table 2.** Outcomes of late-age depression after 1 and 3 years of follow-up

Исходы/Outcomes	1 год катамнеза/1 year of follow-up (n = 51)		3 года катамнеза/3 years of follow-up (n = 51)	
	Абс.	%	Абс.	%
Благоприятные/Favorable	24	47,1	23	45,1
Неблагоприятные/Unfavorable	27	52,9	28	54,9

(64,7%). Атрофические изменения головного мозга зарегистрированы у 13 человек (25,5%), признаки сосудистого поражения мозга — у четырех человек (7,8%). Атрофические изменения характеризовались увеличением субарахноидальных пространств и размеров боковых желудочков мозга. Среди сосудистых отклонений очаговые изменения обнаружены у 31 человека (60,7%), наличие лейкоараозиса выявлено у 25 пациентов (49,0% больных).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении течения депрессий в период катамнестического наблюдения (после перенесенной депрессивной фазы) к благоприятному течению были отнесены случаи становления ремиссий хорошего качества и случаи рецидивов депрессии на фоне полной ремиссии. К неблагоприятному течению — случаи с формированием ремиссий плохого качества (с сохранением резидуальной психопатологической симптоматики), с возникновением на этом фоне рецидивов депрессии (по типу «двойные депрессии»), случаи хронификации депрессии, исходы в деменцию и наступление смерти в период катамнеза.

Качество ремиссии определялось с помощью суммарной оценки баллов по шкале HAMD-17: ремиссия оценивалась как полная при суммарной оценке ≤ 7 баллов, как неполная — при суммарной оценке в 8–15 баллов, как легкий депрессивный эпизод — при суммарной оценке от 16 до 21 балла [15].

Исходы депрессий позднего возраста через год и три года наблюдения представлены в табл. 2.

Как было установлено, к окончанию первого года наблюдения в обследуемой группе больных ремиссии хорошего качества отмечались у 24 человек (47,1%). Более чем у половины больных — 27 человек (52,9%) — качество ремиссий было расценено как плохое. У таких больных после перенесенной депрессивной фазы формировались неполные ремиссии, в структуре которых отмечались резидуальные депрессивные расстройства. Больные предъявляли жалобы на наличие вялости, слабости, повышенную утомляемость, неполное восстановление прежних интересов и увлечений, ослабление уверенности в себе, сомнения, трудности в принятии решений, транзиторные диссомнические и тревожные расстройства. Часть больных отмечала забывчивость, трудности концентрации, сосредоточения внимания, более медленное выполнение текущих задач.

Повторные депрессии в течение первого года наблюдения в изучаемой когорте больных отмечались у 20 человек (39,2%). Следует отметить, что у большинства из них — 19 человек (37,2%) — повторная депрессивная фаза развивалась на фоне неполной ремиссии (по типу «двойных депрессий») и относилась к неблагоприятному течению, и лишь у одного пациента (1,9%) депрессивная фаза развивалась на фоне полной ремиссии. Различия в частоте рецидивирования между группами больных с неблагоприятным и благоприятным течением заболевания были статистически значимы ($p < 0,001$). Повторная госпитализация потребовалась 14 больным (27,4%). Остальные пациенты проходили лечение рецидива депрессии амбулаторно. Динамика исходов позднеговозрастных депрессий

Таблица 3. Сравнительные показатели течения поздневозрастных депрессий в зависимости от сроков катамнеза
Table 3. Comparative indicators of the course of late-age depression depending on the follow-up terms

Течение депрессий/The course of depression	Сроки катамнеза/Terms of follow-up	
	1 год/1 year (n = 51)	3 года/3 years (n = 51)
полная ремиссия/complete remission	24 (47,1%)	23 (45,1%)
неполная ремиссия/incomplete remission	27 (52,9%)	20 (39,2%)
хронификация депрессии/chronification of depression	—	8 (15,7%)
неполная ремиссия + депрессивная фаза/incomplete remission + depressive phase	19 (37,2%)*	16 (31,4%)**
депрессивная фаза на фоне полной ремиссии/depressive phase on the background of complete remission	1 (1,9%)	3 (5,8%)
Повторная госпитализация/Repeated hospitalization	14 (27,4%)	11 (21,6%)
Когнитивный статус/Cognitive functioning		
— субъективные жалобы на снижение памяти/subjective complaints about memory loss	17 (33,3%)	16 (31,3%)
— легкие когнитивные расстройства/mild cognitive disorders	9 (17,6%)	11 (21,5%)
— деменция/dementia	0	3 (5,9%)
Наступление смерти/The onset of death	0	3 (5,9%)

Примечание: сравнение межгрупповых показателей с использованием коэффициента χ^2 , $p < 0,05$; * значимые различия между рецидивом депрессии в период неполной и полной ремиссии в 1-й год катамнеза; ** значимые различия между рецидивом депрессии в период неполной и полной ремиссии на 3-й год катамнеза.

Note: comparison of intergroup indicators using the coefficient χ^2 , $p < 0.05$; * significant differences between relapse of depression in incomplete and complete remission in the 1st year of follow-up; ** significant differences between relapse of depression in incomplete and complete remission for 3 years of follow-up.

на протяжении катамнестического наблюдения представлена в табл. 3.

При изучении когнитивного статуса больных к окончанию 1-го года наблюдения у 17 человек (33,3%) появились субъективные жалобы на снижение памяти, у девяти человек (17,6%) развилось легкое когнитивное расстройство, которое отмечали как сами больные, так и их близкие. У этих больных присутствовали начальные признаки мнестико-интеллектуального снижения с легкой забывчивостью, неполным воспроизведением недавних событий, небольшими затруднениями в определении временной схемы событий и в мыслительных операциях при полной сохранности повседневных видов активности. Признаки когнитивного дефицита при легком когнитивном расстройстве соответствовали оценке 0,5 по шкале CDR.

В течение 1-го года наблюдения в обследуемой группе не отмечалось исхода в деменцию или наступления смерти.

К окончанию 3-летнего периода наблюдения ремиссии хорошего качества отмечались у 23 человек (45,1%), ремиссии с персистирующими резидуальными депрессивными расстройствами — у 20 человек (39,2%) и у восьми больных (15,7%) произошла хронификация депрессий.

Как мягкое когнитивное снижение, так и случаи его перехода в деменцию отмечались у больных с неблагоприятным течением заболевания. Исход в деменцию имел место у двух больных с хроническим течением заболевания и у одного больного с неполной ремиссией.

К окончанию 3-летнего периода наблюдения трое больных (5,9%) умерли. Следует отметить, что все эти больные также имели неблагоприятное течение заболевания в виде персистирующих депрессивных расстройств в ремиссии. Причиной смерти была сопутствующая тяжелая соматическая патология.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной публикации представлены общие результаты клинко-катамнестического наблюдения больных пожилого и старческого возраста, госпитализированных по поводу депрессивного расстройства.

Как было установлено, на этапах ближайшего (1 год) и отдаленного (3 года) катамнеза больных с поздневозрастными депрессиями преобладало неблагоприятное течение заболевания (52,9 и 54,9% соответственно). Неблагоприятные ближайшие исходы характеризовались формированием неполных ремиссий с резидуальными депрессивными расстройствами.

При увеличении срока наблюдения до трех лет число случаев неблагоприятных исходов нарастало до 54,9%. Из них неполные ремиссии отмечались у 20 человек (39,2%), хронификация депрессии — у восьми человек (15,7%). Рецидивы депрессий чаще отмечались в группе больных с неблагоприятным течением заболевания по сравнению с больными, имеющими благоприятное течение (31,3 и 5,8% соответственно).

Исход в деменцию был зарегистрирован у трех больных (5,9%). У всех больных с исходом в деменцию наблюдались легкие когнитивные расстройства в течение первого года катамнеза (1 год). Случаи перехода легкого когнитивного расстройства в деменцию касались больных с неблагоприятным течением заболевания: из них у двоих больных произошла хронификация депрессии, а в одном случае депрессия завершилась неполной ремиссией.

Таким образом, формирование неполных ремиссий и хронификацию депрессии можно рассматривать как предиктор ухудшения когнитивного функционирования и прогноза заболевания в целом. Более высокий риск развития любого типа деменции при хронической депрессии отмечается и другими авторами [16, 17].

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, где подчеркивается неблагоприятное прогностическое значение резидуальных психопатологических симптомов в ремиссиях. Например, в исследовании D.N. Kiosses и соавт. [18] авторы изучали прогностическое значение резидуальных симптомов, возникающих в течение первых 6 мес. после наступления ремиссии у больных с позднеговозрастными депрессиями. В результате такого наблюдения у 42,8% больных были отмечены симптомы субсиндромальной депрессии в течение 6 мес. после становления ремиссии, а у 18% пациентов возник повторный рецидив депрессии. Авторы делают выводы о том, что наличие субсиндромальных депрессивных симптомов в первые 6 мес. после становления ремиссии в значительной степени ассоциировалось с более коротким периодом времени до наступления рецидива (более высокой частотой рецидивирования). У 86% пациентов с субсиндромальными симптомами в первые 6 мес. после наступления ремиссии возникали рецидивы в течение следующих двух лет.

В исследовании Y. Deng и соавт. [19] изучались исходы позднеговозрастных депрессий у больных в возрасте 60 лет и старше с униполярной депрессией. Длительность наблюдения составила в среднем пять лет. Как оказалось, в течение четырех лет у больных, перенесших депрессивную фазу, повторные депрессии возникали в 56,8% случаев. Более чем у половины больных рецидив депрессии отмечался в течение двух лет после перенесенной депрессивной фазы. Повышенный риск рецидивирования позднеговозрастных депрессий и формирование неполных ремиссий как предиктора ухудшения прогноза заболевания показан и в других исследованиях [20–23]. Авторами признается увеличение частоты неполных ремиссий у больных с позднеговозрастными депрессиями в 2–3 раза (по сравнению со средним возрастом), что приводит к ускорению процесса старения и ухудшению качества жизни пожилых больных.

В ряде работ также подчеркивается неблагоприятный долгосрочный прогноз позднеговозрастных депрессий с точки зрения их течения и увеличения частоты таких исходов, как развитие деменции и повышение показателей смертности [24, 25]. При 4-летнем и более длительном катамнезе с увеличением срока наблюдения нарастает частота исходов в деменцию с 11 до 14,5%, а риск наступления смерти у таких больных достигает 30–33% [26, 27]. Изучение предикторов повышенной смертности у больных с депрессией позднего возраста, проведенном в ретроспективном когортном исследовании W. Cai и соавт. [28], показало, что риск смерти ассоциирован с пожилым возрастом, когнитивными нарушениями, сопутствующими соматическими заболеваниями, инвалидностью, резидуальными депрессивными расстройствами в ремиссиях. Возможно, меньшая частота летальных исходов в проведенном исследовании связана с небольшой численностью изученной когорты больных.

В некоторых работах по изучению прогноза депрессивных расстройств в позднем возрасте авторы отмечают уменьшение частоты неблагоприятных исходов с увеличением срока наблюдения за больными [26]. Эта тенденция связана с повышением уровня смертности и исходом в деменцию на отдаленных этапах наблюдения. При отдельном рассмотрении или исключении из анализа таких категорий, как исход в деменцию или наступление смерти, число больных с неблагоприятными исходами в нашем исследовании также снижалось до 43,1% на отдаленном этапе наблюдения.

К окончанию первого года наблюдения у части больных (девять человек — 17,6%) отмечались симптомы легкого когнитивного расстройства амнестического типа. У троих из девяти (33,3%) к окончанию трехлетнего периода катамнестического наблюдения состояние отвечало критериям диагноза деменции. К концу катамнестического исследования доля больных с симптомами легкого когнитивного расстройства увеличилась до 21,5%.

Легкие когнитивные расстройства имеют важное прогностическое значение, так как представляют собой переходное состояние между нормальным старением и деменцией с повышенным риском перехода в деменцию в ближайшие 3–5 лет. Так, по данным R.C. Petersen и соавт. [29], у лиц 65 лет и старше с легким когнитивным расстройством кумулятивная заболеваемость деменцией в течение двух лет составляет 14,9%. Аналогичный показатель для здоровых пожилых людей многократно меньше — 1–2%.

Кроме того, существуют данные, что каждый перенесенный в позднем возрасте депрессивный эпизод, особенно тяжелой депрессии, увеличивает риск прогрессирования мягких когнитивных нарушений с переходом в деменцию в 4 раза, а количество предшествующих депрессивных фаз увеличивает вероятность такой динамики [30]. В нашем исследовании из общей группы наблюдения исход в деменцию отмечался у 5,9% больных (т.е. в 33,3% случаев мягкое когнитивное снижение к 3-му году наблюдения перешло в стадию деменции).

Преимущества и ограничения данного этапа исследования будут представлены во второй публикации, посвященной анализу вклада нейровоспаления в патогенез депрессий позднего возраста и их прогноз.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Kessler R, Bromet E. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu. Rev. Public. Health.* 2013;4(1):119–138. doi: [10.1146/annurev-publhealth-031912-114409](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409)
2. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: A review. *JAMA.* 2017;20:2114–2122. doi: [10.1001/jama.2017.57062](https://doi.org/10.1001/jama.2017.57062)
3. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry.* 2019;9:188–204. doi: [10.1038/s41398-019-0514-6](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6)

4. Protsenko E, Yang R, Nier B, Reus V, Hammamieh R, Rampersaud R, Wu G, Hough CM, Epel E, Prather AA, Jett M, Gautam A, Mellon SH, Wolkowitz OM. "Grim Age", an epigenetic predictor of mortality, is accelerated in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):193. doi: [10.1038/s41398-021-01302-0](https://doi.org/10.1038/s41398-021-01302-0)
5. Nelson JC. Management of Late-Life Depression. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:389–413. doi: [10.1007/164_2018_170](https://doi.org/10.1007/164_2018_170)
6. Green RC, Cupples LA, Kurz A. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: the MIRAGE study. *Arch Neurol*. 2003;60:753–759. doi: [10.1001/archneur.60.5.753](https://doi.org/10.1001/archneur.60.5.753)
7. Modrego PJ, Fernandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 2004;61:1290–1293.
8. Riddle M, Potter GG, McQuoid DR, Steffens DC, Beyer JL, Taylor WD. Longitudinal Cognitive Outcomes of Clinical Phenotypes of Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(10):1123–1134. doi: [10.1016/j.jagp.2017.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.03.016)
9. Husain-Krautter S, Ellison JM. Late Life Depression: The Essentials and the Essential Distinctions. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2021;19(3):282–293. doi: [10.1176/appi.focus.20210006](https://doi.org/10.1176/appi.focus.20210006)
10. Post F. The management and nature of depressive illnesses in late life: a follow-through study. *Br J Psychiatry*. 1972;121(563):393–404. doi: [10.1192/bjp.121.4.393](https://doi.org/10.1192/bjp.121.4.393)
11. Baldwin RC, Gallagley A, Gourlay M, Jackson A, Burns A. Prognosis of late life depression: a three-year cohort study of outcome and potential predictors. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(1):57–63. doi: [10.1002/gps.1424](https://doi.org/10.1002/gps.1424)
12. Hybels CF, Blazer DG, Steffens DC. Predictors of partial remission in older patients treated for major depression: the role of comorbid dysthymia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(8):713–721. doi: [10.1176/appi.ajgp.13.8.713](https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.8.713)
13. Beekman ATF, Geerlings SW, Deeg DJH, Smit JH, Schoevers RS, Beurs E, Braam AW, Penninx JH, Tilburg W. The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(7):605–611. doi: [10.1001/archpsyc.59.7.605](https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.7.605)
14. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Андросова ЛВ, Симонов АН, Ключник ТП. Некоторые факторы воспаления и иммунофенотипы при депрессиях у пожилых больных. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(2):53–58. doi: [10.17116/jnevro202012002153](https://doi.org/10.17116/jnevro202012002153)
Safarova TP, Yakovleva OB, Androsova LV, Simonov AN, Klyushnik TP. Some factors of inflammation and immunophenotypes in depression in elderly patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(2):53–58. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202012002153](https://doi.org/10.17116/jnevro202012002153)
15. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(9):851. doi: [10.1001/archpsyc.1991.01810330075011](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011)
16. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas*. 2014;79(2):184–190. doi: [10.1016/j.maturitas.2014.05.009](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.009)
17. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202(5):329–335. doi: [10.1192/bjp.bp.112.118307](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.118307)
18. Kiessens DN, Alexopoulos GS. The prognostic significance of subsyndromal symptoms emerging after remission of late-life depression. *Psychol Med*. 2013;43(2):341–350. doi: [10.1017/S0033291712000967](https://doi.org/10.1017/S0033291712000967)
19. Deng Y, McQuoid DR, Potter GG, Steffens DC, Albert KA, Riddle M, Beyer JL, Taylor WD. Predictors of recurrence in remitted late-life depression. *Depress Anxiety*. 2018;35(7):658–667. doi: [10.1002/da.22772](https://doi.org/10.1002/da.22772)
20. Mueller TI, Kohn R, Leventhal N, Leon AC, Solomon D, Coryell W, Endicott J, Alexopoulos GS, Keller MB. The course of depression in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(1):22–29.
21. Mulsant BH, Houck PR, Gildengers AG, Andreescu C, Dew MA, Pollock BG, Miller MD, Stack JA, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(2):113–120.
22. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1130–1138.
23. Tew JD Jr, Mulsant BH, Houck PR, Lenze EJ, Whyte EM, Miller MD, Stack JA, Bensasi S, Reynolds CF 3rd. Impact of prior treatment exposure on response to antidepressant treatment in late life. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(11):957–965.
24. Jeurig HW, Stek ML, Huisman M, Oude Voshaar RC, Naarding P, Collard RM, van der Mast RC, Kok RM, Beekman ATF, Comijs HC. A Six-Year Prospective Study of the Prognosis and Predictors in Patients with Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018;26(9):985–997. doi: [0.1016/j.jagp.2018.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.05.005)
25. Сафонова НЮ, Семенова НВ. Проблема взаимосвязи депрессии и деменции в контексте влияния на показатели смертности. *Психиатрия*. 2021;19(4):100–108. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-4-100-108](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-100-108)
Safonova NYu, Semenova NV. The relationship between depression and dementia in the context of the impact on mortality rates. *Psychiatry (Moscow)*

- (*Psikhiatriya*). 2021;19(4):100–108. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-4-100-108](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-100-108)
26. Яковлева ОБ, Федоров ВВ, Ряховский ВВ. Исходы депрессий в позднем возрасте. *Психиатрия*. 2011;02(50):5–12.
Yakovleva OB, Fedorov VV, Ryakhovskiy VV. Outcomes of depression at a later age. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2011;02(50):5–12. (In Russ.).
27. Корнилов ВВ. Роль патологической реакции горя в развитии деменции позднего возраста. *Психиатрия*. 2018;1(77):5–15. doi: [10.30629/2618-6667-2018-77-5-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-77-5-15)
Kornilov VV. The role of the pathological reaction of grief in the development of late-stage dementia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2018;1(77):5–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2018-77-5-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-77-5-15)
28. Cai W, Mueller C, Shetty H, Perera G, Stewart R. Predictors of mortality in people with late-life depression: A retrospective cohort study. *J Affect Disord*. 2020;266:695–701. doi: [10.1016/j.jad.2020.01.021](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.021)
29. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TS, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126–135. doi: [10.1212/WNL.0000000000004826](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826)
30. Leonard BE. Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res*. 2007;32(10):1749–1756. doi: [10.1007/s11064-007-9385-y](https://doi.org/10.1007/s11064-007-9385-y)

Сведения об авторе

Татьяна Петровна Сафарова, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>
saftatiana@mail.ru

Information about the author

Tatiana P. Safarova, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>
saftatiana@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
There is no conflict of interests.

Дата поступления 24.01.2022
Received 24.01.2022

Дата рецензии 11.05.2022
Revised 11.05.2022

Дата принятия 24.05.2022
Accepted for publication 24.05.2022

Маркеры системного воспаления в оценке эффективности нейрокогнитивной реабилитации у пожилых пациентов с мягким когнитивным снижением

Марат Витальевич Курмышев¹, Светлана Александровна Зозуля², Наталья Вячеславовна Захарова¹, Александра Николаевна Бархатова², Ирина Юрьевна Никифорова², Татьяна Павловна Ключник²

¹ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», Москва, Россия

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Светлана Александровна Зозуля, s.ermakova@mail.ru

Резюме

Обоснование: результаты предыдущих исследований свидетельствуют о том, что уровень активации воспалительных реакций на периферии коррелирует с тяжестью когнитивных расстройств у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и может служить индикатором активности текущего патологического процесса в мозге. Предполагается возможность влияния эпигенетических факторов на регуляцию (нейро)воспаления и восстановление когнитивных функций у пациентов позднего возраста, что открывает широкий спектр терапевтических стратегий для лечения возраст-ассоциированных заболеваний с когнитивным снижением. **Цель** — оценка возможного влияния комплексной программы нейрокогнитивной реабилитации на когнитивное функционирование и иммунологические показатели крови пациентов пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения (МКС). **Пациенты и методы:** 507 участников реабилитационной программы «Клиники памяти» с признаками МКС (F06.7, F06.78 по МКБ-10) обследованы до начала нейрокогнитивного тренинга и после его окончания (через 6 нед.). Часть пациентов (11,6%) наблюдалась клинически спустя год после включения в программу. Оценка когнитивного статуса проводилась с использованием модифицированной шкалы ишемии Хачински, краткой шкалы оценки психического состояния, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций и теста рисования часов. В крови пациентов определяли энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональную активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и уровень антител к S-100B и основному белку миелина (ОБМ). В качестве контроля использовали показатели здоровых доноров. **Результаты:** иммунологическое обследование пациентов до начала реабилитационной программы выявило повышение активности ЛЭ и α_1 -ПИ в общей группе по сравнению с контролем ($p < 0,001$ и $p < 0,05$). С помощью разработанной ранее регрессионной модели выявления группы высокого риска развития болезни Альцгеймера (БА) среди пациентов с МКС все обследованные были разделены на две группы (cut-off value $p = 0,65$). 1-я группа (с низким риском БА; $n = 330$) характеризовалась повышением активности ЛЭ и α_1 -ПИ ($p < 0,001$), 2-я группа (с высоким риском БА; $n = 177$) отличалась снижением активности ЛЭ ($p < 0,001$) на фоне высокой активности α_1 -ПИ ($p < 0,001$). После когнитивного тренинга в каждой группе выделены разнонаправленные варианты динамики иммунологических показателей, ассоциированные с тяжестью когнитивных нарушений пациентов по психометрическим шкалам. Для большинства обследованных (61,3%) проведенный тренинг оказался эффективным, что подтверждалось положительной динамикой психометрических показателей и относительной нормализацией воспалительных маркеров крови ($p < 0,05$). Наибольший эффект реабилитационной программы был характерен для пациентов, не входящих в группу высокого риска развития БА ($p < 0,001$). Катамнестическое обследование выявило стабилизацию когнитивного функционирования у 93,2% обследованных, большинство из которых составили пациенты с исходно низким риском развития заболевания ($p < 0,01$). **Заключение:** нейрокогнитивная реабилитация пациентов с МКС, проведенная в условиях «Клиники памяти», может рассматриваться в качестве социального эпигенетического фактора, модулирующего текущий патологический процесс у пациентов с когнитивными нарушениями, что косвенно подтверждается результатами определения иммунологических маркеров.

Ключевые слова: мягкое когнитивное снижение, болезнь Альцгеймера, регрессионная модель, воспаление, нейтрофилы

Для цитирования: Курмышев М.В., Зозуля С.А., Захарова Н.В., Бархатова А.Н., Никифорова И.Ю., Ключник Т.П. Маркеры системного воспаления в оценке эффективности нейрокогнитивной реабилитации у пожилых пациентов с мягким когнитивным снижением. *Психиатрия*. 2022;20(3):47–56. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56>

RESEARCH

UDC 616.89-02-085:616.894-053.8:616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56>

Markers of Systemic Inflammation in Assessing the Effectiveness of Neurocognitive Rehabilitation in Aged Patients with Mild Cognitive Impairment

Marat V. Kurmyshev¹, Svetlana A. Zozulya², Natalya V. Zakharova¹, Alexandra N. Barkhatova², Irina Yu. Nikiforova², Tatyana P. Klyushnik²

¹ "N.A. Alexeev psychiatric hospital #1, Moscow Healthcare Department", Moscow, Russia

² FSBSI "Mental Health Research Centre" Moscow, Russia

Corresponding author: Svetlana A. Zozulya, s.ermakova@mail.ru

Summary

Background: the results of previous studies suggest that the level of activation of inflammatory responses in the periphery correlates with the severity of cognitive impairment in patients with neurodegenerative diseases and can serve as an indicator of the activity of the current pathological process in the brain. Epigenetic factors are suggested to influence the regulation of (neuro)inflammation and cognitive recovery in elderly patients, which opens up a wide spectrum of therapeutic strategies for the treatment of age-associated diseases. **Objective:** to evaluate the possible effects of a comprehensive neurocognitive rehabilitation program on cognitive functioning and blood immunological parameters of elderly patients with mild cognitive impairment (MCI). **Patients and methods:** 507 participants of the "Memory Clinic" rehabilitation program with signs of MCI (F06.7, F06.78 according to ICD-10) were examined before the start of neurocognitive training and after its completion (after six weeks). Some patients (11.6%) were observed clinically one year after their inclusion in the program. Cognitive status was assessed using the Modified Hachinski Ischemic Scale, the Mini-Mental State Examination, the Montreal Cognitive Assessment, and the Clock Drawing Test. Enzymatic activity of leukocyte elastase (LE), functional activity of α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI), and levels of antibodies to S-100B and myelin basic protein were determined in patients' blood. The parameters of healthy donors were used as controls. **Results:** immunological examination of patients before the rehabilitation program revealed increased LE and α_1 -PI activity in the overall group compared to controls ($p < 0.001$ and $p < 0.05$). Using a previously developed regression model to identify a high-risk group for Alzheimer's disease (AD) among patients with MCI, all subjects were divided into two groups (cut-off value $p = 0.65$). Group 1 (low-risk of AD, $n = 330$) was characterized by increased LE activity and α_1 -PI ($p < 0.001$), Group 2 (high-risk of AD, $n = 177$) was distinguished by decreased LE activity ($p < 0.001$) accompanied by high α_1 -PI activity ($p < 0.001$). After neurocognitive training, differently directed variants of the dynamics of immunological parameters associated with the severity of patients' cognitive impairment on psychometric scales were identified in each group. For the most of the examined patients (61.3%) the training program turned out to be effective, which was confirmed by the positive dynamics of the psychometric scores and relative normalization of the blood inflammatory markers ($p < 0.05$). The highest effect of the rehabilitation program was typical for patients not included in the high-risk group for AD ($p < 0.001$). Follow-up examination revealed stabilization of cognitive functioning in 93.2% of those examined, most of whom were patients with an initially low risk of developing the disease ($p < 0.01$). **Conclusion:** neurocognitive rehabilitation of patients with MCI carried out in the "Memory Clinic" conditions can be considered as a social epigenetic factor modulating the current pathological process in patients with cognitive disorders, which is confirmed by objective immunological markers.

Keywords: mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, regression model, inflammation, neutrophils

For citation: Kurmyshev M.V., Zozulya S.A., Zakharova N.V., Barkhatova A.N., Nikiforova I.Yu., Klyushnik T.P. Markers of Systemic Inflammation in Assessing the Effectiveness of Neurocognitive Rehabilitation in Aged Patients with Mild Cognitive Impairment. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):47–56. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56>

ВВЕДЕНИЕ

Представления о нередком прогрессировании возраст-ассоциированных когнитивных нарушений от мягкого когнитивного снижения (МКС) до деменции на сегодняшний день подлежат пересмотру в силу некоторых свидетельств о возможности относительной компенсации сниженных и/или утраченных функций. Установлена гетерогенность исходов МКС — с благоприятной и неблагоприятной траекторией уровня когнитивного функционирования [1–3].

По современным представлениям (нейро)воспаление является важным механизмом патогенеза возраст-ассоциированных заболеваний, затрагивающих мозговые структуры и проявляющихся когнитивными нарушениями [4–6]. При болезни Альцгеймера (БА) нейровоспаление

рассматривается в качестве одного из патогенетических путей образования бляшек β -амилоида (А β) и нейрофибриллярных клубков. Известно, что основным эффектором нейровоспаления является микроглия [7, 8]. Активация воспалительных реакций в тканях мозга в ответ на различные стимулы (инфекционного генеза, молекулы, образующиеся вследствие повреждения, стресс и др.) способствует нейродегенеративным изменениям и ассоциирована с развитием когнитивных нарушений [9, 10].

Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о связи системного воспаления со снижением когнитивных функций при БА. Развитие воспалительных реакций на периферии сопровождается повышением уровня цитокинов, острофазных белков, протеаз и других молекул, что может приводить к высвобождению цитотоксических медиаторов

воспаления в мозге, усугублению нейродегенерации и прогрессированию развития заболевания [11, 12]. Нейроиммунные взаимосвязи осуществляются через клеточно-опосредованные взаимодействия (в частности, посредством сигнальных молекул цитокинов), что, в свою очередь, также может приводить к активации микроглии и развитию нейровоспаления [13]. Таким образом, уровень активации воспалительных реакций на периферии может рассматриваться в качестве показателя, отражающего уровень воспаления в мозге.

Исследованиями, ранее проведенными в лаборатории нейроиммунологии НЦПЗ, было показано, что в качестве таких объективных воспалительных маркеров выступают активность протеазы нейтрофилов лейкоцитарной эластазы и α -протеиназного ингибитора, а также уровень антител к нейроантигенам. Уровень активации иммунной системы, определяемый с помощью этих показателей, коррелирует с тяжестью когнитивных расстройств у пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями и может служить индикатором активности текущего патологического процесса в мозге на разных этапах развития болезни [14, 15].

По последним данным, предполагается возможность влияния различных эпигенетических факторов на регуляцию нейровоспаления у пациентов позднего возраста [16]. Нейропротекторная роль эпигенетических модификаций (некодирующая РНК, метилирование ДНК/РНК и ацетилирование гистонов) заключается в активации и фенотипической трансформации глиальных клеток, а также модулировании периферического воспаления, что открывает широкий спектр возможных терапевтических стратегий для лечения возраст-ассоциированных заболеваний [17, 18]. Представляет интерес изучение возможного влияния современных нейрореабилитационных технологий как социального эпигенетического фактора на регуляцию (нейро) воспаления и восстановление когнитивных функций у пациентов позднего возраста.

Цель исследования состояла в оценке возможного влияния комплексной программы нейрокогнитивной реабилитации на когнитивное функционирование и иммунологические показатели крови пациентов пожилого возраста с синдромом МКС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинко-иммунологическое исследование были включены 507 участников комплексной реабилитационной программы «Клиники памяти»¹ с признаками мягкого когнитивного снижения (рубрики F06.7, F06.78 по МКБ-10), обследованные в период с 2018 по 2020 гг. Выборка включала 443 женщины (средний возраст $73 \pm 5,78$ года), 64 мужчины (средний возраст $79 \pm 5,41$ года).

Критерии включения: соответствие степени выраженности когнитивных дисфункций современным

характеристикам МКС. Они включают: 1) наличие жалоб на когнитивные проблемы; 2) выявление когнитивных нарушений при психометрическом тестировании; 3) сохранность адаптации в повседневной жизни и 4) несоответствие критериям диагностики деменции [19]².

Критерии не включения: соматические заболевания в стадии декомпенсации; злоупотребление алкоголем или ПАВ; психозы шизофренического спектра, депрессивные и тревожно-депрессивные расстройства (выше 10 баллов по шкале Гамильтона), требующие проведения активной психофармакотерапии; клинические или лабораторные признаки воспаления инфекционной и неинфекционной природы в течение 1 мес. до начала обследования, а также проявления аутоиммунной патологии.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 2013 г., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол №4 от 11.12.2020).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol #4 from 11.12.2020). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Дизайн исследования

Клинко-иммунологическое исследование пациентов проводилось в динамике: до начала реабилитационной программы и после окончания шестинедельного нейрокогнитивного тренинга. Часть пациентов была обследована клинко-катamnестическим методом через год после включения в программу.

Оценка когнитивного статуса проводилась двумя экспертами с сопоставлением результатов. Психометрический инструментарий включал модифицированную шкалу ишемии Хачински (Modified Hachinski Ischemic Scale, MHIS) [26], краткую шкалу оценки психического состояния MMSE (Mini-Mental State Examination), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций MoCA (Montreal Cognitive Assessment), тест рисования часов (Clock Drawing Test).

Методы иммунологического исследования

Забор крови проводился из кубитальной вены утром натощак в пробирки с КЗ ЭДТА, транспортировка в лабораторию осуществлялась в течение двух часов при соблюдении требований сохранности материала. Кровь центрифугировали при 750 g в течение 15 мин при -4°C и отбирали плазму, которая использовалась для анализа. Замороженные образцы хранились при температуре от -18°C до -24°C .

¹ Результаты реабилитационной программы, разработанной в ГБУЗ ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева под руководством проф. Г.П. Костюка, опубликованы в нескольких статьях ранее [20–24].

² В Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, 5-е издание, эта концепция MCI используется в диагностическом обозначении малых нейрокогнитивных расстройств [25]. Часто когнитивные проблемы, с которыми сталкиваются люди с MCI, негативно влияют на их жизнь, фон настроения, характер отношений с окружающими, соблюдение режима лечения и самостоятельность/независимость.

В плазме периферической крови обследуемых определяли энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) с помощью кинетических спектрофотометрических методов; уровень антител к нейроантигенам S-100B и основному белку миелина (ОБМ) с использованием варианта стандартного твердофазного ИФА [14].

В качестве контроля использовали показатели здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту пациентам.

Статистическая обработка проведена в программах IBM SPSS Statistics 26 и Statistica 7. Соответствие показателей нормальному распределению проводилось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Сравнение групп при нормальном распределении проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, а при распределении, отличном от нормального, — с использованием критерия Манна–Уитни. Для сравнения связанных совокупностей (анализ до/после) в случае нормального распределения использовали парный t-критерий Стьюдента, при его отсутствии — критерий Уилкоксона. Сопряженность показателей оценивали в многопольных таблицах методом χ^2 Пирсона.

Для дополнительной оценки значимости выявленных различий по клиническим шкалам рассчитывали стандартизованную разницу между двумя средними (стандартизованный эффект) $Es = (M2 - M1) / (SD1 + SD2) / 2$ [24].

Критический уровень значимости равен $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены результаты психометрической оценки исходного уровня когнитивного функционирования участников реабилитационной программы до начала нейрокогнитивного тренинга.

Проведенная до начала реабилитационной программы психометрическая оценка по шкале MHIS в соответствии с принятой классификацией [24] составила у большинства обследованных пациентов от 4 до 6 баллов (81,7%, 414 человек), что соответствовало наличию у них МКС смешанной (нейродегенеративной и сосудистой) этиологии. Результаты, лежащие в диапазоне от 7 до 11 баллов, были выявлены у 14% пациентов (71 человек) и свидетельствовали о преобладании когнитивных нарушений сосудистого генеза. Наименьшие показатели по шкале MHIS (от 0 до 3 баллов), отражающие наличие нейродегенеративных процессов, наблюдались у минимального количества пациентов (4,3%, 22 человека).

Психометрическая оценка по скрининговой мини-шкале когнитивных функций MMSE, составившая 25–27 баллов, свидетельствовала о преобладании

Таблица 1. Значения психометрических показателей у пациентов с мягким когнитивным снижением до начала реабилитации (M $\pm$ SD)

Table 1. Values of psychometric parameters in patients with mild cognitive impairment before the rehabilitation (M $\pm$ SD)

Шкала/Scale	Средний балл/ Average score
MHIS (Modified Hachinski Ischemic Scale)	5,4 $\pm$ 1,3
MMSE (Mini-Mental State Examination)	25,6 $\pm$ 1,4
MoCA (Montreal Cognitive Assessment)	21,4 $\pm$ 3,3
Clock Drawing Test (CDT)	6,0 $\pm$ 2,4

в исследуемой выборке додементных проявлений когнитивных дисфункций (93,5%, 474 человека). У остальных пациентов (6,5%, 33 человека) выявлена большая выраженность когнитивных изменений, характерная для деменции легкой степени (≤ 24 баллов). Сходные результаты были получены и в тесте рисования часов (95,7 и 4,3% соответственно).

Дальнейший психометрический анализ с использованием более чувствительной к выявлению когнитивных нарушений шкалы MoCA позволил выявить у 71,4% пациентов (362 человека) умеренную степень нарушений когнитивных функций (≤ 23 баллов). Остальные пациенты (28,6%, 145 человек) характеризовались относительно стабильным состоянием когнитивного функционирования (24–27 баллов). Более выраженный когнитивный дефицит по шкале MoCA наблюдался у пациентов старческого возраста (75–89 лет) по сравнению с пожилыми людьми (60–74 года) (75,0 $\pm$ 6,65 года и 70,98 $\pm$ 7,36 года, $p < 0,001$).

Сопоставление пациентов с разным уровнем когнитивных изменений по социодемографическим характеристикам не выявил различий по гендерному распределению и социально-профессиональному статусу.

Иммунологическое обследование, проведенное до начала реабилитационной программы, показало, что в общей группе пациентов наблюдалось значимое повышение активности воспалительных маркеров плазмы крови — ЛЭ и α_1 -ПИ — по сравнению с контролем ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Уровень антител к нейроантигенам S-100B и ОБМ находился в пределах диапазона контрольных значений ($p > 0,05$).

Детальный анализ исследуемой группы пациентов выявил наличие довольно существенного разброса по всем иммунологическим показателям как в сторону повышения, так и снижения значений по сравнению с контролем. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Для анализа выборки участников реабилитационной программы был применен исследовательский подход, основанный на разработанной ранее модели логистической регрессии для выявления группы высокого риска развития БА среди пациентов с МКС с помощью иммунологических показателей крови [27]. Эта модель обладает высокой диагностической значимостью (83,68%) и позволяет с определенной вероятностью

Таблица 2. Иммунологические показатели в крови пациентов с МКС до начала нейрокогнитивного тренинга (Me, IQR, Min, Max)**Table 2.** Immunological parameters in the blood of patients with MCI before the start of neurocognitive training (Me, IQR, Min, Max)

Показатель/Parameter	МКС/MCI (n = 507)	Контроль/Control (n = 150)	p
Активность ЛЭ, нмоль/мин × л/LE activity, nmol/min × ml	260,3 (241,9–276,8) Min = 148,6 Max = 328,3	214,4 (197,6–225,7) Min = 168,2 Max = 239,7	< 0,001
Активность α_1 -ПИ, ИЕ/мл/ α_1 -PI activity, IU/ml	42 (36,9–51,5) Min = 21,3 Max = 67,3	37,6 (33,3–41,0) Min = 31,2 Max = 45,6	< 0,05
Антитела к S-100B, е.о.п./Antibodies to S-100B, OD	0,77 (0,67–0,89) Min = 0,50 Max = 1,28	0,77 (0,62–0,91) Min = 0,55 Max = 0,94	0,83
Антитела к ОБМ, е.о.п./Antibodies to MBP, OD	0,72 (0,64–0,84) Min = 0,5 Max = 1,25	0,70 (0,60–0,82) Min = 0,52 Max = 0,93	0,79

Примечание: $p < 0,05$ — статистически значимые различия с контролем.

Note: $p < 0.05$ — statistically significant differences with control.

оценить риск развития БА у пациентов с МКС на доклинических этапах заболевания.

Было установлено, что такие пациенты отличаются иммунологическим профилем, характеризующимся выраженным снижением энзиматической активности протеазы нейтрофилов ЛЭ и повышением активности/уровня острофазных белков. Выявленные особенности коррелируют со степенью тяжести деменции что, предположительно, свидетельствует о наличии нейровоспаления у таких пациентов [28].

Известно, что нейтрофилы играют защитную роль при острых воспалительных заболеваниях, однако их длительная активация при хронических патологических процессах может способствовать повреждению тканей.

Выявляемая у пациентов с высоким риском БА низкая активность ЛЭ одновременно с повышением уровня других маркеров воспаления (α_1 -ПИ, ИЛ-6 и СРБ) может быть обусловлена либо функциональным истощением пула нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса, либо проникновением этих клеток в ткань мозга через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Данные литературы подтверждают роль нейтрофилов в нейровоспалении при БА; в частности, ряд авторов подчеркивают вовлеченность этих клеток в нарушение клиренса β -амилоида (А β) [29, 30].

Активация микроглии амилоидными бляшками приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, что вызывает увеличение общего количества периферических нейтрофилов и их гиперактивацию с усилением миграции в ЦНС [31]. Исследователями продемонстрировано более высокое количество нейтрофилов в кровеносных сосудах и паренхиме головного мозга пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [32]. Показано, что нейтрофилы крови мигрируют в паренхиму мозга, приобретают токсический фенотип и продуцируют нейротоксические молекулы, способствующие нарушению функций мозга [33]. Являясь важными компонентами патогенеза БА,

нейтрофилы высвобождают большое количество активных форм кислорода и протеолитических ферментов и увеличивают сосудистую проницаемость за счет нарушения плотных контактов [34, 35]. Показано также, что нейтрофилы могут выбрасывать внеклеточные ловушки, повреждая нейроны и усугубляя нейровоспалительные процессы [36].

Согласно полученной модели, оптимальным порогом отсека (optimal cut-off value) является величина $p = 0,65$, определяющая пациента в группу с высоким ($p \geq 0,65$) или низким ($p < 0,65$) риском развития БА.

В соответствии с этой моделью участники реабилитационной программы в «Клинике памяти» были разделены на две группы, характеризующиеся, как было отмечено выше, значительной неоднородностью по всем изучаемым клиническим и биологическим показателям.

Показано, что большинство обследованных пациентов (330 человек, 65,1%) попали в группу с низким риском развития БА (1-я группа), в то время как у 177 человек (34,9%) риск развития данного заболевания оказался высоким (2-я группа). Результаты сопоставления иммунологических показателей крови у пациентов с различным риском БА и контрольных значений приведены в табл. 3.

Сравнение выделенных групп пациентов с высоким и низким риском БА по психометрическим показателям не выявило значимых различий ни по одной из используемых шкал, что свидетельствовало о наличии у них сходных по тяжести когнитивных нарушений за исключением различий на уровне тенденции в тесте CDT (табл. 4).

Через шесть недель нейрокогнитивного тренинга по окончании реабилитационной программы выделенные группы пациентов сравнивали повторно с оценкой динамики психометрических и иммунологических показателей.

Клинико-психометрическое обследование выявило в обеих группах статистически значимое повышение среднего балла по всем шкалам оценки когнитивных функций ($p < 0,001$ для всех шкал). Для дополнительной оценки силы эффекта нейрокогнитивного тренинга по каждой из оценочных шкал был определен

Таблица 3. Воспалительные и аутоиммунные маркеры крови у пациентов с МКС с высоким и низким риском развития БА и в контроле (Me (IQR))**Table 3.** Inflammatory and autoimmune blood markers in patients with MCI with high-risk and low-risk of developing AD and in controls (Me (IQR))

Группы/Groups	Активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/ LE activity, nmol/ min × ml	Активность α_1 - ПИ, ИЕ/мл/ α_1 -PI activity, IU/ml	Антитела к S-100B, е.о.п./Antibodies to S-100B, OD	Антитела к ОБМ, е.о.п./Antibodies to MBP, OD
1-я группа — низкий риск БА/1 st group — low risk of AD (n = 330)	260,3 (241,9–276,8)** $p^{1-2} < 0,001$	42 (36,8–51,3)* $p^{1-2} < 0,001$	0,76 (0,66–0,89)	0,72 (0,64–0,84)
2-я группа — высокий риск БА/2 nd group — high risk of AD (n = 177)	207,4 (185,8–222,5)**	49,9 (45,9–54,6)**	0,79 (0,71–0,92)	0,74 (0,66–0,85)
Контроль/Control (n = 150)	214,4 (197,6–225,7)	37,6 (33,3–41,0)	0,77 (0,62–0,91)	0,70 (0,60–0,82)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ — статистически значимые различия с контролем.Note: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ — statistically significant differences with control.**Таблица 4.** Психометрическая оценка пациентов с МКС с высоким и низким риском развития БА до и после нейрокогнитивного тренинга (Me (IQR))**Table 4.** Psychometric assessment of patients with MCI with high and low risk of developing AD before and after neurocognitive training (Me (IQR))

Шкала/Scale	1-я группа/1 st group n = 330			2-я группа/2 nd group, n = 177		
	до начала реабилитации/ before rehabilitation	после реабилитации/after rehabilitation	p	до начала реабилитации/ before rehabilitation	после реабилитации/after rehabilitation	p
MHIS	5,4 ± 1,3	—	—	5,4 ± 1,4 $p^{1,2} = 0,48$	—	—
MMSE	25,6 ± 1,2	28,6 ± 1,8	< 0,001	25,8 ± 1,1 $p^{1,2} = 0,39$	28,8 ± 1,1 $p^{1,2} = 0,41$	< 0,001
MoCA	21,4 ± 3,3	24,6 ± 3,2	< 0,001	21,4 ± 3,2 $p^{1,2} = 0,97$	26,2 ± 2,8 $p^{1,2} < 0,001$	< 0,001
CDT	6,3 ± 2,3	7,8 ± 2,3	< 0,001	5,8 ± 2,4 $p^{1,2} = 0,08$	7,9 ± 2,3 $p^{1,2} = 0,65$	< 0,001

Примечание: $p < 0,001$ — статистически значимые различия.Note: $p < 0,001$ — statistically significant differences.

стандартизованный эффект (Es). Значения Es в 1-й группе пациентов составили 0,89; 1,13 и 0,74 для шкал MMSE, MoCA и теста CDT, во 2-й группе — 1,9; 1,16 и 0,8, что соответствовало выраженному положительному эффекту, т.е. было клинически значимо. Исходя из полученных значений Es, можно видеть, что по всем оценочным шкалам сила эффекта проведенного тренинга в отношении относительного восстановления когнитивных функций была выше в 1-й группе пациентов.

Таким образом, результаты свидетельствуют о значительном улучшении уровня когнитивного функционирования в обеих группах пациентов «Клиники памяти» после прохождения нейрокогнитивного тренинга с большим эффектом у обследованных с низким риском развития БА.

Вместе с тем, несмотря на существенное улучшение клинического состояния, при оценке динамики иммунологических показателей значимых изменений в группах пациентов с разным риском развития БА выявлено не было ($p > 0,05$), что было связано с разнонаправленными изменениями показателей в каждой группе и позволило выделить два варианта динамики иммунологических показателей.

1. *Относительная нормализация значений иммунологических показателей.* Для пациентов с исходно высоким риском БА была характерна особенность воспалительного ответа, связанная с низкой активностью ЛЭ и высокой активностью α_1 -ПИ ($p < 0,05$). Повышение активности этого фермента ($p < 0,05$), сопровождающееся снижением исходно высокой активности α_1 -ПИ ($p < 0,05$), рассматривалось в качестве положительной динамики иммунологических показателей. У пациентов с изначально низким риском развития БА положительная динамика была связана со значимым снижением активности обоих воспалительных маркеров ЛЭ и α_1 -ПИ ($p < 0,05$).

2. *Отсутствие значимых изменений иммунологических показателей или их отрицательная динамика.* Для пациентов с высоким риском развития БА отрицательная динамика характеризовалась дальнейшим снижением активности ЛЭ ($p < 0,05$) и нарастанием активности α_1 -ПИ ($p < 0,05$). У пациентов с низким риском БА отрицательная динамика показателей выражалась в дальнейшем нарастании активности как ЛЭ, так и α_1 -ПИ ($p < 0,05$).

Рассмотренные варианты динамики воспалительных маркеров характеризуют «движение» патологического процесса в мозге пациентов, т.е. отражают

Таблица 5. Динамика иммунологических показателей крови после проведения нейрокогнитивного тренинга у пациентов с высоким и низким риском развития БА (n , %)**Table 5.** Dynamics of blood immunological parameters after neurocognitive training in patients with high and low risk of developing AD (n , %)

Группы/Groups	Относительная нормализация показателей/Relative normalization of parameters ($n = 203$)	Отсутствие изменений или отрицательная динамика показателей/No changes or negative dynamics of parameters ($n = 304$)
1-я группа (низкий риск БА)/1 st group (low risk of AD) ($n = 330$)	154 (46,7%)	176 (53,3%)
2-я группа (высокий риск БА)/2 nd group (high risk of AD) ($n = 177$)	49 (27,6%)	128 (72,3%)

патогенетически обусловленный стереотип поэтапного развития заболевания, который, как было показано ранее, не всегда связан с клиническими проявлениями болезни.

Распределение пациентов с разным риском развития БА по динамике иммунологических показателей представлено в табл. 5.

Из представленных данных видно, что среди пациентов с низким риском развития БА нормализация иммунологических показателей наблюдалась в 46,7% случаев, а среди пациентов с высоким риском развития заболевания — лишь в 27,6%. Вместе с тем отсутствие каких-либо значимых изменений исследуемых показателей или их отрицательная динамика были выявлены у 72,3% пациентов с высоким риском БА и у 53,3% обследованных с низким риском ($\chi^2 = 17,29$, $p < 0,001$).

Поиск взаимосвязей между полученными иммунологическими профилями и тяжестью когнитивных нарушений, выявляемых у пациентов по окончании реабилитационной программы, выявил, что пациенты, имеющие как высокий, так и низкий риск развития БА, а также отсутствие выраженных изменений иммунологических показателей после прохождения нейрокогнитивного тренинга характеризуются более низким уровнем когнитивного функционирования по шкалам MMSE и MoCA по сравнению с пациентами, имеющими положительную динамику воспалительных маркеров ($p < 0,001$ и $p \leq 0,01$ соответственно). В группе с высоким риском БА значимые различия выявлены также в тесте рисования часов ($p = 0,042$).

59 пациентов из общей выборки (11,6%) были обследованы клинически спустя год после прохождения тренинга. Группа пациентов оказалась неоднородной в плане динамики когнитивных показателей: у 93,2% обследованных клиническое состояние оставалось стабильным (оценка по MMSE $26,88 \pm 1,2$ баллов), у остальных 6,8% пациентов отмечалось ухудшение когнитивных функций ($24,70 \pm 1,1$ балла, $p < 0,05$). Анализ показал, что наблюдаемая стабилизация когнитивного функционирования преимущественно характерна для пациентов с исходно низким риском развития БА (81,5%, $\chi^2 = 8,56$, $p < 0,01$). Выявленная закономерность свидетельствует о сохранности эффекта проведенного нейрокогнитивного тренинга в отношении когнитивных функций у большинства обследованных пациентов.

Таким образом, в результате настоящего исследования проведена оценка эффективности комплексной

реабилитационной программы у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и начальным уровнем деменции по иммунологическим показателям крови. Для большинства обследованных (61,3%; 311 человек) нейрокогнитивный тренинг оказался эффективным, что подтверждается клиническими и иммунологическими методами: положительной динамикой психометрических показателей и относительной нормализацией воспалительных маркеров, а также выявленными взаимосвязями изучаемых показателей с тяжестью нарушений когнитивного функционирования у пациентов с высоким и низким риском развития БА. Показано также, что проведенный тренинг наиболее эффективен для пациентов с МКС, не входивших в группу высокого риска развития этого заболевания, выделенную в соответствии с ранее разработанной нейроиммунологической моделью.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что нейрокогнитивная реабилитация пациентов с МКС, проведенная в условиях «Клиники памяти», может рассматриваться в качестве социального эпигенетического фактора, модулирующего текущий патологический процесс у пациентов с когнитивными нарушениями, что подтверждено объективными иммунологическими маркерами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Fedorova YB, Kalyn YaB, Selezneva ND, Samorodov AV, Myasoedov SN. Boksha IS. Prognosis of Progressive Cognitive Deficit in Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment Receiving Long-Term Treatment (3-year observations). *Neurosci Behav Physiol*. 2014;44:631–639. doi: [10.1007/s11055-014-9963-9](https://doi.org/10.1007/s11055-014-9963-9)
- Лобзин ВЮ. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;11:72–79. doi: [10.17116/jnevro201511511172-79](https://doi.org/10.17116/jnevro201511511172-79)
Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;11:72–79. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201511511172-79](https://doi.org/10.17116/jnevro201511511172-79)
- Abner EL, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Moga DC, Ighodaro ET, Jicha GA, Yu L, Dodge HH, Xiong C, Wolter RL, Schneider JA, Cairns NJ, Bennett DA, Nelson PT. Outcomes after diagnosis of mild cognitive

- impairment in a large autopsy series. *Ann Neurol.* 2017;81(4):549–559. doi: [10.1002/ana.24903](https://doi.org/10.1002/ana.24903)
4. Saleem M, Herrmann N, Swardfager W, Eisen R, Lanctôt KL. Inflammatory markers in mild cognitive impairment: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(3):669–679. doi: [10.3233/JAD-150042](https://doi.org/10.3233/JAD-150042)
 5. Cen S, Zhao K, Xia H, Xu Y. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's Disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics.* 2019;19(4):300–309. doi: [10.1111/psyg.12403](https://doi.org/10.1111/psyg.12403) Epub 2019 Feb 20. PMID: 30790387.
 6. Lutshumba J, Nikolajczyk BS, Bachstetter AD. Bysregulation of systemic immunity in aging and dementia. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:652111. doi: [10.3389/fncel.2021.652111](https://doi.org/10.3389/fncel.2021.652111)
 7. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY).* 2018;4:575–590. doi: [10.1016/j.trci.2018.06.014](https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014)
 8. Leffell MS, Lumsden L, Steiger WA. An analysis of T lymphocyte subpopulations in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(1):4–8. doi: [10.1111/j.1532-5415.1985.tb02851.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1985.tb02851.x)
 9. Abbott A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? *Nature.* 2020;587(7832):22–25. doi: [10.1038/d41586-020-03084-9](https://doi.org/10.1038/d41586-020-03084-9)
 10. Gate D, Saligrama N, Leventhal O, Yang AC, Unger MS, Middeldorp J, Chen K, Lehallier B, Channappa D, De Los Santos MB, McBride A, Pluvinage J, Elahi F, Tam GK, Kim Y, Greicius M, Wagner AD, Aigner L, Galasko DR, Davis MM, Wyss-Coray T. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Nature.* 2020;577(7790):399–404. doi: [10.1038/s41586-019-1895-7](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1895-7)
 11. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, Culliford D, Perry VH. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;8;73(10):768–774. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95)
 12. Пономарева ЕВ, Крынский СА, Гаврилова СИ. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа: клинко-иммунологические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2021;121(10вып.2):16–22. doi: [10.17116/jnevro202112110216](https://doi.org/10.17116/jnevro202112110216)
Ponomareva EV, Krinsky SA, Gavrilova SI. Prognosis of amnestic mild cognitive impairment: clinical and immunological correlations. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(10вып2):16–22. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112110216](https://doi.org/10.17116/jnevro202112110216)
 13. Bettcher B, Tansey MG, Dorothée G, Heneka MT. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease — a research prospectus. *Nature Reviews Neurology.* 2021;17:689–701. doi: [10.1038/s41582-021-00549-x](https://doi.org/10.1038/s41582-021-00549-x)
 14. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Рассадина ГА, Лаврентьева НВ, Ключник ТП. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2013;113(2):49–53. Androsova LV, Mikhailova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Rassadina GA, Lavrent'eva NV, Klyushnik TP. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;113(2):49–53. (In Russ.).
 15. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Колыхалов ИВ, Зозуля СА, Дупин АМ. Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017;117(7):74–79. doi: [10.17116/jnevro20171177174-79](https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79)
Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM, Kolykhalov IV, Zozulya SA, Dupin AM. Systemic inflammatory markers in age-associated cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(7):74–79. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171177174-79](https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79)
 16. Rasheed M, Liang J, Wang C, Deng Y, Chen Z. Epigenetic Regulation of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4956. doi: [10.3390/ijms22094956](https://doi.org/10.3390/ijms22094956)
 17. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition *Inflamm Res.* 2021;70:29–49. doi: [10.1007/s00011-020-01425-y](https://doi.org/10.1007/s00011-020-01425-y)
 18. Garden GA. Epigenetics and the modulation of neuroinflammation. *Neurotherapeutics.* 2013;10(4):782–788. doi: [10.1007/s13311-013-0207-4](https://doi.org/10.1007/s13311-013-0207-4)
 19. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270–279. doi: [10.1016/j.jalz.2011.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008)
 20. Костюк ГП, Курмышев МВ, Савилов ВБ, Пак МВ, Ефремова ДН, Бурюгина ЛА. Восстановление когнитивных функций у лиц пожилого возраста в условиях специализированного медико-реабилитационного подразделения «Клиника памяти». *Социальная и клиническая психиатрия.* 2017;27(4):25–31. eLIBRARY ID: 30754310
Kostyuk GP, Kourmyshev MV, Savilov VB, Efremova DN, Pak MV, Burigina LA. Recovery of cognitive function in elderly persons in a special medico-rehabilitation unit "The Memory Clinic". *Social and Clinical Psychiatry.* 2017;27(4):25–31. (In Russ.). eLIBRARY ID: 30754310
 21. Бурюгина ЛА, Гаврилова СИ, Костюк ГП, Пак МВ, Курмышев МВ, Савилов ВБ, Стародубцев СВ, Юрченко ИЭ. Психосоциальная терапия и нейрокогнитивная

- реабилитация пациентов пожилого возраста с когнитивными расстройствами. Структурно-функциональная модель реабилитационной программы «Клиника памяти» / под ред. ГП Костюка. М.: ООО «Издательский дом КДУ», 2019. eLIBRARY ID: 41581254. doi: [10.31453/kdu.ru.91304.0067](https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0067)
- Burygina LA, Gavrilova SI, Kostyuk GP, Pak MV, Kurmyshev MV, Savilov VB, Starodubtsev SV, Yurchenko IE. Psychosocial therapy and neurocognitive rehabilitation of elderly patients with cognitive disorders. Structural and functional model of the rehabilitation program “Memory Clinic” / pod red. GP Kostyuka. M.: Izdatel'skij dom KDU, 2019. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41581254. doi: [10.31453/kdu.ru.91304.0067](https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0067)
22. Курмышев МВ, Савилов ВБ, Масыкин АВ, Костюк ГП. Клиника памяти — инновационная модель реабилитации когнитивных функций у людей пожилого возраста с мягким когнитивным снижением в условиях отделения дневного пребывания. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(2):50–54. eLIBRARY ID: 35421390
 - Kurmyshev MV, Savilov VB, Masyakin AV, Kostyuk GP. Memory clinic as a model of rehabilitation of cognitive functions among the elderly with mild cognitive decline in conditions of day-care unit. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(2):50–54. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35421390
 23. Курмышев МВ, Захарова НВ, Бравве ЛВ. Нейропсихиатрические симптомы у пациентов с мягким когнитивным снижением. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(5):68–74. doi: [10.17116/jnevro202112105168](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105168)
 - Kurmyshev MV, Zakharova NV, Bravve LV. Neuropsychiatric symptoms in patients with mild cognitive impairment. 2021;121(5):68–74. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):68–74. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112105168](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105168)
 24. Савилов ВБ, Пак МВ, Буркина ЛА, Курмышев МВ, Коровин ЕВ. Комплексная программа нейрокогнитивной реабилитации для пожилых пациентов, страдающих синдромом мягкого когнитивного снижения, в условиях медико-реабилитационного отделения «Клиника памяти». *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(спецвыпуск):699–703. doi: [10.32687/0869-866X-2019-27-si1-699-703](https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-si1-699-703)
 - Savilov VB, Pak MV, Burygina LA, Kurmyshev MV, Korovin YeV. Complex program of neurocognitive rehabilitation for elderly patients suffering from mild cognitive impairment syndrome in Medical Rehabilitation Department “Memory Clinic”. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny*. 2019;27(Special Issue):699–703. (In Russ.). doi: [10.32687/0869-866X-2019-27-si1-699-703](https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-si1-699-703)
 25. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Association. 2013. American Psychiatric Pub. DSM-5. 5th ed.
 26. Hachinski VC, Iliff LD, Phil M, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RWR, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975;32:632–637.
 27. Симонов АН, Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ. Количественная оценка связи воспалительных маркеров с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(5):58–63. doi: [10.17116/jnevro20181185158](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185158)
 - Simonov AN, Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM. Quantification of the relationship between inflammatory markers and Alzheimer's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(5):58–63. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20181185158](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185158)
 28. Симонов АН, Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ. Использование кластерного анализа и логистической регрессии для оценки риска болезни Альцгеймера у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(12):40–43. doi: [10.17116/jnevro201811812140](https://doi.org/10.17116/jnevro201811812140)
 - Simonov AN, Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM. The use of cluster analysis and logistic regression for assessing the risk of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment, amnesic type. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12):40–43. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201811812140](https://doi.org/10.17116/jnevro201811812140)
 29. Stock AJ, Kasus-Jacobi A, Pereira HA. The role of neutrophil granule proteins in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2018;15:240. doi: [10.1186/s12974-018-1284-4](https://doi.org/10.1186/s12974-018-1284-4)
 30. Sayed A, Bahbah EI, Kamel S, Elfil M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease: Current understanding and potential applications. *J Neuroimmunol*. 2020;349:577398. doi: [10.1016/j.jneuroim.2020.577398](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577398)
 31. Dong Y, Lagarde J, Xicota L, Corne H, Chantran Y, Chaigneau T, Crestani B, Bottlaender M, Potier M-C, Aucouturier P, Dorothée G, Sarazin M, Elblm C. Neutrophil hyperactivation correlates with Alzheimer's disease progression. *Ann Neurol*. 2018;83:387–405. doi: [10.1002/ana.25159](https://doi.org/10.1002/ana.25159)
 32. Zenaro E, Pietronigro E, Della Bianca V, Piacentino G, Marongiu L, Budui S, Turano E, Rossi B, Angiari S, Dusi S, Montresor A, Carlucci T, Nani S, Tosadori G, Calciano L, Catalucci D, Berton G, Bonetti B, Constantin G. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nature Medicine*. 2015;21:880–886. doi: [10.1038/nm.3913](https://doi.org/10.1038/nm.3913)
 33. Rossi B, Constantin G, Zenaro E. The emerging role of neutrophils in neurodegeneration. *Immunobiology*. 2020;225(1):151865. doi: [10.1016/j.imbio.2019.10.014](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.10.014)
 34. Smyth LCD, Murray HC, Hill M, van Leeuwen E, Highet B, Magon NJ, Osanlouy M, Mathiesen SN, Mockett B,

Singh-Bains MK, Morris VK, Clarkson AN, Curtis MA, Abraham WC, Hughes SM, Faull RLM, Kettle AJ, Dragunow M, Hampton MB. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10:38. doi: [10.1186/s40478-022-01347-2](https://doi.org/10.1186/s40478-022-01347-2)

35. Pun PB, Lu J, Mochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction. *Free Radic Res.* 2009;43(4):348–364. doi: [10.1080/10715760902751902](https://doi.org/10.1080/10715760902751902)
36. Pietronigro EC, Della Bianca V, Zenaro E, Constantini G. NETosis in Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* 2017;8:211. doi: [10.3389/fimmu.2017.00211](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00211)

Сведения об авторах

Марат Витальевич Курмышев, кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>

5086773@mail.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

Наталья Вячеславовна Захарова, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории, Научно-клинический исследовательский центр нейropsychиатрии, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>

nataliza80@gmail.com

Александра Николаевна Бархатова, профессор, доктор медицинских наук, заведующая отделом по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3805-332X>

abarkhatova@yandex.ru

Ирина Юрьевна Никифорова, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3486-7126>

inikiforova.art@gmail.com

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

Information about the authors

Marat V. Kurmyshev, Cand. of Sci. (Med.), N.A. Alexeev Psychiatric Hospital #1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>

5086773@mail.ru

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

s.ermakova@mail.ru

Natalya V. Zakharova, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Scientific and Clinical Research Center of Neuropsychiatry; N.A. Alexeev Psychiatric Hospital #1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>

nataliza80@gmail.com

Alexandra N. Barkhatova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department for the Study of Endogenous Mental Disorders and Affective States, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3805-332X>

abarkhatova@yandex.ru

Irina Yu. Nikiforova, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3486-7126>

inikiforova.art@gmail.com

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 22.05.2022
Received 22.05.2022

Дата рецензии 23.05.2022
Revised 23.05.2022

Дата принятия 24.05.2022
Accepted for publication 24.05.2022

Применение искусственной нейронной сети для предсказания у детей в возрасте до 1 года последующей задержки развития речи: предварительные результаты

Кирилл Федорович Васильченко¹, Алена Владимировна Леонова², Григорий Михайлович Усов¹, Татьяна Викторовна Раева²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия
²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

Автор для корреспонденции: Кирилл Федорович Васильченко, kirill.f.vasilchenko@gmail.com

Аннотация

Обоснование: задержка речевого развития характеризуется качественным и количественным недоразвитием словарного запаса и несформированностью экспрессивной речи. Данное нарушение относится к наиболее легким речевым патологиям, однако при этом существует высокая вероятность наличия сопутствующей психической патологии и возникновения проблем адаптации в школьном возрасте. В этиологии задержки речевого развития установлена ее многофакторная природа. Таким образом, существует необходимость разработки инструмента, прогнозирующего формирование задержки речевого развития у детей для своевременного проведения профилактических мероприятий. **Цель исследования:** разработать с применением алгоритмов искусственного интеллекта инструмент прогнозирования у детей до 1 года последующей задержки речевого развития. **Пациенты и методы:** были обследованы 196 детей. Средний возраст составил 26,9 мес. ($SD \pm 5,5$ мес.). Выборка была разделена на две группы: в первую вошли пациенты с задержкой речевого развития ($n = 98$), во вторую — дети с нормальным речевым развитием ($n = 98$). Речевой статус оценивался с помощью опросника по определению речевого развития ребенка в возрасте от 18 до 36 мес. (Language Development Survey). В оценке факторов риска возникновения задержки речевого развития была использована «Анамнестическая карта ребенка». Для создания нейронной сети, предсказывающей у детей до 1 года задержку развития речи в дальнейшем, была разработана и обучена модель с помощью библиотеки Keras для языка программирования Python 3.0. **Результаты:** анализ эффективности работы нейронной сети показал высокий результат — 89% случаев во время обучения модели были определены верно. При этом чувствительность модели на проверочной выборке составила 100%, специфичность — 90%. **Выводы:** разработанный способ может быть использован в создании инструмента прогноза задержки речевого развития у детей в перспективе до трех лет, что позволит осуществлять дифференцированные лечебно-профилактические мероприятия, способствующие гармоничному развитию ребенка.

Ключевые слова: задержка речевого развития, прогноз, искусственный интеллект, нейросеть, машинное обучение

Для цитирования: Васильченко К.Ф., Леонова А.В., Усов Г.М., Раева Т.В. Применение искусственной нейронной сети для предсказания у детей в возрасте до 1 года последующей задержки развития речи: предварительные результаты. *Психиатрия*. 2022;20(3):57–64. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-57-64>

RESEARCH

UDC 616.895.8 + 616-07

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-57-64>

Artificial Neural Network in Prediction of Language Delay in Children Under 1 Year: Preliminary Results

Kirill F. Vasilchenko¹, Alena V. Leonova², Grigory M. Usov¹, Tatyana V. Raeva²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author: Kirill F. Vasilchenko, kirill.f.vasilchenko@gmail.com

Summary

Background: the delay in language development is characterized by qualitative and quantitative underdevelopment of the vocabulary and the lack of formation of expressive speech. This violation belongs to the mildest speech pathologies, however, there is a high probability of the presence of concomitant mental pathology and the occurrence of adaptation problems at school age. In the etiology of delayed language development, its multifactorial nature has been established. Thus, there is a need to develop a tool that predicts the formation of a delay in speech development in children for the timely implementation of preventive measures. **Aim of the study:** to develop a tool for predicting speech development delay in children under one year old using artificial intelligence algorithms. **Patients and methods:** 196 children were examined. The mean age was 26.9 months ($SD \pm 5.5$ months). The sample was divided into two groups: the first included patients with delayed speech development ($n = 98$),

the second included children with normal speech development ($n = 98$). Speech status was assessed using a questionnaire to determine the speech development of a child aged 18 to 36 months (Language Development Survey). In assessing the risk factors for the occurrence of speech development delay, the "Anamnestic Card of the child" was used. To create a neural network that predicts speech delay in children under one year old, a model was developed and trained using the Keras library for the Python 3.0 programming language. **Results:** the analysis of the accuracy of the neural network showed a high result — 89% of the cases during the training of the model were identified correctly. At the same time, the sensitivity of the model on the test sample was 100%, and the specificity was 90%. **Conclusions:** the developed method can be used to create a tool for predicting speech development delay in children up to 3 years of age, which will allow for differentiated therapeutic and preventive measures that contribute to the harmonious development of the child.

Keywords: language delay, prediction, artificial intelligence, neural network, machine learning

For citation: Vasilchenko K.F., Leonova A.V., Usov G.M., Raeva T.V. Artificial Neural Network in Prediction of Language Delay in Children Under 1 Year: Preliminary Results. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):57–64. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-57-64>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения задержки речевого развития (ЗРР) определяется увеличивающимся в последнее время числом детей с данной патологией. Во всех теориях формирования речи в детском возрасте подчеркивается взаимодействие врожденных способностей и средовых факторов, которые способствуют реализации генетически запрограммированных задатков [1].

ЗРР характеризуется качественным и количественным недоразвитием словарного запаса, несформированностью экспрессивной речи, отсутствием у ребенка фразовой речи к двум годам и связной речи к трем годам [2]. При этом сам процесс развития речи принципиально не нарушен. Распространенность ЗРР в популяции составляет 6–7%, при этом частота данной патологии у мальчиков в 2–3 раза выше, чем у девочек [3]. Диагноз ЗРР применим в отношении детей в возрасте до трех лет и используется в практике разных специалистов — логопедов, педагогов, психологов, неврологов и психиатров [4]. Темповая задержка речевого развития относится к наиболее легким формам ЗРР, так как имеет тенденцию к компенсации в течение нескольких лет. Однако существует высокая вероятность наличия сопутствующей психической патологии [5, 6], а также проблем адаптации в школьном возрасте [7, 8].

В соответствии с биопсихосоциальной моделью развития психических расстройств в этиологии ЗРР можно выделить группы факторов риска, воздействие которых обуславливает наличие и тяжесть данной патологии [9–11]. Основными факторами риска ЗРР являются биологические [12, 13], поэтому при изучении позднего формирования речевой функции следует обращать внимание на наличие аналогичных нарушений у ближайших родственников [14, 15].

Большое значение в развитии ЗРР имеют негативные факторы, влияющие на процесс формирования нервной системы в период беременности и родов. Угроза прерывания беременности, повышенный тонус матки, отеки, вирусные инфекции как генитальной, так и экстрагенитальной локализации, возникающие в период гестации, отрицательно сказываются и на состоянии самой женщины, на состоянии ребенка [16]. Неинфекционные болезни оказывают значительно меньшее патологическое влияние на развитие плода [17].

По данным отечественного исследования, определяющими факторами риска развития ЗРР служат осложнения периода родов [18]. Слабая родовая деятельность, требующая применения лекарственных препаратов или выполнения экстренной операции кесарева сечения, малый вес при рождении или крупный плод массой более 4000 г, отсутствие самостоятельной дыхательной деятельности у новорожденного часто связаны с последующими нарушениями речевого развития [19, 20]. Ключевым звеном патогенеза в этих случаях является задержка созревания коры головного мозга вследствие острой гипоксии родового периода и родовой травмы [16].

Результаты исследований взаимосвязи особенностей психического развития детей и гестационного срока родоразрешения неоднозначны. С одной стороны, имеются данные о том, что моторные и психические навыки у детей, рожденных преждевременно, отстают от нормы только до 6-месячного возраста, приближаясь к нормальным показателям уже к 24 мес. [21]. В других исследованиях была продемонстрирована значительная роль недоношенности и малого веса при рождении в формировании не только речевой функции, но и нарушений внимания в возрасте от 18 до 36 мес. [22]. В связи с преждевременным рождением важные этапы формирования ЦНС, а именно межнейронная организация и миелинизация нервных волокон, происходят уже в постнатальный период, что увеличивает его длительность и вероятность дизонтогенетических нарушений [23, 24].

Все указанные выше факторы оказывают негативное влияние на формирование нервной системы в период беременности, родов и раннего послеродового периода и могут приводить к возникновению речевой патологии в будущем. При этом отдельные неблагоприятные воздействия нельзя рассматривать как самостоятельную причину возникновения речевых расстройств. Психосоциальные факторы не имеют ключевого значения в возникновении ЗРР, но они ассоциированы с ухудшением динамики или прогноза этого нарушения [25, 26].

В связи с тем, что воздействие основных неблагоприятных факторов на ребенка происходит в возрасте до одного года, т.е. до появления первых слов [27], для прогнозирования риска возникновения ЗРР

необходимо проводить анализ релевантных показателей на разных этапах развития ребенка: в пренатальном и перинатальном периоде, а также в младенческом возрасте. Таким образом, существует необходимость разработки инструмента для прогнозирования формирования ЗРП у детей для своевременного проведения профилактических мероприятий.

На сегодняшний день прогресс в цифровых технологиях, достижения в области разработок систем искусственного интеллекта и машинного обучения оказывают значительное влияние на развитие здравоохранения [28]. Одним из важных преимуществ машинного обучения является способность обнаруживать значимые связи между несколькими переменными или их группами, которые обычно не учитываются при использовании традиционных линейных моделей [29]. В исследовании А. Borovsky и соавт. был осуществлен поиск факторов, оказывающих наибольшее влияние на формирование речевой дезорганизации у детей от 18 мес. с помощью методов машинного обучения [30]. В работе Е. Valavanі и соавт. представлена модель, с точностью до 90% предсказывающая на основании МРТ-картины головного мозга младенцев нарушения развития речи у детей к двум годам [31].

Показательным примером высокоэффективных алгоритмов машинного обучения являются искусственные нейронные сети [32]. Работа таких нейросетей основана на принципах обработки информации в биологических системах. Каждая нейронная сеть состоит из относительно простых элементов, имитирующих работу нейронов головного мозга. На входе нейросеть принимает один или несколько сигналов, обрабатывает их, преобразуя с помощью математических функций, и отправляет результат в выходной слой [33]. Сети способны запоминать новую информацию, анализировать ее и представлять выводы на основании скрытых паттернов, обнаруженных в массиве данных [34]. Современные тренды таковы, что искусственные нейронные сети постепенно приходят на замену классическим методам машинного обучения [35]. Искусственные нейросети были взяты на вооружение исследователями для решения широкого спектра промышленных и медицинских задач, требующих значительно большей точности, чем может предоставить человеческий ресурс [36, 37]. Учитывая вышесказанное, актуальной является задача изучения прогностических возможностей искусственных нейронных сетей в отношении ЗРП на доречевом этапе развития ребенка с последующей разработкой инструмента, основанного на обученном алгоритме.

Цель исследования: разработать инструмент прогнозирования у детей до 1 года задержки речевого развития (ЗРП) с применением алгоритмов искусственного интеллекта.

Гипотеза исследования: искусственная нейронная сеть может предсказать развитие ЗРП у детей в возрасте до 1 года в перспективе до трех лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 196 детей. Их средний возраст составил 26,9 мес. ($SD \pm 5,5$). Все дети были осмотрены педиатром, неврологом и логопедом для исключения грубой органической патологии.

Соответствие принципам этики

Во всех случаях получено информированное согласие родителей на участие детей в обследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (протокол №4 от 15 декабря 2021 г.) и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА 1964 г., пересмотренными в 1975–2013 гг.

Ethic approval

The parents of all examined children signed the informed consent to the participation of children in a study. This study was approved by the Ethical Committee of Omsk State Medical University. His study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964, amended 1975–2013.

Выборка представлена двумя подгруппами. В основную подгруппу ($n = 98$) были включены дети, имеющие признаки ЗРП. Нарушение речи у детей из этой группы соответствовало «Расстройству экспрессивной речи» (F80.1) согласно диагностическим критериям МКБ-10. Речевой статус ребенка на момент обследования устанавливался с помощью опросника по определению речевого развития ребенка в возрасте от 18 до 36 мес. (Language Development Survey). В группу контроля ($n = 98$) вошли дети с нормативным развитием речи. Основным методом обследования был клинико-анамнестический, а инструментом сбора необходимых сведений являлась «Анамнестическая карта ребенка». Карта включала в себя вопросы, позволяющие оценить особенности внутриутробного периода развития, а также жизни ребенка до 1 года. Включение в обучающую базу данных только сведений, полученных при ретроспективной оценке развития ребенка с уже установленной ЗРП, позволило обучить нейронную сеть решать прогностическую задачу в перспективе до трех лет.

Выбор клинических и анамнестических факторов, включенных в модель, основан на результатах исследований, связывающих биологическое воздействие с формированием речевых функций. Анализировались такие показатели, как наследственная отягощенность речевой патологией, пол ребенка, возраст матери и отца, порядковый номер беременности и родов, метод родоразрешения, предлежание плода, осложнения беременности и родов, вес и рост ребенка при рождении, вид вскармливания, особенности психомоторного развития в младенческом возрасте, перенесенные заболевания в возрасте до 1 года. Ряд вопросов анкеты предполагали возможность указания нескольких вариантов ответа. В связи с этим для адаптации полученной базы данных для обучения нейросети такие варианты ответа

были преобразованы в отдельные переменные — наличие в анамнезе рассматриваемого признака было обозначено единицей, а его отсутствие нулем. Все целочисленные количественные показатели были нормализованы путем преобразования их значений в десятичные в интервале от 0 до 1. Таким образом, в сформированной базе нейронная сеть анализировала 58 входных переменных. Нормализация данных была проведена с использованием языка программирования Python 3.0, библиотек NumPy и Pandas.

Для проверки выдвинутой гипотезы нами была подобрана архитектура нейронной сети с помощью инструментов библиотеки Keras. Составленная нейросеть была обучена на массиве анамнестических данных 176 детей. Набранный массив данных был разделен на обучающую и валидационную выборку с помощью утилиты «train_test_split» библиотеки SciKit-Learn. Разделение массива данных было произведено таким образом, что 70% от всей выборки составили основу для обучения нейросети, а оставшиеся 30% — валидационную группу. При использовании данной утилиты был применен параметр «shuffle», позволивший рандомизировать выборку как в обучающем, так и в валидационном массивах данных. С целью вычисления точности работы нейронной сети в ходе ее обучения была выбрана

метрика «ассирусу». Пороговое значение выходного показателя нейронной сети было определено с помощью ROC-анализа и вычисления индекса Юдена в библиотеке SciKit-Learn для Python. Оценка эффективности алгоритма после обучения была проведена на тестовой выборке из 20 случаев, не включенных ранее в обучающий процесс.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После нормализации собранных данных был сформирован двумерный NumPy-массив с разрешением 58×176 . Архитектура разрабатываемого алгоритма была представлена нейронной сетью прямого распространения из шести Dense-слоев. Первый слой состоял из 800 нейронов с активационной функцией LeakyReLU. Второй Dense-слой был представлен 700 нейронами, третий — 300 нейронами. В указанных слоях была выбрана активационная функция ReLU. В четвертом слое, состоящем из 100 нейронов, была использована активационная функция LeakyReLU. Предпоследний слой включал в себя 50 нейронов. Учитывая решаемую нейронной сетью задачу бинарной классификации, на выходном слое был размещен один нейрон. На пятом и шестом слоях наилучшие показатели были достигнуты с выбором

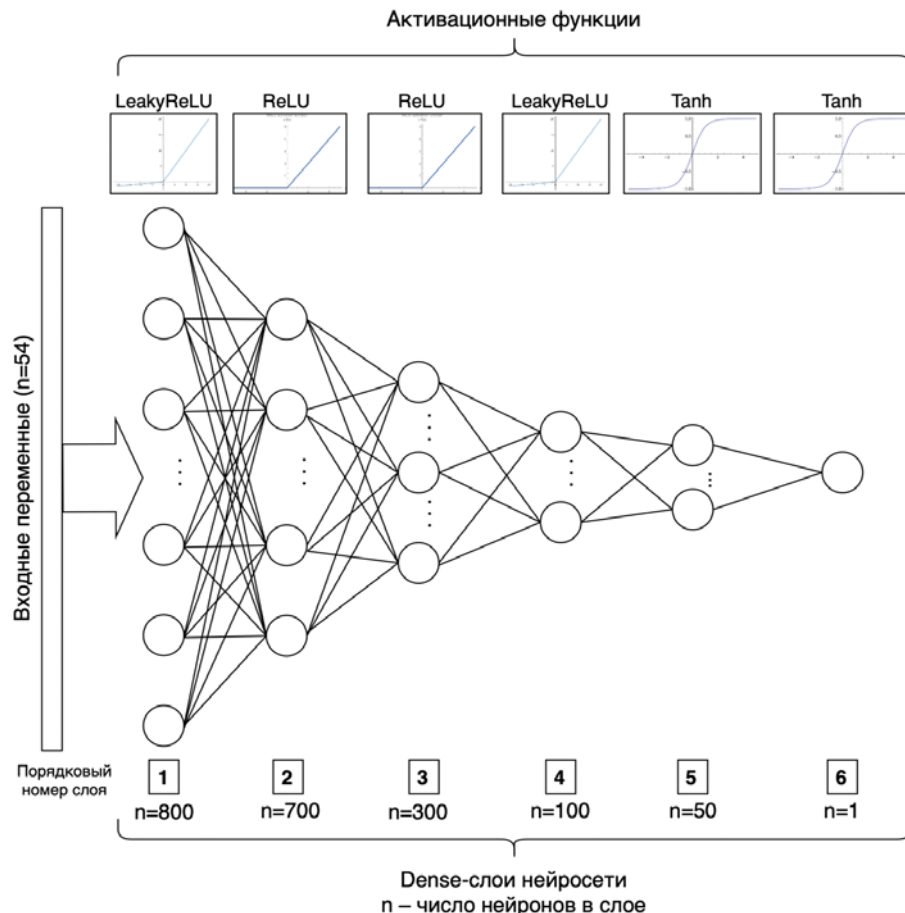


Рис. 1. Архитектура искусственной нейронной сети

Fig. 1. Artificial neural network architecture

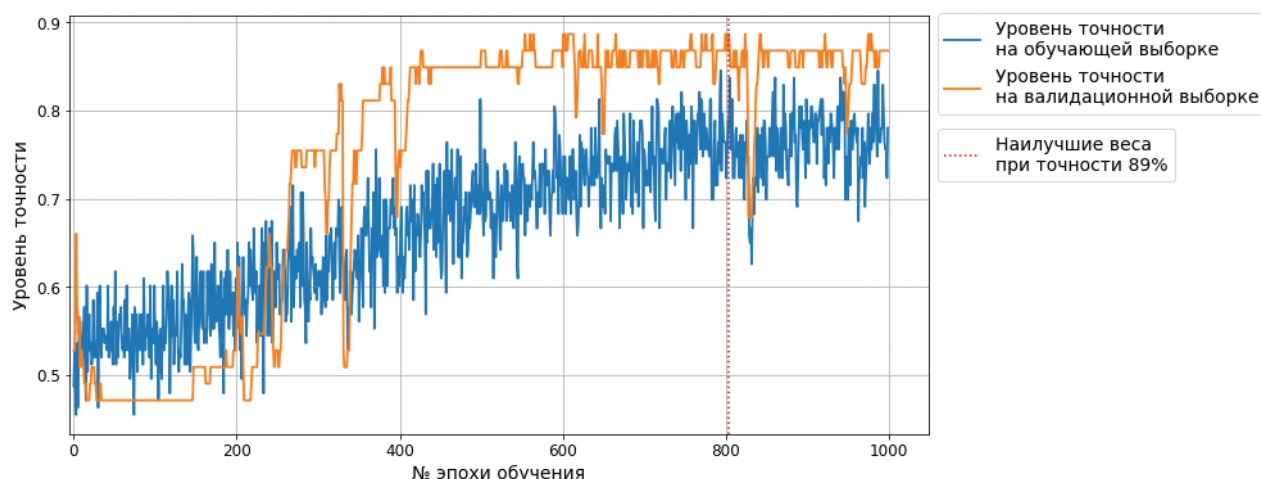


Рис. 2. График обучения нейронной сети

Fig. 2. Neural network training schedule

гиперболического тангенса в качестве активационной функции (рис. 1).

На вход в данную нейросеть был подан одномерный массив из 58 значений, отражающих сведения об особенностях доречевого этапа развития ребенка. На выходе была получена величина, определяющая вероятность формирования ЗРР в перспективе до трех лет. Составленная нейронная сеть была обучена на 1000 эпох, размер пакета в каждой из которых составил 16. Процесс обучения представлял собой метод «Обучения с учителем» (Supervised learning). Эталонные ответы содержались в массиве данных, отражающем сведения о наличии или отсутствии ЗРР у ребенка. В ходе подбора гиперпараметров нейросети было установлено, что наиболее эффективным алгоритмом оптимизации оказался Adam с шагом обучения, равным 0,00001. В качестве функции ошибки была применена функция бинарной перекрестной энтропии. В процессе обучения нейросети была использована функция обратного вызова, сохраняющая значения весов после каждой

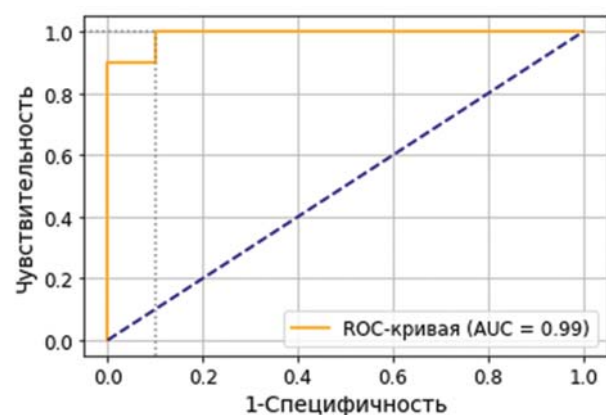


Рис. 3. ROC-анализ результата работы нейронной сети, определяющий возможную задержку речевого развития у ребенка до 1 года ($p < 0,0001$)

Fig. 3. ROC-analysis of the result of the neural network determining the possible delay in speech development in a child up to 1 year ($p < 0,0001$)

эпохи. Из тысячи сохраненных вариантов весов нами был выбран только один, с которым была достигнута наименьшая ошибка при наибольшей точности работы нейронной сети. В ходе обучения алгоритма удалось добиться точности 89%, что отражает долю правильно спрогнозированных случаев во время обучения (рис. 2).

Перед определением эффективности работы нейронной сети нами был проведен ROC-анализ (рис. 3) на тестовой выборке.

Величина площади под кривой ошибок (AUC) составила 0,99 при уровне статистической значимости менее 0,0001. Пороговое значение выходного показателя было равным 0,65. Уровни чувствительности и специфичности нейронной сети составили 1,0 и 0,9 соответственно. Такой результат позволяет говорить о возможности применения полученной модели для проведения скринингового исследования детей до года для оценки риска развития ЗРР. Анализ эффективности работы нейронной сети с учетом численного порогового значения показал, что доля верно спрогнозированных случаев ЗРР в перспективе до трех лет составила 95% в тестовой выборке ($n = 19$).

Полученные данные являются предварительными. Проведенное исследование имеет некоторые ограничения. Кроме этого, в проведенном исследовании имел место ограниченный объем тестовой выборки, которая была включена в ROC-анализ. Набранная для исследования выборка может быть увеличена, что позволит уточнить эффективность модели нейронной сети. Также следует отметить, что показатели чувствительности и специфичности модели после включения в тестовую выборку большего числа случаев могут отличаться от полученных на текущем этапе работы. Помимо этого, мы предполагаем, что включение в число анализируемых переменных других анамнестических сведений об особенностях доречевого этапа развития ребенка может повысить показатели эффективности работы модели.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенной работы была подтверждена гипотеза о возможности предсказания искусственной нейронной сетью ЗРР у детей в возрасте до 1 года. Значимость предложенного нами метода определяется тем, что применение существующих скрининговых инструментов для определения уровня речевого развития в этом возрасте практически неэффективно. Несмотря на ограничения нашего исследования, его результаты уже сейчас позволяют говорить о высоком потенциале использования искусственных нейронных сетей в решении задачи прогноза ЗРР у детей в перспективе до трех лет. На основании полученных результатов обосновано применение обученной модели в практическом здравоохранении на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи детям. Данный способ может лечь в основу инструмента прогноза ЗРР на доречевом этапе развития детей, что позволит осуществлять дифференцированный подход к организации и проведению профилактических мероприятий, способствующих гармоничному развитию ребенка. Модель включает в себя клинические сведения, не допускающие противоречивой интерпретации в разных медицинских организациях, что потенциально предполагает основу для повышения мощности и достоверности диагностических и прогностических свойств алгоритма.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Баранов АА, Маслова ОИ, Намазова-Баранова ЛС. Онтогенез нейрокогнитивного развития детей и подростков. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;(8):26–33. doi: [10.15690/vramn.v67i8.346](https://doi.org/10.15690/vramn.v67i8.346)
Baranov AA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Ontogenesis of neurocognitive development of children and adolescents. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2012;(8):26–33. (In Russ.). doi: [10.15690/vramn.v67i8.346](https://doi.org/10.15690/vramn.v67i8.346)
2. Асмолова ГА, Заваденко АН, Заваденко ЕВ, Козлова НН, Медведев МИ, Рогаткин СО. Ранняя диагностика нарушений развития речи. Особенности речевого развития у детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы. Клинические рекомендации. Москва: Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. 2014:57.
Asmolova GA, Zavadenko AN, Zavadenko EV, Kozlova NN, Medvedev MI, Rogatkin SO. Early diagnostics of speech development disorders. Features of speech development of children with consequences of perinatal pathology of the nervous system. Clinical recommendations. Moscow: Russian association of perinatal medicine specialists. 2014:57. (In Russ.).
3. Kalnak N, Peyrard-Janvid M, Sahlén B, Forssberg H. Family history interview of a broad phenotype in specific language impairment and matched controls. *Genes Brain Behav*. 2012;11(8):921–927. doi: [10.1111/j.1601-183X.2012.00841.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00841.x)
4. Hawa VV, Spanoudis G. Toddlers with delayed expressive language: an overview of the characteristics, risk factors and language outcomes. *Res Dev Disabil*. 2014;35(2):400–407. doi: [10.1016/j.ridd.2013.10.027](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.10.027)
5. Раева ТВ, Леонова АВ, Проботюк ВВ. Особенности психических нарушений, сопровождающих задержку речевого развития у детей раннего возраста. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2019;3:64–69.
Raeva TV, Leonova AV, Probotyuk VV. Features of mental impairments, comorbid developmental language delay in early age children. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov*. 2019;(3):64–69. (In Russ.).
6. Чутко ЛС, Сурушкина СЮ, Яковенко ЕА, Анисимова ТИ, Чередниченко ДВ. Поведенческие нарушения у детей с расстройствами речевого развития. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(5):57–61. doi: [10.17116/jnevro202112105157](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105157)
Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, Anisimova TI, Cherednichenko DV. Behavioral disorders in children with specific language impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):57–61. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112105157](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105157)
7. Коваль ОА. Связь психологического развития дошкольников, имеющих речевую патологию, и уровня развития эмоционального интеллекта родителей. *Клиническая и специальная психология*. 2020;9(1):142–168. doi: [10.17759/cpse.2020090108](https://doi.org/10.17759/cpse.2020090108) (online)
Koval OA. Relationship between the psychological development of preschool children with speech pathology and the level of development of emotional intelligence of parents. *Clinical psychology and special education*. 2020;9(1):142–168. (In Russ.). doi: [10.17759/cpse.2020090108](https://doi.org/10.17759/cpse.2020090108) (online)
8. Macroy-Higgins M, Montemaran EA. Attention and word learning in toddlers who are late talkers. *J Child Lang*. 2016;43(5):1020–1037. doi: [10.1017/S0305000915000379](https://doi.org/10.1017/S0305000915000379)
9. Карелина ИБ. Факторы риска возникновения речевых нарушений у детей от 0 до 3 лет и способы их предупреждения. *Специальное образование*. 2013;2:149–156.
Karelina IB. Risk factors for the occurrence of speech disorders in children from 0 to 3 years and ways to prevent them. *Spetsial'noe obrazovanie*. 2013;2:149–156. (In Russ.).
10. Moriano-Gutierrez A, Colomer-Revuelta J, Sanjuan J, Carot-Sierra JM. Variables ambientales y geneticas relacionadas con alteraciones en la adquisicion del lenguaje en la infancia [Environmental and genetic variables related with alterations in

- language acquisition in early childhood]. *Rev Neurol*. 2017;64(1):31–37.
11. Rudolph JM. Case History Risk Factors for Specific Language Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Speech Lang Pathol*. 2017;26(3):991–1010. doi: [10.1044/2016_AJSLP-15-0181](https://doi.org/10.1044/2016_AJSLP-15-0181)
 12. Леонова АВ, Раева ТВ. Факторы риска формирования задержки речевого развития у детей, пути оптимизации системы профилактических и реабилитационных мероприятий. *Уральский медицинский журнал*. 2018;(12):22–26. doi: [10.25694/URMJ.2018.12.15](https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.12.15)
Leonova AV, Raeva TV. The formation risk factors of the developmental language delay in children, ways to optimize the system of preventive and rehabilitation measures. *Ural medical journal*. 2018;(12):22–26. (In Russ.). doi: [10.25694/URMJ.2018.12.15](https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.12.15)
 13. Andres EM, Hafeez H, Yousaf A, Riazuddin S, Rice ML, Basra MAR, Raza MH. A genome-wide analysis in consanguineous families reveals new chromosomal loci in specific language impairment (SLI). *Eur J Hum Genet*. 2019;27(8):1274–1285. doi: [10.1038/s41431-019-0398-1](https://doi.org/10.1038/s41431-019-0398-1)
 14. Barry JG, Yasin I, Bishop DV. Heritable risk factors associated with language impairments. *Genes Brain Behav*. 2007;6(1):66–76. doi: [10.1111/j.1601-183X.2006.00232.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00232.x)
 15. Newbury DF, Monaco AP. Genetic advances in the study of speech and language disorders. *Neuron*. 2010;68(2):309–320. doi: [10.1016/j.neuron.2010.10.001](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.001)
 16. Белоусова МВ, Уткузова МА, Гамирова РГ, Прусаков ВФ. Перинатальные факторы в генезе речевых нарушений у детей. *Практическая медицина*. 2013;(1):117–120.
Belousova MV, Utkuzova MA, Gamirova RG, Prusakov VF. Perinatal factors in the genesis speech disorders in children. *Clin Psychol and Special Education*. 2013;(1):117–120. (In Russ.).
 17. Tomblin JB, Smith E, Zhang X. Epidemiology of specific language impairment: prenatal and perinatal risk factors. *J Commun Disord*. 1997;30(4):325–344. doi: [10.1016/s0021-9924\(97\)00015-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9924(97)00015-4)
 18. Лукашевич ИП, Парцалис ЕМ, Шкловский ВМ. Перинатальные факторы риска формирования патологии речи у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр*. 2008;4:19–22.
Lukashevich IP, Partsalis EM, Shklovsky VM. Perinatal risk factors for speech disorders in children. *Ros. vestn. perinatal*. 2008;4:19–22. (In Russ.).
 19. Синельщикова АВ, Маслова НН. Ведущие перинатальные факторы, оказывающие влияние на речевое развитие детей дошкольного возраста. *Медицинский альманах*. 2014;33(3):95–97.
Sinel'chshikova AV, Maslova NN. Leading perinatal factors influencing development of speech of preschool children. *Meditsinskii al'manakh*. 2014;33(3):95–97. (In Russ.).
 20. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2015;169:1162–1172. doi: [10.1001/jamapediatrics.2015.2175](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.2175)
 21. Zuccarini M, Guarini A, Savini S, Iverson JM, Aureli T, Alessandrini R, Faldella G, Sansavini A. Object exploration in extremely preterm infants between 6 and 9 months and relation to cognitive and language development at 24 months. *Res Dev Disabil*. 2017;68:140–152. doi: [10.1016/j.ridd.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2017.06.002)
 22. Ribeiro LA, Zachrisson HD, Schjolberg S, Aase H, Rohrer-Baumgartner N, Magnus P. Attention problems and language development in preterm low-birth-weight children: cross-lagged relations from 18 to 36 months. *BMC Pediatr*. 2011;11:59. Published 2011 Jun 29. doi: [10.1186/1471-2431-11-59](https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-59)
 23. Заваденко НН, Щедеркина ИО, Заваденко АН, Козлова ЕВ, Орлова КА, Давыдова ЛА, Дороничева ММ, Шадрова АА. Отставание развития речи в практике педиатра и детского невролога. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;1(14):132–139. doi: [10.15690/vsp.v14i1.1272](https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1272)
Zavadenko NN, Shchederkina IO, Zavadenko AN, Kozlova EV, Orlova KA, Davydova LA, Doronicheva MM, Shadrova AA. Speech delay in the practice of a paediatrician and child's neurologist. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2015;14(1):132–139. (In Russ.). doi: [10.15690/vsp.v14i1.1272](https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1272)
 24. van Noort-van der Spek IL, Franken MC, Weisglas-Kuperus N. Language functions in preterm-born children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):745–754. doi: [10.1542/peds.2011-1728](https://doi.org/10.1542/peds.2011-1728)
 25. Marschik PB, Einspieler C, Garzarolli B, Prechtl HF. Events at early development: are they associated with early word production and neurodevelopmental abilities at the preschool age? *Early Hum Dev*. 2007;83(2):107–114. doi: [10.1016/j.earlhumdev.2006.05.009](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.05.009)
 26. Wilson P, McQuaige F, Thompson L, McConnachie A. Language delay is not predictable from available risk factors. *Scientific World Journal*. 2013;2013:947018. doi: [10.1155/2013/947018](https://doi.org/10.1155/2013/947018)
 27. Duff FJ, Nation K, Plunkett K, Bishop D. Early prediction of language and literacy problems: is 18 months too early? *Peer J*. 2015;3:e1098. doi: [10.7717/peerj.1098](https://doi.org/10.7717/peerj.1098)
 28. Graham S, Depp C, Lee EE, Nebeker C, Tu X, Kim HC, Jeste DV. Artificial Intelligence for Mental Health and Mental Illnesses: an Overview. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(11):116. Published 2019 Nov 7. doi: [10.1007/s11920-019-1094-0](https://doi.org/10.1007/s11920-019-1094-0)
 29. Johnson SLJ. AI, Machine Learning, and Ethics in Health Care. *J Leg Med*. 2019;39(4):427–441. doi: [10.1080/01947648.2019.1690604](https://doi.org/10.1080/01947648.2019.1690604)

30. Borovsky A, Thal D, Leonard LB. Moving towards accurate and early prediction of language delay with network science and machine learning approaches. *Sci Rep.* 2021;11(1):8136. doi: [10.1038/s41598-021-85982-0](https://doi.org/10.1038/s41598-021-85982-0)
31. Valavani E, Blesa M, Galdi P, Sullivan G, Dean B, Cruickshank H, Sitko-Rudnicka M, Bastin ME, Chin RFM, MacIntyre DJ, Fletcher-Watson S, Boardman JP, Tsanas A. Language function following preterm birth: prediction using machine learning [published online ahead of print, 2021 Oct 11]. *Pediatr Res.* 2021;1–10. doi: [10.1038/s41390-021-01779-x](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01779-x)
32. Silver D, Schrittwieser J, Simonyan K, Antonoglou I, Huang A, Guez A, Hubert Th, Baker L, Lai M, Bolton A, Chen Y, Lillicrap T, Hui F, Sifre L, van den Driessche G, Graepel T, Hassabis D. Mastering the game of Go without human knowledge. *Nature.* 2017;550(7676):354–359. doi: [10.1038/nature24270](https://doi.org/10.1038/nature24270)
33. Hopfield JJ. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79:2554–2558.
34. Cartwright H. Preface. Artificial neural networks. *Methods Mol Biol.* 2015;1260:v. doi: [10.1007/978-1-4939-2239-0](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2239-0)
35. Bini SA. Artificial intelligence, machine learning, deep learning, and cognitive computing: what do these terms mean and how will they impact health care? *J Arthroplasty.* 2018;33(8):2358–2361.
36. Ho Y-S, Wang M-H. A bibliometric analysis of artificial intelligence publications from 1991 to 2018, COLLNET *Journal of Scientometrics and Information Management.* 2020;14(2):369–392. doi: [10.1080/09737766.2021.1918032](https://doi.org/10.1080/09737766.2021.1918032)
37. Васильченко КФ, Усов ГМ. Применение сверточных нейронных сетей в качестве инструмента объективизации диагностики шизофрении: пилотное исследование. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2022;32(1):23–27.
Vasilchenko KF, Usov GM. Application of convolutional neural networks as a tool for objectifying the diagnosis of schizophrenia: a pilot study. *Social and Clinical Psychiatry* 2022;32(1):23–27. (In Russ.).

Сведения об авторах

Кирилл Федорович Васильченко, кандидат медицинских наук, кафедра психиатрии, медицинской психологии, Омский ГМУ, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9910-2079>
kirill.f.vasilchenko@gmail.com

Алена Владимировна Леонова, кандидат медицинских наук, кафедра психиатрии и наркологии, Тюменский ГМУ, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2353-4905>
a.v.kononova@gmail.com

Григорий Михайлович Усов, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, медицинской психологии, Омский ГМУ, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7619-1179>
usovgm@list.ru

Раева Татьяна Викторовна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой, кафедра психиатрии и наркологии, Тюменский ГМУ, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0771-6656>
RaevaTV@tyumsmu.ru

Information about the authors

Kirill F. Vasilchenko, Cand. of Sci. (Med.), Department of Psychiatry and Medical Psychology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9910-2079>
kirill.f.vasilchenko@gmail.com

Alena V. Leonova, Cand. Of Sci. (Med.), Department of Psychiatry and Narcology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2353-4905>
a.v.kononova@gmail.com

Grigory M. Usov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department, Department of Psychiatry and Narcology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7619-1179>
usovgm@list.ru

Tatyana V. Raeva, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department, Department of Psychiatry and Narcology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0771-6656>
RaevaTV@tyumsmu.ru

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов при проведении данного исследования.
There is no conflict of interests.

Распространенность и патоморфоз кататонии: от века XX к веку XXI

Дмитрий Владимирович Романов^{1,2}

¹ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Дмитрий Владимирович Романов, dm.v.romanov@mail.ru

Резюме

Обоснование: кататония — актуальное психическое расстройство, неоднозначность представлений о распространенности которого сопряжена с вопросом о концептуализации кататонии, ее клинических границах и патоморфозе. **Цель:** анализ литературы по проблеме распространенности кататонии в аспекте динамики показателя с начала XX в. по настоящее время и обозначение факторов патоморфоза, влияющих как на частоту, так и на видоизменение клинической картины кататонии.

Материалы и метод: доступные публикации оригинальных исследований, в которых приводятся сведения о частоте кататонии за последние 120 лет. **Заключение:** патоморфоз кататонии, прежде всего лекарственный, а также обусловленный психосоциальными факторами, влияет как на показатель распространенности, так и на изменения концептуализации кататонии. Правоммерно констатировать переход от представлений об этом расстройстве как о синдроме, характерном в первую очередь для соответствующей формы шизофрении, к транснозологической парадигме, что закономерно ведет к пересмотру границ обсуждаемого расстройства и изменению диагностических критериев.

Ключевые слова: кататония, кататоническая шизофрения, органическая кататония, систематическая кататония, периодическая кататония, распространенность, патоморфоз, транснозологическая концепция

Для цитирования: Романов Д.В. Распространенность и патоморфоз кататонии: от века XX к веку XXI. *Психиатрия*. 2022;20(3):65–73. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-65-73>

REVIEW

UDC 616.895.84

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-65-73>

Prevalence and Pathomorphosis of Catatonia: From XX to XXI Century

Dmitry V. Romanov^{1,2}

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Dmitry V. Romanov, dm.v.romanov@mail.ru

Summary

Background: catatonia is an actual mental disorder with the controversy in prevalence data that is related to the problem of its conceptualization, clinical borders and pathomorphosis. **Objective:** to analyse publications on the problem of the catatonia prevalence decrease from the beginning of the XX century to the present day and to designate potential factors of pathomorphosis that impact on frequency, as well as on clinical presentations of catatonia. **Materials and method:** publications of original studies that provide catatonia prevalence data over the past 120 years. **Conclusion:** pathomorphosis of catatonia both due to antipsychotics and psychosocial factors has affected the prevalence, as well as the conceptualization of catatonia. There is a transition from a syndrome construct, primarily characteristic for schizophrenia, to the transnosologic paradigm. This one leads to the revision of the boundaries of catatonia and change of the diagnostic criteria.

Keywords: catatonia, catatonic schizophrenia, organic catatonia, systematic catatonia, periodic catatonia, prevalence, pathomorphosis, transnosologic construct

For citation: Romanov D.V. Prevalence and Pathomorphosis of Catatonia: From XX to XXI Century. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):65–73. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-65-73>

Актуальность проблемы кататонии не вызывает сомнений, что обусловлено, с одной стороны, значительной распространенностью соответствующих феноменов, а с другой — неоднозначностью вопроса

о клинических границах кататонии. Хотя некоторыми авторами упоминается «исчезновение» кататонии, прежде всего, кататонической формы шизофрении [1], однако такие представления не в полной мере

соответствуют реальному положению, и об исчезновении кататонии говорить не приходится, на что указывают приводимые ниже клинико-эпидемиологические данные. Во многом актуальность обсуждаемой темы также связана с произошедшими изменениями в систематиках психических расстройств в плане концептуализации кататонии. Так, наряду с исключением из DSM-5 и МКБ-11 кататонической формы шизофрении, кататония рассматривается как транснозологический феномен, манифестирующий как в качестве самостоятельного симптомокомплекса при других «первичных психотических расстройствах» (в терминологии МКБ-11), так и при органической патологии ЦНС, аффективных и соматических заболеваниях. Такое «рассеивание кататонии» неизбежно оказывает влияние и на показатели распространенности обсуждаемого расстройства.

Соответственно, в настоящей публикации проблема кататонии рассматривается в разных аспектах в следующей последовательности: данные о распространенности кататонии в современных исследованиях, частота в исследованиях начала и первой половины XX в. (до широкого внедрения нейролептиков), анализ результатов сопоставления распространенности и причин отчетливой тенденции к уменьшению частоты кататонии, прежде всего, с учетом данных о патоморфозе синдрома.

Как и для любого другого эпидемиологического показателя, для распространенности кататонии характерна вариабельность в некотором диапазоне от исследования к исследованию, а также в зависимости от того, в пределах какой нозологической группы больных определяется частота кататонического синдрома. Хотя в целом среди «острых» больных психиатрических стационаров показатель частоты кататонии, согласно современным данным, составляет около 10% [2, 3], приводимые в отдельных публикациях значения варьируются в очень широком диапазоне: от 4 до 67% при шизофрении, от 14 до 71% при аффективной патологии, от 4 до 46% при соматических/неврологических заболеваниях [4].

Одной из ключевых сложностей при оценке обсуждаемого показателя, особенно в динамике, считается вариативность собственно дефиниции, концептуализации и границ кататонии. На современном этапе определения понятия, используемые различными исследователями, отличаются как качественно (концептуально), так и количественно — по набору, продолжительности, тяжести симптомов, «пороговым» значениям балльных оценок, необходимых для формализации диагноза и проч. Так, существует целый ряд рейтинговых шкал или диагностических критериев, положенных в основу этих шкал и используемых для квантификации кататонических нарушений, в том числе с целью определения распространенности. К наиболее часто используемым шкалам, на основании которых можно судить о частоте кататонии в последние три десятилетия, относятся следующие: модифицированная шкала Роджерса (Modified Rogers Scale — MRS, 1991 г.) [5];

пересмотренная шкала кататонии Роджерса (Rogers Catatonia Scale revised — RCS, 1996 г.) [6], шкала кататонии Буша–Фрэнсиса (Bush–Francis Catatonia Rating Scale — BFCRS, 1996 г.) [7], рейтинговая шкала кататонии J. Northoff (Northoff Catatonia Rating Scale — NCRS, 1999 г.) [8], рейтинговая шкала кататонии Брайнинга (Catatonia Rating Scale — CRS, 2000 г.) [9], шкала Каннера (Kanner Scale, 2000 г.) [10].

При этом даже в исследовании одной и той же выборки больных одновременно с помощью нескольких шкал кататонии показатель распространенности может значительно варьироваться. Так, в публикации S. Sarkar и соавт. (2016) в сплошной выборке из 87 госпитализированных в психиатрический стационар пациентов разброс составил от 3,4 до 10,3% [11]. Минимальным оказался показатель распространенности, полученный с помощью шкалы CRS (3,4%, ДИ 0–7,2%); средним — значение на основе полной версии BFCRS и диагностических критериев DSM-5 (6,9%, ДИ 1,61–2,2%), максимальным — при применении скрининговой версии BFCRS и критериев МКБ-10 (10,3%, ДИ 3,9–16,7%). Однако значимость такого разброса, обусловленного применением различного психометрического инструментария, при обобщении данных множества небольших исследований, например в результате метаанализа, нивелируется (см. ниже).

Одним из наиболее масштабных и методологически адекватных с точки зрения современного подхода к анализу данных по проблеме распространенности кататонии может считаться метаанализ M. Solmi и соавт. (2018) [4]. В публикации, представляющей на настоящее время первый и единственный метаанализ по проблеме, обобщены данные 73 исследований с суммарным числом пациентов 110 559, включенных в 99 выборок за период с 1935 по 2017 гг. Средняя частота обсуждаемого синдрома, квалифицируемого с современных транснозологических позиций, по данным этой публикации составила 9,0% (95% ДИ = 6,9–11,7, $I^2 = 98$). При этом одним из ключевых факторов, значимо влияющих на частоту кататонии, оказался диагноз «основного заболевания». При шизофрении (33 исследования, 20 276 больных) распространенность кататонии была наиболее близка к среднему значению по всей выборке — 9,8% (ДИ 95% 8,0–12,0%, $I^2 = 95$), тогда как при биполярном расстройстве (три исследования, 226 больных) составила 20,1% (ДИ 95% 9,6–37,3%), а при соматической/неврологической патологии (10 исследований, 1480 больных) — 20,6% (ДИ 95% 11,5–34,2%), соответственно двукратно превысив таковую при эндогенно-процессуальном заболевании. В свою очередь, по данным авторов, парадоксальным образом на разброс показателя не оказывают значимого влияния используемые диагностические критерии, а также период сбора данных отдельных исследований, ранжированных по десятилетиям: до 1970 г. (5,4% ДИ 95% 2,0–13,6), 1970–1980-е гг. (13,6% ДИ 95% 9,2–19,6), 1980–1990-е гг. (2,4% ДИ 95% 0,2–21,7), 1990–2000-е гг. (6,9% ДИ 95% 4,6–10,3),

2001–2010-е гг. (10,4% ДИ 95% 6,3–16,7), после 2010 г. (9,0% ДИ 95% 5,9–13,3). Как видно из приведенных значений, показатели за последние полвека значительно варьируются, демонстрируя определенные колебания (от 2,4 до 10,4%), однако к началу XXI в. стабилизируются на отметке 9–10%. Строгая методология метаанализа, предполагающая использование публикаций, содержащихся в информационных базах данных (PubMed, Scopus), по-видимому, не позволила авторам включить в исследование сведения о частоте кататонии, датируемые периодом до 1935 г., как и выполнить стратификацию по годам исследований, выполненных до 1970 г., учитывая небольшое количество таких работ, присутствующих в базах данных и включенных в публикацию. Кроме того, анализ частоты по декадам проведен для всех диагнозов одновременно (шизофрения, аффективная/органическая патология), что может неполностью отражать динамику доли кататонии только среди больных шизофренией. При этом обобщенные в метаанализе данные исследований за последние три десятилетия объединяет относительная унификация диагностических критериев, основанных на DSM-III, -IV, DSM-5 и МКБ-10 либо на гармонизированных с этими классификациями шкалах/опросниках, что может отчасти объяснять отсутствие влияния фактора диагностических критериев. Таким образом, данные этого метаанализа, с одной стороны, в чем-то противоречат целому ряду более ранних публикаций, указывающих на уменьшение распространенности кататонии со временем. С другой стороны, эти сведения могут дополнять данные «старых авторов» (см. обсуждение соответствующих работ ниже), на самом деле отражая факт завершения такого снижения к концу XX в. В свою очередь, забегая вперед, следует подчеркнуть, что данная работа, как и многие более ранние публикации, обнаруживает значительные колебания распространенности кататонии от десятилетия к десятилетию: например, с подъемом до 13,6% в 1970–1980-е гг. и спадом до 2,4% в 1980–1990-е гг., завершившимся дальнейшим подъемом и стабилизацией частоты к началу XXI в. Причины таких разнонаправленных «скачков» до сих пор остаются неустановленными.

Переходя от status praesens распространенности кататонии к ретроспективной оценке динамики показателя с момента, когда такая оценка может представляться доступной, необходимо подчеркнуть следующее. В первой половине XX в., когда кататонический синдром концептуализировался как свойственный, прежде всего, шизофрении, показатель его распространенности был в два-три раза выше современного, составляя 20–30% (для доли кататонической формы шизофрении от всех форм этого заболевания). Соответствующие данные опубликованы в монографиях, руководствах и учебниках «классических авторов», закономерно не охватываемых современными метаанализами (табл. 1).

Наряду с сопоставлением данных современных исследований о распространенности кататонии

Таблица 1. Распространенность (доля) кататонической формы среди всех больных шизофренией (адаптация из T. Stompe и соавт. [1])

Table 1. Prevalence (rate) of catatonic schizophrenia among patients with all forms of schizophrenia (from T. Stompe et al. [1])

Автор, год [ссылка]/Author, year [Reference]	Доля/процент от всех больных шизофренией/ Rate (%) of all patients with schizophrenia
E. Bleuler, 1911 [12]	~1/3
E. Kraepelin, 1913 [13]	19,5%
W. Mayer-Gross, 1932 [14]	30,0%
K. Leonhard, 1938–1968 [15]	35,4%
K. Leonhard, 1969–1986 [15]	30,1%
G. Huber, 1957 [16]	27,0%
G. Huber, 1961 [17]	30,0%
M. Bleuler, 1972 [18]	33,6%

с работами начала прошлого века, подтверждение статистически значимого снижения частоты кататонической шизофрении со временем можно обнаружить в целом ряде публикаций, в которых осуществляется непосредственное сравнение выборок различных лет с применением идентичной методологии и/или на базе одного и того же психиатрического учреждения.

Примером такого исследования может служить публикация T. Stompe и соавт. (2002) [1], в которой приводятся результаты сопоставления выборок K. Leonhard (1938–1968 гг. и 1969–1986 гг.) с собственной выборкой авторов, сформированной с 1994 по 1999 г. и обследованной как с применением критериев кататонии K. Leonhard, предполагавших выделение периодической и систематической кататонии [15], так и формализованного интервью для аффективных расстройств и шизофрении R.L. Spitzer и C. Endicott (Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia, Lifetime version — SADS-L) [19], положенного в основу диагностических критериев DSM.

В собственной выборке 1994–1999 гг. авторы при кросс-секционном обследовании диагностировали кататоническую форму шизофрении по критериям DSM-IV в 10,3% случаев (18 набл.), что соотносится со значениями, приводимыми в современном метаанализе, а периодическую либо систематическую кататонию по критериям K. Leonhard у 25,3% больных (44 набл.). (При этом все случаи кататонической шизофрении по DSM-IV вошли в группу больных, у которых кататония диагностировалась по критериям K. Leonhard.) В свою очередь только 54,5% случаев систематической кататонии K. Leonhard (12 набл.) также были диагностированы как случаи кататонии по критериям DSM-IV, и лишь 27,3% случаев периодической кататонии K. Leonhard (6 набл.) были отнесены к кататонической форме шизофрении по DSM-IV (различия статистически значимы при $\chi^2 = 3,385$ и $p = 0,06$). Большинство случаев периодической кататонии, которые

Таблица 2. Данные работ, в которых осуществляется сопоставление частоты кататонической шизофрении по идентичной методологии в двух временных точках

Table 2. Studies of the frequency of catatonic schizophrenia that compare the value in identical methodology at two time points

Автор, год, [ссылка]/Author, year, [Reference]	Исходная точка, % (годы)/Starting point, % (years)	Конечная точка, % (годы)/End point, % (years)	Значимость различий (p)/Differences significance (p)
G.E. Hogarty, M. Cross, 1966 [20]	38% (1953)	25% (1960)	$\chi^2 = 6,97, p < 0,05$
J.R. Morrison, 1974 [21]	14,2% (1920–1944)	8,45% (1945–1966)	$\chi^2 = 16,49, p < 0,001$
D.I. Templer, D.M. Veleber, 1981 [22]	7,5% (1900–1904)	2% (1975–1979)	$p < 0,01$
F.M. van der Heijden, 2005 [23]	7,8% (1980–1989)	1,3% (1990–2001)	$p < 0,001$

не соответствовали критериям кататонии по DSM-IV (59,1%), были квалифицированы согласно DSM-IV как большие параноидной шизофренией, остальные — как резидуальная шизофрения (9,1%) и шизоаффективное расстройство (ШАР) (4,5%). При систематической кататонии в 31,8% случаев был выставлен диагноз резидуальной шизофрении и в 13,6% — параноидной. См. обобщение данных обсуждаемого исследования на рис. 1.

Исходя из результатов, полученных при кросс-секционном обследовании больных шизофренией с помощью двух наборов критериев (K. Leonhard и DSM-IV), можно было бы предположить, что снижение частоты кататонической шизофрении связано исключительно с ужесточением диагностических критериев и сужением границ кататонии по сравнению с работами K. Leonhard, в том числе за счет уменьшения набора кататонических симптомов и введения критерия тяжести в DSM, требующего значительной выраженности кататонической симптоматики для постановки

соответствующего диагноза. Однако ретроспективное сравнение собственной выборки авторов с выборками K. Leonhard 1938–1968 и 1969–1986 гг. показало, что доля кататонии в целом среди всех больных шизофренией с 1938 по 1999 гг. снизилась на 10% — с 35 до 25%. При этом частота периодической кататонии, характеризующейся ремиттирующим течением и значительным вкладом наследственности, осталась стабильной, тогда как доля хронических систематических форм, относимых K. Leonhard к спорадическим, снизилась с 25 до 12,4%. Таким образом, по всей видимости, не связанное с применением различных диагностических критериев «естественное» снижение частоты кататонии за соответствующий период не столь драматичное, как можно было бы предполагать исходя из поверхностного анализа обобщенных значений распространенности.

Схожая тенденция к снижению частоты кататонической шизофрении, хотя и не столь выраженная, приводится в целом ряде ретроспективных исследований,

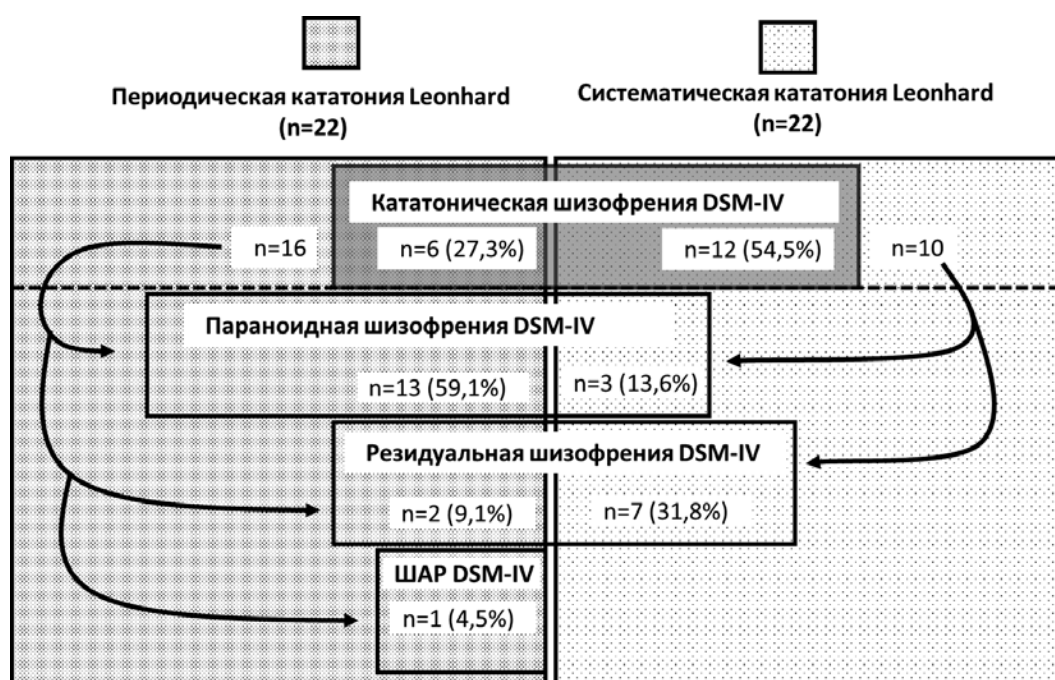


Рис. 1. Диаграмма результатов кросс-секционного обследования выборки больных шизофренией Т. Stompe и соавт. (2002) [1] с помощью критериев кататонической шизофрении К. Leonhard и DSM-IV

Fig. 1. The diagram of the results of a cross-sectional examination of a schizophrenia sample with diagnostic criteria of K. Leonhard and DSM-IV performed by T. Stompe et al. (2002) [1]

охватывающих различные промежутки времени в течение XX в. Данные части таких работ обобщены в табл. 2.

Необходимо подчеркнуть, что тенденция к снижению частоты кататонической (как и гебефренической) шизофрении наметилась еще в донейролептическую эру. Так, согласно данным J.R. Morrison (1974) [21], частота кататонической шизофрении значительно (приблизительно в два раза) снизилась уже в 30-е гг. XX в. (рис. 2), что также нельзя объяснить практикой лечения с помощью ЭСТ, нашедшей широкое применение в США лишь в 1940-е гг.

Сходные тенденции можно обнаружить на диаграмме из более позднего исследования D.I. Tempter и D.M. Veleber (1981) [22], охватывающего сопоставимый период наблюдения (рис. 3). Наряду с общей тенденцией к снижению частоты кататонической шизофрении с 1900 по 1979 г. кривая распространенности обнаруживает «всплески» частоты кататонии в начале 30-х и 60-х гг. XX в. (аналогичные таковым, по данным современного метаанализа [4], см. выше). Как и современные авторы, D.I. Tempter и D.M. Veleber (1981) [22] объяснить причину таких флуктуаций затрудняются.

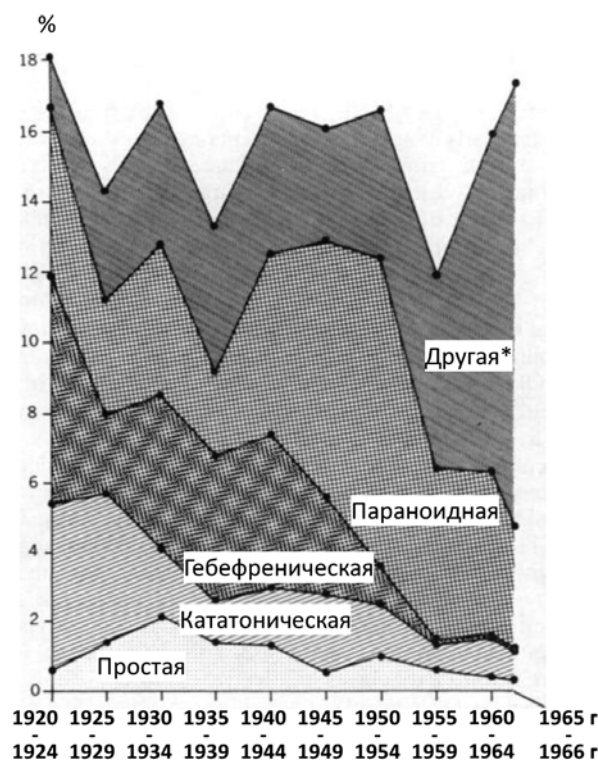


Рис. 2. Динамика долевого распределения основных форм шизофрении в период с 1920 по 1966 г., согласно данным исследования J.R. Morrison и соавт. [21] (*другие формы включают недифференцированную, детскую, резидуальную шизофрению и шизоаффективное расстройство)

Fig. 2. Dynamics of main schizophrenia forms rates from 1920 to 1966 according to the study of J.R. Morrison et al. [21] (*other forms include undifferentiated, childhood, residual schizophrenia and schizoaffective disorder)

Резюмируя гипотетические причины снижения распространенности кататонии (частоты/доли кататонической формы шизофрении) в течение последних 120 лет, предполагаемые различными авторами, можно обсуждать целый ряд факторов.

Во-первых, на снижение частоты кататонии, по всей видимости, прежде всего, влияет расширение терапевтических возможностей (появление ЭСТ, нейролептиков, а затем и атипичных антипсихотиков) и методов реабилитации, направленных на активизацию больных шизофренией [1, 24–26]. Однако эффект нейролептиков в этом отношении не столь однозначен, хотя и направлен в основном на снижение регистрируемой частоты кататонических расстройств. Так, снижение тяжести и частоты обсуждаемых нарушений, с одной стороны, может быть обусловлено эффективностью этих препаратов при купировании кататонического возбуждения, однако, с другой стороны, связано с гиподиагностикой кататонии из-за ошибочной атрибуции проявлений кататонического ступора и ригидности на счет явлений нейролепсии.

Во-вторых, речь идет о более строгой дефиниции шизофрении в целом и сужении границ заболевания, особенно отчетливо наметившемся в DSM-5 и МКБ-11, но имевшем место уже в прежних версиях указанных классификаций, например в DSM-IV, в парадигме которой проводилось значительное количество исследований последних десятилетий. Учитывая ориентированность DSM-IV на кросс-секционный диагноз и критерий тяжести, согласно которому кататоническая симптоматика должна обязательно доминировать в клинической картине, речь может идти, прежде всего, о гиподиагностике интермиттирующих (периодических) форм кататонических психозов по сравнению с хроническими, а также об отнесении случаев с отдельными кататоническими симптомами к другим формам шизофрении. Кроме того, набор кататонических симптомов, необходимых для постановки диагноза в современных классификациях и ассоциированных с ними психометрических инструментах, используемых для оценки распространенности, значительно сократился по сравнению с работами «классических авторов», таких как K. Kahlbaum, E. Kraepelin, K. Leonhard. Также к «диагностическим причинам» снижения частоты, в частности, кататонической шизофрении может быть отнесена «фрагментация кататонии» с выделением наряду с кататонической шизофренией (существовавшей в DSM до 5-го пересмотра и в МКБ до 11-го пересмотра) органических и аффективных расстройств с явлениями кататонии [27, 28], а затем и «ликвидацию» кататонической шизофрении в DSM-5, а позднее и в МКБ-11.

Перераспределение кататонических нарушений по мере пересмотра границ эндогенно-процессуальной патологии и аффективных заболеваний отражает данные клинко-эпидемиологических исследований кататонических симптомов при биполярном аффективном расстройстве (БАР), рекуррентной (униполярной) депрессии и проч. Показатель в 1,5–2 раза превышает

таковой для кататонического синдрома при шизофрении. Так, при БАР частота кататонических феноменов находится в диапазоне 14,3–31,1% [29, 30], а при униполярной депрессии, по некоторым данным, составляет 20% [31]. При этом кататонические феномены, прежде всего, ассоциируются с маниакальными и смешанными состояниями [32]. Однако, интерпретируя соответствующие показатели, следует оговориться относительно критериев кататонии в упомянутых работах. Необходимо констатировать, что речь, по всей видимости, идет об определении частоты при маниакальных/депрессивных эпизодах отдельных кататонических симптомов, возможность чего реализована как в МКБ-10, так и в DSM-IV и в еще большей степени — в DSM-5 и МКБ-11. Это фактически позволяет трактовать любые моторные (двигательные) феномены в структуре аффективных симптомокомплексов как «кататонические» и «засчитывать» их при подсчете частоты кататонии, например при БАР. Кроме того, необходимо отметить на порядок меньшее число публикаций по частоте кататонии при биполярном расстройстве. Так, например, в обсуждавшийся выше метаанализ [4] включено только три публикации о частоте кататонии при БАР против 33 при шизофрении при почти в сто раз меньшем количестве обобщенных случаев (226 при БАР против 20 276 при шизофрении). В небольших выборках в связи, например, с систематической ошибкой отбора показатели распространенности зачастую имеют тенденцию быть несколько завышенными.

В-третьих, снижение частоты кататонии в значительной части исследований может быть обусловлено особенностями оказания стационарной помощи больным в условиях повсеместного постулирования

приоритета амбулаторной помощи и сокращения длительности госпитализации, что стало мировой тенденцией в последние десятилетия. Так, зависимость от того, в каком звене психиатрической помощи проводится изучение частоты кататонии, продемонстрирована еще в исследовании F.G. Guggenheim и H.M. Babigian (1974) [24]. Среди амбулаторных больных шизофренией частота кататонической формы составила 6%, тогда как среди длительно госпитализированных — 16%, чем авторы объясняют закономерное накопление больных кататонией в специализированных учреждениях для «хроников». Соответственно, невключение таких клиник в исследования распространенности естественным образом снижает среднее значение показателя за счет систематического исключения более тяжелых больных.

В-четвертых, в целом ряде публикаций снижение частоты кататонической шизофрении связывается, с одной стороны, с улучшением методов диагностики (прежде всего, нейровизуализации) органической патологии головного мозга, проявляющейся кататоническими симптомами, а с другой — с «конфликтом парадигм», возникшим во многих странах в результате сепарации неврологии и психиатрии [33, 34]. Этот междисциплинарный конфликт выступает основанием для вынесения все более широкого спектра двигательных расстройств за рамки патологии психиатрического спектра — в пределы неврологической клиники, а соответственно обуславливает пребывание соответствующих пациентов в неврологической сети.

В-пятых, одним из факторов, стирающих остроту кататонических синдромов и снижающих их распространенность, может выступать общее улучшение социальных условий, включая уровень благосостояния и развитие технологий, в том числе медицинских [22]. Это позволяет в целом снизить бремя внешних стрессовых факторов (как психогенных, так и соматогенных), способных в качестве триггеров провоцировать и поддерживать симптоматику при эндогенно-процессуальной патологии, если рассматривать последнюю с позиций биопсихосоциального подхода [35]. Кроме того, дополнительным биосоциальным фактором может являться общее увеличение средней продолжительности жизни, особенно отчетливое с 50-х гг. XX в. По некоторым данным, частота кататонии при шизофрении значительно зависит от длительности заболевания и этапа болезни [35]. Так, в ретроспективном отечественном исследовании 1385 больных шизофренией кататония наблюдалась у 12% пациентов (166 случаев), что в целом соотносится с данными о частоте кататонии последней трети XX в. При этом авторы проанализировали частоту этого синдрома при шизофрении в зависимости от длительности заболевания. Показано, что на первые 10 лет болезни приходятся 71,0% случаев кататонии (36,1% — на первые четыре года, 34,9% — на 5–9-й годы болезни), тогда как на 10–14-й годы уже 16,3%, на 15–29-й годы лишь 9,0%, а на 30–39-й годы — 3,6%. Соответственно, на показатель распространенности кататонии, по-видимому, также могут влиять такие

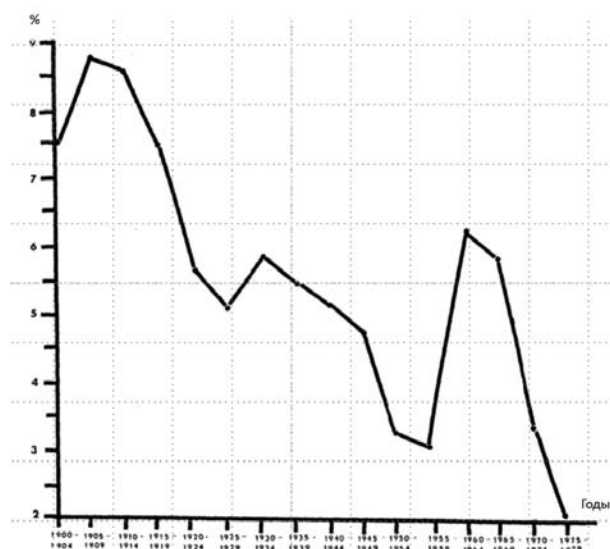


Рис. 3. Динамика частоты кататонической шизофрении в период с 1900 по 1979 г., согласно данным исследования D.I. Tempter и D.M. Veleber (1981) [22]
Fig. 3. Dynamics of the frequency of catatonic schizophrenia from 1900 to 1979 years according to the data of the study by D.I. Tempter и D.M. Veleber (1981) [22]

характеристики выборки, как средний возраст и возрастное распределение, а также продолжительность заболевания, которая росла на протяжении столетия вместе с ростом продолжительности жизни.

В-шестых, снижение частоты классических психотических форм кататонии может быть обусловлено истинным (не связанным с изменением диагностических критериев и границ заболевания) патоморфозом обсуждаемого симптомокомплекса, т.е. видоизменением психопатологической структуры синдрома с течением времени, в том числе под воздействием ряда вышеперечисленных факторов. Речь идет об изменениях, означающих, с одной стороны, расширение проявлений кататонии за счет двигательных расстройств непсихотических регистров, а с другой — тесные связи двигательных симптомокомплексов не только (и не столько) с галлюцинаторными и бредовыми, но и с дименсиями других психопатологических образований: истерией, негативными, аффективными, обсессивно-компульсивными расстройствами и др. [36, 38].

Как сильно изменилась клиника кататонии за прошедшее столетие, можно судить по воспоминаниям психиатров, свидетелей донейролептической эры. В одной из современных монографий по истории кататонии [39] приводятся воспоминания J. Romano, известного в США психиатра, который в 1932–1933 гг. работал ординатором в психиатрическом госпитале округа Милуоки для хронических больных: «Помню, как проходил по больничным палатам, где можно было увидеть ряды пациентов, сидящих на стульях вдоль стен больших комнат, время от времени раскачивающихся, кивающих или выполняющих стереотипные движения руками, потирая их, теребя лицо либо иные части тела. Другие стояли неподвижно или передвигались шаркающей, иногда необычной, вычурной походкой. Большинство из них молчали или бормотали что-то, а иногда раздражались словесными эскападами, за которыми порой следовали физические самоповреждения либо агрессивные действия в отношении окружающих».

В подтверждение роли патоморфоза кататонии выступает ряд современных ретроспективных клинико-эпидемиологических исследований, направленных на анализ динамики психопатологической структуры обсуждаемого синдрома во времени. Так, например, в работе Н.Г. Незнанова и А.В. Кузнецова [39] на основе сравнения собственной выборки больных, обследованной с помощью шкалы BFCRS (150 экстренно госпитализированных пациентов, с равными долями страдающих шизофренией, БАР, ШАР), с ретроспективной (150 архивных историй болезни за период с 1969 по 1972 г.), сформированной на базе тех же лечебных учреждений, установлен ряд характеристик кататонии, изменившихся со временем. Согласно данным авторов, кататоническая симптоматика претерпела значительные изменения за счет отчетливой представленности в собственной выборке исследователей «атипичных, структурно неоформленных симптомокомплексов, не имеющих единого динамического стереотипа развития».

Таким образом, резюмируя проанализированные данные литературы, необходимо подчеркнуть следующее. Распространенность кататонии среди больных шизофренией в настоящее время составляет около 10%, что в 2–3 раза ниже частоты кататонической шизофрении в выборках классических авторов начала XX в. При этом, по всей видимости, в последние три десятилетия можно говорить о некоторой стабилизации указанного показателя и его незначительных колебаниях.

Уменьшение частоты кататонии и ее видоизменение, скорее всего, обусловлено совокупностью факторов, роль каждого из которых по-отдельности еще предстоит оценить. Перечень наиболее значимых из них включает распространение ЭСТ, психофармакотерапию нейрорепрессантами, психореабилитацию, улучшение социально-экономических условий и методов диагностики (более эффективное отграничение органической патологии ЦНС), что в свою очередь привело к патоморфозу и стало основанием для закономерного пересмотра диагностических критериев и нозологических границ кататонии. Вероятно, в разные периоды времени на передний план мог выступать то один, то другой из перечисленных факторов, действуя, с одной стороны, последовательно, а с другой — аддитивно, т.е. наложением друг на друга.

В заключение можно согласиться с точкой зрения D.I. Templer и D.M. Veleber [22] в следующем. Даже спустя четыре десятилетия с момента публикации авторами этой работы, вопреки некоторым громким лозунгам, кататония не исчезла и не стала казуистическим расстройством [1, 23, 41]. Однако, несомненно, изменилась не только частота «классических» психотических форм, известных по описаниям таких авторов, как K. Kahlbaum, E. Kraepelin, E. Bleuler, В.П. Осипов, А.В. Снежневский, но и претерпели изменения клинические проявления кататонии, сместившиеся в спектр атипичных форм и более легких психопатологических регистров.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Stompe T, Ortwein-Swoboda G, Ritter K, Schanda H, Friedmann A. Are we witnessing the disappearance of catatonic schizophrenia? *Compr Psychiatry*. 2002;43(3):167–174. doi: [10.1053/comp.2002.32352](https://doi.org/10.1053/comp.2002.32352) PMID: 11994832.
2. Fink M, Taylor MA. Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2006.
3. Grover S, Chakrabarti S, Ghormode D, Agarwal M, Sharma A, Avasthi A. Catatonia in inpatients with psychiatric disorders: A comparison of schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry Res*. 2015;229(3):919–925. doi: [10.1016/j.psychres.2015.07.020](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.020) Epub 2015 Jul 15. PMID: 26260564.
4. Solmi M, Pigato GG, Roiter B, Guaglianone A, Martini L, Fornaro M, Monaco F, Carvalho AF, Stubbs B,

- Veronese N, Correll CU. Prevalence of Catatonia and Its Moderators in Clinical Samples: Results from a Meta-analysis and Meta-regression Analysis. *Schizophr Bull.* 2018;44(5):1133–1150. doi: [10.1093/schbul/sbx157](https://doi.org/10.1093/schbul/sbx157) PMID: 29140521; PMCID: PMC6101628.
5. Lund CE, Mortimer AM, Rogers D, McKenna PJ. Motor, volitional and behavioural disorders in schizophrenia. 1: Assessment using the Modified Rogers Scale. *Br J Psychiatry.* 1991;158:323–327, 333–336. doi: [10.1192/bjp.158.3.323](https://doi.org/10.1192/bjp.158.3.323) PMID: 2036529.
 6. Starkstein SE, Petraccia G, Tesón A, Chemerinski E, Merello M, Migliorelli R, Leiguarda R. Catatonia in depression: prevalence, clinical correlates, and validation of a scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(3):326–332. doi: [10.1136/jnnp.60.3.326](https://doi.org/10.1136/jnnp.60.3.326) PMID: 8609512; PMCID: PMC1073858.
 7. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;93(2):129–136. doi: [10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x) PMID: 8686483.
 8. Northoff G, Koch A, Wenke J, Eckert J, Böker H, Pflug B, Bogerts B. Catatonia as a psychomotor syndrome: a rating scale and extrapyramidal motor symptoms. *Mov Disord.* 1999;14(3):404–416. doi: [10.1002/1531-8257\(199905\)14:3<404::aid-mds1004>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199905)14:3<404::aid-mds1004>3.0.co;2-5) PMID: 10348462.
 9. Bräunig P, Krüger S, Shugar G, Höfler J, Börner I. The catatonia rating scale I—development, reliability, and use. *Compr Psychiatry.* 2000;41(2):147–158. doi: [10.1016/s0010-440x\(00\)90148-2](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(00)90148-2) PMID: 10741894.
 10. Carroll BT, Kirkhart R, Ahuja N, Soovere I, Lauterbach EC, Dhossche D, Talbert R. Katatonia: a new conceptual understanding of catatonia and a new rating scale. *Psychiatry (Edgmont).* 2008;5(12):42–50. PMID: 19724775; PMCID: PMC2729619.
 11. Sarkar S, Sakey S, Mathan K, Bharadwaj B, Kattimani S, Rajkumar RP. Assessing catatonia using four different instruments: Inter-rater reliability and prevalence in inpatient clinical population. *Asian J Psychiatr.* 2016 Oct;23:27–31. doi: [10.1016/j.ajp.2016.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.07.003) Epub 2016 Jul 11. PMID: 27969074.
 12. Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig, Germany: Deuticke; 1911.
 13. Kraepelin E. Klinische Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Ed. 8. Leipzig, Germany: Barth, 1913.
 14. Mayer-Gross W. Die Klinik. In: Bumke O (ed). Handbuch der Geisteskrankheiten. Band 9. Die Schizophrenie. Berlin, Germany: Springer, 1932:293–578.
 15. Leonhard K. Classification of Endogenous Psychoses and Their Differentiated Etiology. Ed. 2. Vienna, Austria: Springer, 1999.
 16. Huber G. Pneumoencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen. Berlin, Germany: Springer, 1957.
 17. Huber G. Chronische Schizophrenien. Synopsis klinischer und neuroradiologischer Untersuchungen an defektschizophrenen Anstaltspatienten. Einzeldarstellungen aus der theoretischen und klinischen Medizin. Heidelberg, Germany: Dr. Hüthig, 1961.
 18. Bleuler M. Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten. Stuttgart, Germany: Thieme, 1972.
 19. Spitzer RL, Endicott C. Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia: Life-Time Version (SADS-L). Ed. 3. New York, NY: New York State Psychiatric Institute, 1977.
 20. Hogarty GE, Gross M. Preadmission symptom differences between first-admitted schizophrenics in the predrug and postdrug era. *Comprehensive Psychiatry.* 1966;7(2):134–140. doi: [10.1016/S0010-440X\(66\)80024-X](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(66)80024-X)
 21. Morrison JR. Changes in subtype diagnosis of schizophrenia: 1920–1966. *Am J Psychiatry.* 1974;131(6):674–677. doi: [10.1176/ajp.131.6.674](https://doi.org/10.1176/ajp.131.6.674) PMID: 4597303.
 22. Templer DI, Veleber DM. The decline of catatonic schizophrenia. *Journal of Orthomolecular Psychiatry.* 1981;10(3):156–158.
 23. van der Heijden FM, Tuinier S, Arts NJ, Hoogendoorn ML, Kahn RS, Verhoeven WM. Catatonia: disappeared or under-diagnosed? *Psychopathology.* 2005;38(1):3–8. doi: [10.1159/000083964](https://doi.org/10.1159/000083964) Epub 2005 Feb 15. PMID: 15714008.
 24. Guggenheim FG, Babigian HM. Catatonic schizophrenia: epidemiology and clinical course. A 7-year register study of 798 cases. *J Nerv Ment Dis.* 1974;158(4):291–305. doi: [10.1097/00005053-197404000-00007](https://doi.org/10.1097/00005053-197404000-00007) PMID: 4819607.
 25. Slater E, Roth M: Clinical Psychiatry. London, Baillière, Tindall & Cassell, 1969.
 26. Hare E. Schizophrenia as a recent disease. *Br J Psychiatry.* 1988;153:521–531. doi: [10.1192/bjp.153.4.521](https://doi.org/10.1192/bjp.153.4.521) PMID: 3074859.
 27. Fink M, Taylor MA. Catatonia: a separate category in DSM-IV? *Integr Psychiatr.* 1991;7:2–10.
 28. Fink M. Catatonia in DSM-IV. *Biol Psychiatry.* 1994;36(7):431–433. doi: [10.1016/0006-3223\(94\)90637-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)90637-8) PMID: 7811838.
 29. Bräunig P, Krüger S, Shugar G. Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania. *Compr Psychiatry.* 1998;39(1):35–46. doi: [10.1016/s0010-440x\(98\)90030-x](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(98)90030-x) PMID: 9472454.
 30. Rajkumar RP. Recurrent unipolar mania: a comparative, cross-sectional study. *Compr Psychiatry.* 2016;65:136–140.
 31. Starkstein SE, Petraccia G, Tesón A, Chemerinski E, Merello M, Migliorelli R, Leiguarda R. Catatonia in depression: prevalence, clinical correlates, and validation of a scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(3):326–332. doi: [10.1136/jnnp.60.3.326](https://doi.org/10.1136/jnnp.60.3.326) PMID: 8609512; PMCID: PMC1073858.

32. Taylor MA, Abrams R. Catatonia. Prevalence and importance in the manic phase of manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34(10):1223–1225. doi: [10.1001/archpsyc.1977.01770220105012](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1977.01770220105012) PMID: 911221.
33. Rogers D. The motor disorders of severe psychiatric illness: a conflict of paradigms. *Br J Psychiatry*. 1985;147:221–232. doi: [10.1192/bjp.147.3.221](https://doi.org/10.1192/bjp.147.3.221) PMID: 2866007.
34. Lennox BR, Lennox GG. Mind and movement: the neuropsychiatry of movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72Suppl1(Suppl1):I28–I31. doi: [10.1136/jnnp.72.suppl_1.i28](https://doi.org/10.1136/jnnp.72.suppl_1.i28) PMID: 11870201; PMCID: PMC1765578.
35. Dewan MJ. The Psychology of Schizophrenia: Implications for Biological and Psychotherapeutic Treatments. *J Nerv Ment Dis*. 2016;204(8):564–569. doi: [10.1097/NMD.0000000000000548](https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000548) PMID: 27479611.
36. Жариков НМ. Эпидемиологические исследования в психиатрии. Москва: Медицина. 1977:168. Zharikov NM. Epidemiologicheskie issledovaniya v psikiatrii. Moskva: Medicina. 1977:168. (In Russ.)
37. Борисова ПО. Нозологическая дилемма и клинический полиморфизм феномена кататонии. *Психиатрия*. 2020;18(2):61–70. doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-2-61-70](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-61-70)
Borisova PO. Nosological Dilemma and Clinical Polymorphism of the Catatonia Phenomenon. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(2):61–70. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-2-61-70](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-61-70)
38. Смулевич 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16)
39. Shorter E, Fink M. The Madness of Fear: A History of Catatonia. Oxford University Press; 2018. doi: [10.1093/med/9780190881191.001.0001](https://doi.org/10.1093/med/9780190881191.001.0001)
40. Незнанов НГ, Кузнецов АВ. Клинико-психопатологические аспекты патоморфоза кататонических расстройств. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020;1:64–71. doi: [10.31363/2313-7053-2020-1-64-71](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-1-64-71)
Neznanov NG, Kuznetsov AV. Clinical and psychopathological aspects of catatonia pathomorphosis. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2020;1:64–71. (In Russ.). doi: [10.31363/2313-7053-2020-1-64-71](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-1-64-71)
41. Mahendra B. Where have all the catatonics gone? *Psychological Medicine*. 1981;11(4):669–671. doi: [10.1017/S0033291700041155](https://doi.org/10.1017/S0033291700041155)

Сведения об авторе

Дмитрий Владимирович Романов, профессор, доктор медицинских наук, кафедра психиатрии и психосоматики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>
dm.v.romanov@mail.ru

Information about the author

Dmitry V. Romanov, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Department of Psychiatry and Psychosomatics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Department of Boundary Mental Conditions and Psychosomatic Disorders, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>
dm.v.romanov@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
There is no conflict of interests.

Дата поступления 24.01.2022
Received 24.01.2022

Дата рецензии 10.03.2022
Revised 10.03.2022

Дата принятия 11.03.2022
Accepted for publication 11.03.2022

© Розанов В.А., Семёнова Н.В., 2022

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89-008.441.44[578.834.1 + 614.46]

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-74-84>

Суицидальное поведение в условиях пандемии COVID-19

Всеволод Анатольевич Розанов^{1,2}, Наталия Владимировна Семёнова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Всеволод Анатольевич Розанов, v.rozanov@spbu.ru

Резюме

Обоснование: в период пандемии обострились многие проблемы психического здоровья среди населения и появились опасения относительно роста самоубийств. Это привело к активизации исследований суицидального поведения по всему миру. Во многих странах, учитывая постоянно меняющуюся ситуацию, исследования опираются не на национальную статистику, которая обычно запаздывает на 1–1,5 года, а предпринимаются усилия по сбору оперативной информации. **Цель:** обобщить результаты наблюдений суицидального поведения в связи с волнами пандемии и ограничительными мерами и предложить объяснения наблюдаемым тенденциям. **Материалы:** в работе использованы источники, выявленные при мониторинге отечественных и зарубежных информационных ресурсов. **Результаты:** наблюдения показывают, что после объявления жестких ограничительных мер, несмотря на то что вырос уровень переживаемого стресса, так же как показатели тревоги, депрессии, аддикций и других нарушений психического здоровья, в то же время не произошло повышения смертности от самоубийств. Наоборот, во многих странах, городах или отдельных регионах чаще наблюдалось снижение числа завершённых самоубийств, а также нефатального суицидального поведения. Объяснение этому феномену находят в понятии кризиса в сфере социологических теорий в большей степени, чем в медицинской модели суицида. Пандемия рассматривается в публикациях как типичный пример глобального кризиса, для которого характерны острая, хроническая фаза и фаза выхода из кризиса. На выходе из кризиса, а также в долгосрочной перспективе в связи с ожидаемыми серьезными изменениями в жизни больших контингентов людей необходимо быть готовыми к различным, в том числе и негативным последствиям в плане суицидального поведения. **Заключение:** несмотря на то что нынешняя пандемия не привела к росту суицидов, необходимо активизировать исследования в области суицидологии, направленные на разработку, организацию и внедрение более эффективных мер суицидальной превенции, приемлемых культурально и с организационной точки зрения и адаптированных к современному уровню интенсивности информационных потоков.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, самоубийство, наблюдение в режиме реального времени, исторический опыт**Для цитирования:** Розанов В.А., Семёнова Н.В. Суицидальное поведение в условиях пандемии COVID-19. *Психиатрия*. 2022;20(3):74–84. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-74-84>

REVIEW

UDC 616.89-008.441.44[578.834.1 + 614.46]

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-74-84>

Suicidal Behavior During COVID-19 Pandemic

Vsevolod A. Rozanov^{1,2}, Natalia V. Semenova¹¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia²Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Vsevolod A. Rozanov, v.rozanov@spbu.ru

Summary

Background: during the COVID-19 pandemic, many mental health problems among the population have been exacerbated, which raised fears regarding possible increase in suicides. In response to that, studies of suicidal behavior all around the world have grown substantially. In many countries, given the constantly changing situation, research is based not only on national statistical data, which are usually 1–1.5 years late, but efforts are made to collect real-time information. **The aim:** to integrate the results of observations regarding possible associations between suicidal behavior and pandemic waves and restrictive measures and offer explanations for the observed trends. **Materials:** relevant papers were identified during the monitoring of domestic and foreign scientific databases. **Results:** observations show that after the announcement of severe restrictive measures, despite the fact that the level of stress, anxiety, depression, addictions and other mental health disorders

increased in the population, there was no increase in suicide mortality. On the contrary, in many countries, cities and regions, more frequently decrease in completed suicides, as well as in non-fatal suicidal behavior, was observed. The explanation of this phenomenon is related to the concept of crisis and lies in the field of sociological theories to a greater extent than in the field of the medical and psychiatric model of suicide. A pandemic is a typical example of a global crisis, which is characterized by an acute, chronic and recovery phase. After the crisis will be over and in the longer perspective, due to the anticipated serious changes in the lives of large contingents of people, it is necessary to be prepared for possible negative tendencies in suicidal behavior. **Conclusion:** despite the fact that the current pandemic did not result in an increase of suicides, it is necessary to intensify research in the field of suicidology. Efforts aimed at developing, organizing and implementing more effective suicide prevention measures are needed. It is essential that they should be culturally and organizationally acceptable and adapted to the current level of intensity of information flows.

Keywords: COVID-19 pandemic, suicide, real-time observations, historical experiences

For citation: Rozanov V.A., Semenova N.V. Suicidal Behavior During COVID-19 Pandemic. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):74–84. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-74-84>

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 завершается, и весь опыт (медицинский, психологический, социальный), накопленный человечеством за два года борьбы с ней, нуждается в осмыслении. Пандемия COVID-19 характеризуется некоторыми особенностями, которые делают ее уникальным явлением. Главная особенность, на наш взгляд, заключается в том, что эта пандемия произошла в условиях небывалой интенсивности информационных потоков, которые сегодня оказывают влияние на человечество в большей мере, чем реальные события. Не удивительно, что непрямые (т.е. не связанные с инфицированием, а обусловленные психосоциальной обстановкой) последствия этой пандемии оказались в центре внимания [1–3]. Сложнее всего пришлось медицинским работникам, у которых усилились тревога, депрессивные симптомы и нарушения сна, но и среди всего населения также участились аффективные и тревожные расстройства, посттравматические состояния и зависимости [1–3]. На психологическом уровне страх, тревога, ощущение пребывания в западне, одиночество, чувство пессимизма и безнадежности, ощущение потери контроля над жизненной ситуацией вылились в самые разные проявления: гневные реакции, агрессивность, девиантное поведение или, наоборот, — в безразличие, фатализм, пренебрежение к мерам предосторожности и отрицание проблемы [4].

На волне всеобщей тревоги сразу после начала пандемии и беспрецедентных ограничительных мер, которые производили впечатление исключительной серьезности происходящего (решая тем самым главную задачу ограничить заболеваемость и перегрузку системы здравоохранения), появилось довольно много прогнозов относительно вероятности роста частоты самоубийств среди населения [5–7]. Эти прогнозы логически вытекали из очевидного возрастания роли факторов риска и снижения роли протективных факторов вследствие ограничений, социального дистанцирования, возникающих нарушений психического здоровья, а также ожидания возможных экономических последствий [5–7]. Все это рассматривалось в контексте сочетанного влияния инфекционной и информационной эпидемии, или «инфодемии», усиливающей травмирующее влияние на население, особенно на уязвимые

контингенты. Это такие категории граждан, как подростки и молодежь (особенно сильно зависящие от социальных сетей и практические «живущие в сети»), пожилые люди, лица с уже имеющимися нарушениями психического здоровья, экономически уязвимые лица и т.д. [8, 9].

Однако информационная эпидемия имеет и свою положительную сторону. Сегодня мы являемся свидетелями уникальной ситуации в сфере возможностей для анализа медицинской информации, связанной с пандемией. Помимо такого источника, как сайт ВОЗ, активно функционирует большое число национальных платформ, на которых с исчерпывающей полнотой представлены данные о новых подтвержденных случаях, госпитализациях, выздоровлениях, смертности, уровне вакцинации населения и т.д. То же касается возможностей анализа опубликованных данных по психологическим и психиатрическим последствиям данного события, в том числе касательно смертности от самоубийств. Число этих публикаций постоянно растет, отражая изменения в различных странах и регионах мира в связи с новыми волнами пандемии. Во многих странах предпринимаются усилия по сбору оперативной информации, благодаря чему достигнут небывалый уровень информирования о динамике завершенных суицидов в самых разных уголках мира. Это совпало с новой практикой в сфере научных публикаций — появления порталов для оперативного размещения результатов исследований в виде препринтов, таких как *medRxiv* и *bioRxiv*, что оказало большое влияние на обмен информацией и, как утверждают некоторые авторы, навсегда изменило науку, поскольку не до конца верифицированные данные «вырываются наружу» и активно цитируются [10].

В данной публикации мы поставили перед собой задачу представить обзор новейшей информации о ситуации с суицидами при пандемии COVID-19 в мире и проанализировать имеющиеся тенденции. Такой анализ полезен не только для понимания сущности самоубийств, но и для адаптации существующих стратегий превенции, а также для разработки новых подходов, особенно с учетом нарастающей информатизации здравоохранения и все более широкого охвата населения информационными потоками.

**СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ
ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19**

Первые публикации и сообщения о самоубийствах были довольно алармистского толка. На фоне жесткого карантина появились описания отдельных случаев самоубийств, что крайне редко встречается в научных публикациях [11, 12]. Основным мотивом таких сообщений было выявление непосредственной связи события с заболеванием, инфицированием или отторжением, т.е. с коронафобией или стигматизацией заболевших [11, 12]. По мере того как накапливались данные о смертности на определенных территориях, появились работы, в которых авторы оценивали влияние пандемии на изменение числа самоубийств. Эти наблюдения показали, что в течение первых месяцев от начала локдауна (в большинстве стран это конец марта — апрель, иногда май 2020 г.) число самоубийств либо не повысилось, либо даже немного снизилось. Такие сведения поступали из Перу, Японии, США, России, Норвегии и Австрии [13–18]. В России в период наиболее строгих карантинных мер (апрель 2020 г.) уменьшение численности суицидов (по сравнению с апрелем 2019 г.) отмечено в Забайкальском и Краснодарском крае, Удмуртской Республике, Республике Башкортостан, Белгородской области и в Санкт-Петербурге, т.е. в регионах, достаточно удаленных друг от друга, с различным этническим составом и различными социоэкономическими характеристиками [17, 18].

Первые сообщения в научной печати о колебаниях частоты самоубийств во время пандемии были недостаточно доказательными ввиду того, что использовались в основном упрощенные способы анализа [19]. В связи с этим многие суицидологи призывали относиться к этим данным с осторожностью и дожидаться более объективной картины. Тем не менее эти наблюдения сформировали мнение, согласно которому суициды в первой фазе кризиса имеют тенденцию снижаться, а более серьезных проблем следует ожидать позднее. Многие авторы высказывали свои соображения относительно причин этого феномена, в некотором смысле неожиданного, поскольку концепция баланса факторов риска и протективных факторов предсказывала нечто противоположное. Помимо эффекта социальной интеграции (по Дюркгейму) назывались также психологические причины, такие как мобилизация личности, активизация стратегий выживания и ослабление антивитаальных переживаний, уход ранее невыносимых проблем «на второй план» на фоне страха за свою жизнь, а также невозможность нанести самоповреждение в условиях постоянного пребывания на виду у домочадцев и т.п. [13–19].

С целью объективизации и обобщения картины с суицидальным поведением и обоснования адресных мер превенции была сформирована международная инициатива по мониторингу завершенных суицидов в режиме реального времени (International COVID-19 Suicide Research Collaboration, ICSRC) [20].

Организаторы этого проекта собирали данные из различных источников — от сайтов официальной статистики до личных контактов по линии Международной ассоциации суицидальной превенции (IASP). При этом в процессе анализа, учитывая неоднородность охваченных территорий, во главу угла были поставлены экономические аспекты, в частности уровень дохода населения согласно данным Всемирного банка. По результатам сбора данных из 21 страны (16 — с высокими доходами и пять — с доходами выше средних), представленных по месяцам с 1 января 2016 г. по 31 июля 2020 г., с использованием процедуры анализа прерванных рядов было выявлено, что ни в одной из стран за первые 4 мес. пандемии не было зарегистрировано статистически значимого подъема суицидов. Более того, в 12 странах (территориях, провинциях или городах), а именно: в Новом Южном Уэльсе (Австралия), Альберте и Британской Колумбии (Канада), Чили, Лейпциге (Германия), Японии, Новой Зеландии, Южной Корее, штатах Калифорния, Иллинойс и Техас (США), а также в Эквадоре наблюдалось значимое снижение завершенных суицидов на 5–51% (в среднем на 19%) [21]. Этот анализ, а также тот факт, что публикация вышла в журнале *Lancet Psychiatry*, оказали заметное влияние на понимание ситуации с суицидами при пандемии — стало ясно, что при условии экономической поддержки со стороны правительств во время жестких карантинных мер вряд ли следует ожидать подъема суицидов.

По мере развития эпидемического процесса ряд работ подтвердили этот вывод и при более длительном сроке наблюдения и в более широком охвате. Так, в течение всего 2020 г. не было значимого роста суицидов в Финляндии [22], на Тайване наблюдалось снижение их частоты [23], не отмечено значимого повышения этого показателя в России (Санкт-Петербург и Удмуртия) и на Украине (Одесская область) [24]. Снижение распространенности (или обычный уровень) суицидального поведения наблюдалось не только при мониторинге завершенных суицидов, но и в ходе учета суицидальных попыток и обращений за психиатрической помощью. Так, в Израиле отметили снижение поступлений в медицинские учреждения по поводу суицидальных попыток и нанесения самоповреждений с марта 2020 г. по февраль 2021 г. [25]. В Мексике среди подростков общий популяционный уровень суицидальных попыток в 2020 г. существенно не изменился, хотя и произошли изменения в соотношении между мужчинами и женщинами: у мужчин попытки суицида стали менее частыми, в то время как у женщин их частота выросла [26]. На острове Шри-Ланка в первые 5 мес. пандемии зарегистрировано снижение на 35% показателя госпитализаций по поводу суицидальных самоотравлений [27]. В Великобритании (Манчестер) мониторинг обращений по поводу самоповреждений в течение 2019–2021 гг. показал, что в 2020 г. число случаев значительно упало и некоторое снижение наблюдалось и в 2021 г., что, впрочем, не коснулось подростков до 17 лет [28].

В исследовании из другого региона Великобритании (Мидлендс) авторы пишут, что, несмотря на общий рост обращений в службу скорой помощи, число вызовов по поводу суицидальных самоповреждений (особенно самоотравлений) также снизилось [29]. То же самое отмечалось в Уэльсе во время первых двух волн пандемии [30]. Почти все авторы этих исследований говорят о том, что это может отражать разные тенденции — и фактическое уменьшение числа суицидальных попыток, и их меньшую степень тяжести, в силу чего снижается обращаемость за помощью, и невозможность (или опасения) обратиться в медицинское учреждение в условиях пандемии.

Нужно, впрочем, отметить, что снижение суицидального поведения вслед за локдауном не было универсальной тенденцией. Например, в Венгрии в первые 9 мес. пандемии наблюдалось на 16% больше самоубийств, чем было ожидаемо, причем больше среди мужчин — на 18% [31]. В Японии уже к ноябрю 2020 г. после начального спада зарегистрирован значимый подъем численности суицидов среди женщин всех возрастных групп и среди самых молодых и пожилых мужчин [32]. На Тайване на фоне небольшого общего снижения среди самых молодых (< 25 лет) и пожилых (старше 65 лет), наблюдалось увеличение числа случаев среди лиц среднего возраста [33]. В Непале в период с апреля 2020 г. по июнь 2021 г. при сравнении с допандемическим периодом выявлен значимый рост смертности от самоубийства как среди мужчин, так и среди женщин (соответственно на 26 и 30%). Наибольший подъем наблюдался летом 2020 г., впоследствии он быстро нормализовался среди мужчин и несколько медленнее среди женщин [34]. Эти факты свидетельствуют о том, что изменения популяционного уровня частоты суицидов на фоне пандемии не носят универсального характера и подвержены социокультурным, экономическим или иным влияниям. Более того, по мере появления новых волн пандемии снижение суицидальной активности населения может сменяться ее подъемом. Помимо этого, отсутствие каких-либо изменений или даже снижение популяционного уровня распространенности суицидов может скрывать разнонаправленные изменения среди различных половозрастных групп.

В связи с этим актуальной задачей стало выявление групп повышенного риска в условиях пандемии. С начала пандемии появились данные о том, что подростки и молодые взрослые (в возрасте до 25 лет), женщины в целом, а также мужчины старшего возраста более уязвимы в плане нарушений психического здоровья, поскольку среди них было больше проявлений тревоги и эмоциональных реакций [35]. Наблюдения за суицидальным поведением подростков и молодых людей подтвердили опасения. В Австралии с апреля по сентябрь 2020 г. наблюдался значительный рост числа обращений детей и подростков в возрасте 7–18 лет по поводу проблем психического здоровья (на 47%). Основные диагнозы касались нарушений пищевого

поведения, эмоциональных реакций и суицидальных мыслей и самоповреждений (увеличение на 59%), причем все это происходило на фоне общего снижения числа обращений в отделения неотложной помощи [36]. Аналогичные сообщения были из Бразилии [37] и Новой Зеландии, где подъем распространенности суицидальных тенденций среди молодежи был сильнее во время второго локдауна [38]. Во Франции, после начального снижения этого показателя во время первого локдауна, к концу 2020 г. наблюдался значительный (на 299%) рост обращений по поводу суицидальных попыток среди детей в возрасте до 15 лет [39]. В США сразу после начала пандемии весной 2020 г. частота обращений детей и подростков по поводу попыток не изменилась, однако в первые месяцы 2021 г. повысилась примерно на 30% [40]. В то же время в Швейцарии и Германии среди подростков и молодых людей в течение 2020 г. изменений частоты самоповреждений не наблюдалось [41, 42].

Таким образом, многие публикации дают основание утверждать, что подростки и молодые люди, суицидальное поведение которых в последние десятилетия вызывает тревогу у специалистов и всего общества, в условиях пандемии подтвердили свой статус группы повышенного риска. Однако это касается прежде всего нефатальных суицидальных самоповреждений, единственная опубликованная на данный момент работа, в которой оценивали завершённые самоубийства среди детей до 18 лет, не выявила никаких изменений в 2020 г. по сравнению с предыдущим годом [43].

Второй группой, вызывающей определенные опасения, являются пожилые люди. Тот факт, что в исследованиях выявляется рост суицидов среди них, особенно среди мужчин [35], объясняется тем, что они в целом более уязвимы к всеобщим факторам риска (социальная изоляция, тревога о будущем и страх заболеть, посттравматические состояния), а также имеют свои собственные — одиночество, потеря близкого человека, болезни, сниженные жизненные перспективы, экономические трудности и т.д. [44].

Несомненно, ближайшее будущее принесет много новой информации о суицидальном поведении при пандемии, поскольку все научные группы, занимающиеся этим вопросом, продолжают мониторить ситуацию и, конечно же, постараются подвести итог, учитывая переход пандемии в завершающую фазу. В настоящее время в связи с постоянным большим потоком публикаций научной группой ICSRC организован машинный сбор информации в научных поисковиках и хранилищах опубликованных источников в режиме реального времени [45]. Поиск осуществляется по определенным критериям, основными являются «Самоубийство», «Самоповреждение или самоотравление независимо от мотивации и степени намеренности», «Суицидальная попытка» (включая обращение в медицинское учреждение и/или госпитализацию по этому поводу), а также «Суицидальные мысли». Кроме того, учитываются различные факторы,

вмешательства и обстоятельства, влияющие на суицидальное поведение (например, ограничительные меры, сообщения СМИ, статус инфицирования, возможности системы здравоохранения оказывать помощь и т.д.). На октябрь 2020 г. было обработано более 12 тыс. научных сообщений, из них были выбраны только те, которые базировались на четких статистических доказательствах, за исключением малодостоверных источников. Их анализ позволил сделать следующие выводы: вплоть до IV квартала 2020 г. не появилось доказательных данных о повышении уровня завершенных суицидов; в то же время имеются многочисленные свидетельства повышенного психосоциального стресса среди населения; представлены доказательные данные о снижении обращений в медицинские учреждения в связи с суицидальным поведением; однако у тех, кто подвергся заражению, выявляется большая выраженность суицидальных мыслей. При этом во всех публикациях высказывается обеспокоенность относительно ухудшения ситуации в будущем в связи с накапливающимися экономическими проблемами в различных странах [45].

ГИПОТЕЗЫ, ОБЪЯСНЯЮЩИЕ ОСОБЕННОСТИ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ПАНДЕМИИ

Как можно видеть из приведенных данных, несмотря на отдельные сообщения о росте суицидальных проявлений, по крайней мере до конца 2020 г. серьезных признаков роста суицидальной активности в широких слоях населения не появилось. При объяснении этого феномена большинство авторов исходит из экономических и социологических соображений. Например, в Канаде суициды снизились даже на фоне роста безработицы, что напрямую объясняют мерами экономической поддержки граждан [46]. Интересное подтверждение важнейшей роли экономической поддержки дает крупное исследование частоты и содержания обращений за психологической помощью в кризисные линии (по данным 23 горячих линий из 19 стран, из 14 стран ЕС, а также из Китая, США, Израиля, Ливана и Гонконга) [47]. Анализ показал, что в первые 6 нед. после объявления пандемии число обращений увеличилось на 35%, главным образом в связи со страхами, одиночеством и беспокойством относительно своего физического здоровья, но при этом число обращений по поводу суицидальных мыслей, проблем во взаимоотношениях и насилия по сравнению с допандемическим уровнем снизилось. Интересно, что обращения с суицидальными мотивами особенно заметно снизились с момента объявления об удлинении периода оплаченных отпусков, что прямо указывает на роль экономической поддержки [47].

Впрочем, одними экономическими факторами нельзя объяснить происходящее. Так, снижение суицидов имело место не только в странах с высоким и выше среднего уровнем дохода населения, где выплаты

были существенными, но и в странах с низкими доходами, где уровень социальной защиты населения ниже [48]. Многие исследования косвенно указывают на то, что в снижение суицидальных тенденций внесли свой вклад психологические факторы. В Австрии, например, несмотря на то что в течение первого года пандемии отмечались постоянно высокие показатели тревоги и депрессии, во время каждого нового объявления локдауна суицидальные тенденции снижались [49]. Можно предположить, что на фоне новых серьезных ограничительных мер и нового витка страха хронические психологические и социальные проблемы и порождаемые ими антивитальные тенденции даже у самых уязвимых личностей «уходят на второй план», становятся малозначимыми [49, 50]. Тот факт, что повышение уровня тревоги, дистресса и депрессивных переживаний среди населения не конвертируется в суицидальные мысли и поступки, по мнению многих исследователей, связан с объединяющим влиянием пандемии, восприятием этого кризиса как глобальной угрозы для всего человечества, преобладанием стратегий и психологии выживания в противовес суицидальным тенденциям [17, 21, 24, 50].

Не последнюю роль мог сыграть и такой фактор — коллективная травма могла актуализировать коллективную надежду и веру в будущее благополучие благодаря быстрому появлению вакцин и возможностям защитить себя [51]. Обсуждая возможные причины ограничения суицидального поведения в условиях пандемии и ее информационного сопровождения, необходимо учитывать, что люди, погибающие вследствие самоубийства, представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу, с различными мотивами и факторами риска. В условиях пандемии проявились самые разные психологические и поведенческие последствия (от коронафобии, затворничества и ревностного следования санитарным рекомендациям до безразличия, фатализма и преднамеренного нарушения правил), и актуализировались разные стратегии адаптации (от неадаптивного оптимизма до разумного и взвешенного следования стратегиям здоровья) [52]. В связи с этим можно ожидать позитивных поведенческих изменений среди тех, кто был изначально привержен девиантным поведенческим стратегиям — они могли в первую очередь изменить свое поведение под влиянием опасности.

Нужно также учитывать, что общая картина сейчас формируется под влиянием исследований, охвативших далеко не все страны и континенты. Так, практически нет данных из стран Африки, население которых суммарно составляет 1,4 млрд чел. В целом наблюдаемое снижение суицидов в первый год пандемии более логично объясняется социологическими теориями и психологическими соображениями, чем психиатрическими представлениями (например, об обострении психических расстройств). Это может отражать то обстоятельство, что роль психиатрических факторов риска снижается, в то время как роль защитных

факторов коллективного уровня возрастает. Несмотря на несомненные нейropsychиатрические последствия перенесенной инфекции, в литературе нет сведений о росте суицидов среди лиц с психическими нарушениями, перенесшими COVID-19. Что касается лиц с уже имеющимися психическими расстройствами, то среди госпитализированных после начала пандемии несколько возросло число попыток, но интенсивность суицидальных мыслей не увеличилась [53].

Пандемия, несомненно, нанесла ущерб психическому здоровью и психологическому благополучию человечества, однако люди не могут бояться и тревожиться слишком долго. В течение нескольких месяцев проблема стала неким фоном существования, нарушения психического здоровья постепенно пришли в популяции к обычному уровню, система оказания психиатрической и психологической помощи быстро адаптировалась к новым условиям, частично перешла в онлайн-режим или нашла приемлемые варианты оказания традиционной помощи. Многие ранние исследования, проведенные сразу после начала массовой инфекционной атаки на человечество, особенно проведенные посредством онлайн-опросов, скорее всего, демонстрировали завышенные результаты распространенности расстройств. Они выдавали состояние наиболее тревожной и подверженной влиянию информации части населения за состояние всего социума.

Недавно проведенный анализ многочисленных исследований подобного рода (тоже далеко не всегда выполненных по высоким стандартам) показал тем не менее, что человечество оказалось намного более устойчиво к данному кризису, чем это представлялось в самом начале [54]. Несомненно, существуют группы, более уязвимые по разным причинам и подверженные нарушениям, к ним, по итогам исследований, относятся подростки и медработники, особенно на первых этапах пандемии. Однако у значительной части населения быстро сформировалась способность справляться со стрессом, и если тревога действительно была выше обычной, то депрессия у широких контингентов развивалась далеко не всегда [54].

НАЗАД В БУДУЩЕЕ — ЧЕМУ УЧАТ НЫНЕШНЯЯ И ПРОШЛЫЕ ПАНДЕМИИ

Человечеству уже предсказывают приход новых пандемий, которые будут тяжелее и опаснее, чем COVID-19 [55]. Наряду с этим, все, что происходит сейчас, будит большой интерес к событиям прошлого, в частности к широко известной пандемии испанского гриппа (испанки). Эта пандемия случилась практически 100 лет тому назад и забрала, судя по имеющимся оценкам, в процентном отношении к тогдашнему населению земли намного больше жизней, чем пандемия нового коронавируса. В то же время в информационном отношении она была совсем иной. Правительства крупнейших стран, вовлеченных в военные действия Первой мировой войны (Германия, Австро-Венгерская,

Османская и Российская империи, Британская империя, Французская Республика), стремились не распространять информацию о смертности, а проблема суицидов вообще не стояла на повестке дня. Только в 1992 г. американский суицидолог Айра Вассерман опубликовал работу, в которой привел анализ статистики смертности населения США в период с 1910 по 1920 г. и сообщил, что пандемия спровоцировала подъем самоубийств [56]. В качестве основного объяснения автор выдвигал идею о влиянии такого фактора, как социальное дистанцирование.

В недавней работе, используя данные по 43 крупным городам США, исследователи также попытались найти связь смертности от суицида с мерами социальной изоляции [57]. В то же время эти результаты совсем недавно подвергнуты сомнениям. Данные по тем же 43 городам США были проанализированы повторно, из этого анализа следует, что требования социального дистанцирования во время пандемии 1918–1920 гг. могли быть связаны со снижением, а не с повышением уровня самоубийств, более того, ни в одном из этих городов более высокая смертность от гриппа не сопровождалась повышением уровня суицидов [58]. Это указывает также на важность стандартизации приемов анализа, что является сложной задачей, поскольку «золотого стандарта» в суицидологии по этому вопросу не существует. Основным приемом является анализ временных рядов, который может быть реализован различными средствами математической статистики, которые, в свою очередь, основываются на разных моделях и допущениях.

Недавно были проанализированы данные по смертности от самоубийств в США в период, когда бушевала испанка, с учетом расовой принадлежности населения [59]. Оказалось, что в постпандемический период (1921–1928 гг.) среди белого населения самоубийства выросли на 10%, в то время как среди небелого (негритянского в подавляющем числе) населения — снизились на 2%. Авторы обращают внимание, что среди цветного населения и в допандемический период уровень суицидальной смертности был более чем в два раза ниже, чем среди белого. И все это, несмотря на дискриминацию и сегрегацию, характерную для США начала XX в. Авторы полагают, что это связано с протективными факторами культурного характера. В их числе — характерные для тогдашнего черного населения религиозность, коллективизм, ценность и значение семейных отношений, способность открыто выражать свои чувства и психологическая ориентация на текущие события в противовес ожиданиям от будущего с их неизбежной тревогой [59]. Эти же авторы проанализировали также данные о смертности от суицидов в Новой Зеландии в период с 1909 по 1929 г. Оказалось, что в период максимальной смертности на полях сражений во время Первой мировой войны (1914–1918 гг.) и во время пандемии испанки (1919–1920 гг.) уровень самоубийств был едва ли не самым низким. В то же время с 1921 по 1929 г. на фоне снижения экономических

показателей число самоубийств выросло на 16,7% [60]. Впрочем, обе упомянутые работы не используют каких-либо методов статистического анализа временных рядов и опираются только на фактические колебания данных официальной статистики, т.е. являются экологическими наблюдениями.

Представляется, что понимание динамики суицидов при нынешней пандемии и в прошлом наиболее логично объясняется с позиций концепции глобального кризиса, при котором возрастает роль коллективного сознания. Недаром во многих исследованиях такие события, как война, пандемия, катастрофа национального масштаба, межэтнический конфликт и экономический кризис, рассматриваются с позиций суицидологии как факторы близкого порядка [61, 62]. При этом наиболее приемлемые объяснения дают социологические (по Дюркгейму), а не социально-психологические или медико-социальные теории. Разумеется, это не отменяет роли фактора патоморфоза психических расстройств в генезе суицидальных проявлений. Однако на данном этапе важнее рассматривать фазы кризиса — острую, хроническую и фазу разрешения кризиса. В острой фазе суицидальное поведение в большинстве случаев снижается, после чего наблюдается либо стабилизация, либо кратковременный подъем его частоты. В то же время необходимо учитывать, что мир становится все более глобальным и информационно-зависимым. Это несет в себе и новые риски, и новые возможности. На выходе из кризиса, а также в долгосрочной перспективе в связи с ожидаемыми серьезными изменениями в жизни больших контингентов людей вероятность негативных изменений в сфере суицидального поведения населения исключить нельзя. Поэтому многое будет зависеть от осмысления динамики психологических процессов на коллективном уровне и связанных с ними психиатрических последствий на индивидуальном уровне. Это, вероятно, потребует коррекции стратегий суицидальной превенции, при совершенствовании которых все большее внимание должно быть уделено роли информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусный кризис обострил множество проблем в обществе и привлек внимание к проблемам психического здоровья социума, а также к проблеме самоубийств. В то же время этот кризис принес много новой информации, важной для понимания причин нарушений психического здоровья, факторов уязвимости и устойчивости в условиях роста инфекционной заболеваемости и смертности и небывалой скорости распространения информации о происходящем. Опасения относительно резкого увеличения смертности от суицида не подтвердились, наоборот, на первых этапах, в период наиболее строгого карантина, уровень самоубийств снизился. Этому есть множество объяснений, но наиболее вероятным выглядит такое: в период острой опасности актуализируются

все витальные тенденции, в то время как антивита́льные уходят на второй план, общество объединяется и «цементируется» перед лицом угроз, по крайней мере, на короткое время. Влияние социальной изоляции, которому уделяли внимание многие суицидологи и которое по всем канонам представляется важным фактором, снижающим возможности социальной поддержки, не подтверждается в исследованиях. Можно предположить, что при современных средствах коммуникаций, включая видеосвязь, возможности межличностного общения и оказания поддержки друг другу, настолько возросли, что изоляция на самом деле стала возможностью больше общаться друг с другом. Парадоксально, но изначально разобщенное, атомизированное современное общество в условиях пандемии сплотилось, а гаджеты — источник современных зависимостей — сыграли роль инструмента, укрепляющего общение. Снижение суицидов в период роста инфекционной заболеваемости и смертности выявлено не только при пандемии COVID-19. Более углубленное изучение смертности от суицидов во время пандемии испанского гриппа столетней давности, информационное сопровождение которой было совершенно иным, также не подтверждает, что социальная изоляция может спровоцировать суицидальное поведение. Эти наблюдения информируют нас о том, что суицидальное поведение больших масс людей подчиняется сложным законам, и простые схемы, основанные на балансе факторов риска и защитных факторов, действуют не всегда. Самоубийство — это одновременно и индивидуальный акт, и статистически устойчивое явление в популяции. Факторы, влияющие на индивидуальном и групповом уровне, неоднородны и могут действовать разнонаправленно. Несмотря на в целом благоприятный эффект на уровне популяции, страдания отдельных личностей и тот ущерб, который наносится социуму суицидальным поведением, являются основанием для активизации усилий по превенции. Эти меры должны быть направлены на все общество в целом, а не только на группы риска, которые проявили себя при пандемии. Необходимо использовать информатизацию общества и все современные возможности широкого доступа к информации для повышения эффективности широких превентивных мер и стремиться ослабить травмирующее влияние современных информационных потоков.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Бойко ОМ, Медведева ТИ, Ениколопов СН, Воронцова ОЮ, Казьмина ОЮ. Психологическое состояние людей в период пандемии COVID-19 и мишени психологической работы. *Психологические исследования*. 2020;13(70):1–12. doi: [10.54359/ps.v13i70.196](https://doi.org/10.54359/ps.v13i70.196) Boyko OM, Medvedeva TI, Enikolopov SN, Vorontsova OYu, Kazmina OYu. The psychological state of people during the COVID-19 pandemic and the target of psychological work. *Psychological*

- Studies*. 2020;13(70):1–12. (In Russ.). doi: [10.54359/ps.v13i70.196](https://doi.org/10.54359/ps.v13i70.196)
2. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020;89:531–542. doi: [10.1016/j.bbi.2020.05.048](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048)
 3. Preti E, Pierro RD, Perego G, Bottini M, Casini E, Ierardi E, Madeddu F, Mazzetti M, Riva Crugnola C, Taranto P, Mattei VD. Short-term psychological consequences of the COVID-19 pandemic: Results of the first wave of an ecological daily study in the Italian population. *Psychiatry Res*. 2021;305:114206. doi: [10.1016/j.psychres.2021.114206](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114206)
 4. Малых СБ, Ситникова МА. Психологические риски пандемии COVID-19. В кн.: Психологическое сопровождение пандемии COVID-19 / Под ред. ЮП Зинченко. М.: Изд-во МГУ; 2021:31–61. Malykh SB, Sitnikova MA. Psychological risks during the COVID-19 pandemic. In: *Psychological Guidance during the COVID-19 Pandemic*. (Ed) YuP Zinchenko. Moscow: MSU; 2021:31–61. (In Russ.).
 5. Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM*. 2020 Oct 1;113(10):707–712. doi: [10.1093/qjmed/hcaa202](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202) PMID: 32539153; PMCID: PMC7313777.
 6. Brown S, Schuman DL. Suicide in the time of COVID-19: A perfect storm. *J Rural Health*. 2021 Jan;37(1):211–214. doi: [10.1111/jrh.12458](https://doi.org/10.1111/jrh.12458) Epub 2020 Jun 8. PMID: 32362027; PMCID: PMC7267332.
 7. Любов ЕБ, Зотов ПБ, Положий БС. Пандемии и суицид: идеальный шторм и момент истины. *Суицидология*. 2020;11(1):3–38. doi: [10.32878/suiciderus.20-11-01\(38\)-3-38](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-01(38)-3-38) Lyubov EB, Zotov PB, Polozhy BS. Pandemics and suicide: a perfect storm and a moment of truth. *Suicidology*. 2020;11(1):3–38. (In Russ.). doi: [10.32878/suiciderus.20-11-01\(38\)-3-38](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-01(38)-3-38)
 8. Garfin DR, Silver RC, Holman EA. The novel coronavirus (COVID-2019) outbreak: Amplification of public health consequences by media exposure. *Health Psychol*. 2020;39:355–357. doi: [10.1037/hea0000875](https://doi.org/10.1037/hea0000875)
 9. Rozanov VA, Rutz W. Psychological trauma through mass media: implications for a current “pandemic-infodemic” situation (A narrative review). *World Soc Psychiatry*. 2021;3:77–86. doi: [10.4103/wsp.wsp_90_20](https://doi.org/10.4103/wsp.wsp_90_20)
 10. Watson C. Rise of the preprint: how rapid data sharing during COVID-19 has changed science forever. *Nat Med*. 2022;28:2–5. doi: [10.1038/s41591-021-01654-6](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01654-6)
 11. Mamun MA, Griffiths MD. First COVID-19 suicide case in Bangladesh due to fear of COVID-19 and xenophobia: Possible suicide prevention strategies. *Asian J Psychiatr*. 2020;51:102073. doi: [10.1016/j.ajp.2020.102073](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102073) Epub 2020 Apr 7. PMID: 32278889; PMCID: PMC7139250.
 12. Goyal K, Chauhan P, Chhikara K, Gupta P, Singh MP. Fear of COVID 2019: First suicidal case in India! *Asian J Psychiatr*. 2020;49:101989. doi: [10.1016/j.ajp.2020.101989](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.101989)
 13. Ueda M, Nordström R, Matsubayashi T. Suicide and mental health during the COVID-19 pandemic in Japan. *J Public Health (Oxf)*. 2021;fdab113. doi: [10.1093/pubmed/fdab113](https://doi.org/10.1093/pubmed/fdab113) Epub ahead of print. PMID: 33855451; PMCID: PMC8083330.
 14. Qin P, Mehlum L. National observation of death by suicide in the first 3 months under COVID-19 pandemic. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;143(1):92–93. doi: [10.1111/acps.13246](https://doi.org/10.1111/acps.13246)
 15. Calderon-Anyosa RJC, Kaufman JS. Impact of COVID-19 lockdown policy on homicide, suicide, and motor vehicle deaths in Peru. *Prev Med*. 2021;143:106331. doi: [10.1016/j.ypmed.2020.106331](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106331) Epub 2020 Nov 21. PMID: 33232687; PMCID: PMC7680039.
 16. Deisenhammer EA, Kemmler G. Decreased suicide numbers during the first 6 months of the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res*. 2021;295:113623. doi: [10.1016/j.psychres.2020.113623](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113623)
 17. Кекелидзе ЗИ, Положий БС, Бойко ЕО, Васильев ВВ, Евтушенко ЕМ, Каменщиков ЮГ, Руженков ВА, Руженкова ВВ, Сахаров АВ, Ступина ОП, Тимербулатов ИФ. Суициды в период пандемической самоизоляции. *Российский психиатрический журнал*. 2020;3:4–13. doi: [10.24411/1560-957X-2020-10301](https://doi.org/10.24411/1560-957X-2020-10301) Kekelidze ZI, Polozhy BS, Boyko OE, Vasiliev VV, Evtushenko EM, Kamenshchikov YuG, Ruzhenkov VA, Ruzhenkova VV, Sakharov AV, Stupina OP, Timerbulatov IF, Suicide during the pandemic self-isolation. *Russian Psychiatric Journal*. 2020;3:4–13. (In Russ.). doi: [10.24411/1560-957X-2020-10301](https://doi.org/10.24411/1560-957X-2020-10301)
 18. Rozanov VA, Semenova NV, Isakov VD, Yagmurov OD, Vuks AY, Freize VV, Neznanov NG. Suicides in the COVID-19 pandemic — are we well informed regarding current risks and future prospects? *Consortium Psychiatricum*. 2021;2(1):32–39. doi: [10.17816/CP56](https://doi.org/10.17816/CP56)
 19. John A, Eyles E, McGuinness L, Okolie C, Olorisade B, Schmidt L, Webb R, Arensman E, Hawton K, Kapur N, Moran P, O'Connor R, O'Neill S, Gunnell D, Higgins J. The impact of the COVID-19 pandemic on self-harm and suicidal behaviour: a living systematic review. *F1000Research*. 2020;9:1097 doi: [10.12688/f1000research.25522.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.25522.1)
 20. John A, Pirkis J, Gunnell D, Appleby L, Morrissey J. Trends in suicide during the covid-19 pandemic Prevention must be prioritised while we wait for a clearer picture. *BMJ*. 2020;371:m4352. doi: [10.1136/bmj.m4352](https://doi.org/10.1136/bmj.m4352)
 21. Pirkis J, John A, Shin S., DelPozo-Banos M, Arya V, Analuisa-Aguilar, P Appleby L, Arensman E, Bantjes J, Baran A, Bertolote JM, Borges G, Brečić P, Caine E, Castelpietra G, Chang S-S, Colchester D, Crompton D, Curkovic M, Deisenhammer EA, Du C, Dwyer J, Erlangsen A, Faust JS, Fortune S, Garrett A, George D, Gerstner R, Gilissen R, Gould M, Hawton K, Kanter J, Kapur N, Khan M, Kirtley OJ, Knipe D, Kolves K, Leske S, Marahatta K, Mittendorfer-Rutz E, Neznanov N,

- Niederkrötenhaler T, Nielsen E, Nordentoft M, Oberlacher H, O'Connor RC, Pearson M, Phillips MR, Platt S, Plener PL, Psota G, Qin P, Radeloff D, Rados C, Reif A, Reif-Leonhard C, Rozanov V, Schlang C, Schneider B, Semenova N, Sinyor M, Townsend E, Ueda M, Vijayakumar L, Webb RT, Weerasinghe M, Zalsman G, Gunnell D, Spittal MJ. Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(7):579–588. doi: [10.1016/S2215-0366\(21\)00091-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00091-2)
22. Partonen T, Kiviruusu O, Grainger M, Suvisaari J, Eklun A, Virtanen A, Kauppi R. Suicides from 2016 to 2020 in Finland and the effect of the COVID-19 pandemic. *Br J Psychiatry*. 2022;220(1):38–40. doi: [10.1192/bjp.2021.136](https://doi.org/10.1192/bjp.2021.136) PMID: 35045896.
 23. Lin C-Y, Chang S-S, Shen L-J. Decrease in suicide during the first year of the COVID-19 pandemic in Taiwan. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(6):21br14137. doi: [10.4088/JCP.21br14137](https://doi.org/10.4088/JCP.21br14137)
 24. Rozanov VA, Semenova NV, Kamenshchikov YuG, Vuks AY, Freize VV, Malyshko LV, Zakharov SE, Kamenshchikov AY, Isakov VD, Krivda GF, Yagmur-ov OD, Neznanov NG. Suicides during the COVID-19 pandemic: comparing frequencies in three population groups, 9.2 million people overall. *Health Risk Analysis*. 2021;2:132–144. doi: [10.21668/health.risk/2021.2.13.eng](https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.2.13.eng)
 25. Travis-Lumer Y, Kodesh A, Goldberg Y, Frangou S, Levine S. Attempted suicide rates before and during the COVID-19 pandemic: Interrupted time series analysis of a nationally representative sample. *Psychol Med*. 2021;1–7. doi: [10.1017/S0033291721004384](https://doi.org/10.1017/S0033291721004384)
 26. Valdez-Santiago R, Villalobos A, Arenas-Monreal L, González-Forteza C, Hermosillo-de-la-Torre AE, Benjet C, Wagner FA. Comparison of suicide attempts among nationally representative samples of Mexican adolescents 12 months before and after the outbreak of the Covid-19 pandemic. *J Aff Disord*. 2022;298(A):65–68. doi: [10.1016/j.jad.2021.10.111](https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.111)
 27. Knipe D, Silva T, Aroos A, Senarathna L, Hettiarachchi NM, Galappaththi SR, Spittal MJ, Gunnell D, Metcalfe C, Rajapakse T. Hospital presentations for self-poisoning during COVID-19 in Sri Lanka: an interrupted time-series analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(10):892–900. doi: [10.1016/S2215-0366\(21\)00242-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00242-X)
 28. Steeg S, Bojanić L, Tilston G, Williams R, Jenkins DA, Carr MJ, Peek N, Ashcroft DM, Kapur N, Voorhees J, Webb RT. Temporal trends in primary care-recorded self-harm during and beyond the first year of the COVID-19 pandemic: Time series analysis of electronic healthcare records for 2.8 million patients in the Greater Manchester Care Record. *EclinicalMedicine*. 2021;41:101175. doi: [10.1016/j.eclinm.2021.101175](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101175)
 29. Moore H, Siriwardena A, Gussy M, Tanser F, Hil, B, Spaight R. Mental health emergencies and COVID-19: The impact of 'lockdown' in the East Midlands of the UK. *BJPsych Open*. 2021;7(4):E139. doi: [10.1192/bjo.2021.973](https://doi.org/10.1192/bjo.2021.973)
 30. DelPozo-Banos M, Lee SC, Friedmann Y, Akbari A, Torabi F, Lloyd K, Lyons RA, John A. Healthcare presentations with self-harm and the association with COVID-19: an e-cohort whole population-based study using individual-level linked routine electronic health records in Wales, UK, 2016 — March 2021. *medRxiv*. doi: [10.1101/2021.08.13.21261861](https://doi.org/10.1101/2021.08.13.21261861)
 31. Osváth P, Bálint L, Németh A, Kapitány B, Rihmer Z, Döme P. [Changes in suicide mortality of Hungary during the first year of the COVID-19 pandemic] *Orv. Hetil*. 2021;162(41):1631–1636. doi: [10.1556/650.2021.32346](https://doi.org/10.1556/650.2021.32346)
 32. Eguchi A, Nomura S, Gilmour S, Harada N, Sakamoto H, Ueda P, Yoneoka D, Tanoue Y, Kawashima T, Hayashi TI, Arima Y, Suzuki M, Hashizume M. Suicide by gender and 10-year age groups during the COVID-19 pandemic vs previous five years in Japan: An analysis of national vital statistics. *Psychiatry Res*. 2021;305:114173. doi: [10.1016/j.psychres.2021.114173](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114173)
 33. Chen Y-Y, Yang C-T, Pinkney E, Yip PSF. Suicide trends varied by age-subgroups during the COVID-19 pandemic in 2020 in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2021. doi: [10.1016/j.jfma.2021.09.021](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.09.021)
 34. Acharya B, Subedi K, Acharya P, Ghimire S. Association between COVID-19 pandemic and the suicide rates in Nepal. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0262958. doi: [10.1371/journal.pone.0262958](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262958)
 35. Rodríguez-Rey R, Garrido-Hernansaiz H, Collado S. Psychological impact and associated factors during the initial stage of the coronavirus (COVID-19) pandemic among the general population in Spain. *Front. Psychol*. 2020;11:1540. doi: [10.3389/fpsyg.2020.01540](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01540)
 36. Carison A, Babl FE, O'Donnell SM. Increased paediatric emergency mental health and suicidality presentations during COVID-19 stay at home restrictions. *Emerg Med Australas*. 2022;34:85–91. doi: [10.1111/1742-6723.13901](https://doi.org/10.1111/1742-6723.13901)
 37. de Oliveira SMT, Galdeano EA, da Trindade EMGG, Fernandez RS, Buchaim RL, Buchaim DV, da Cunha MR, Passos SD. Epidemiological Study of Violence against Children and Its Increase during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:10061. doi: [10.3390/ijerph181910061](https://doi.org/10.3390/ijerph181910061)
 38. Thornley S, Grant C, Sundborn G. Higher rates of hospital treatment for parasuicide are temporally associated with COVID-19 lockdowns in New Zealand children. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(12):2039–2040. doi: [10.1111/jpc.15743](https://doi.org/10.1111/jpc.15743)
 39. Cousien A, Acquaviva E, Kernéis S, Yazdanpanah Y, Delorme R. Temporal trends in suicide attempts among children in the decade before and during the COVID-19 pandemic in Paris, France. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128611. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.28611](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28611)

40. Coates L, Marshall R, Johnson K, Foster BA. Mental health utilization in children in the time of COVID-19. medRxiv. 2021.08.11.21261712. doi: [10.1101/2021.08.11.21261712](https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261712)
41. Steinhoff A, Bechtiger L, Ribeaud D, Murray AL, Hepp U, Eisner M, Shanahan L. Self-injury and domestic violence in young adults during the COVID-19 pandemic: trajectories, precursors, and correlates. *J Res Adolesc.* 2021;31(3):560–575. doi: [10.1111/jora.12659](https://doi.org/10.1111/jora.12659)
42. Bruns N, Willemsen L, Holtkamp K, Kamp O, Dudda M, Kowall B, Stang A, Hey F, Blankenburg J, Hemmen S, Eifinger F, Fuchs H, Haase R, Andrée C, Heldmann M, Potratz J, Kurz D, Schumann A, Müller-Knapp M, Mand N, Doerfel C, Dahlem P, Rothoef T, Ohlert M, Silkenbäumer K, Dohle F, Indraswari F, Niemann F, Jahn P, Merker M, Braun N, Nunez FB, Engler M, Heimann K, Wolf G, Wulf D, Hollborn C, Freymann H, Allgaier N, Knirsch F, Dercks M, Reinhard J, Hoppenz M, Felderhoff-Müser U, Dohna-Schwake C. Trends in accident-related admissions to pediatric intensive care units during the first COVID-19 lockdown in Germany. *medRxiv.* Preprint. doi: [10.1101/2021.08.06.21261728](https://doi.org/10.1101/2021.08.06.21261728)
43. Odd D, Williams T, Appleby L, Gunnell D, Luyt K. Child suicide rates during the COVID-19 pandemic in England. *J Affect Disord Rep.* 2021;6:100273. doi: [10.1016/j.jadr.2021.100273](https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100273)
44. Wand A, Zhong BL, Chiu H, Draper B, De Leo D. COVID-19: the implications for suicide in older adults. *International Psychogeriatrics.* 2020;32(10):1225–1230. doi: [10.1017/S1041610220000770](https://doi.org/10.1017/S1041610220000770)
45. John A, Eyles E, Webb RT, Okolie C, Schmidt L, Arensman E, Hawton K, O'Connor RC, Kapur N, Moran P, O'Neill S, McGuinness LA, Olorisade BK, Dekel D, Macleod-Hall C, Cheng H-Y, Higgins JPT, Gunnell D. The impact of the COVID-19 pandemic on self-harm and suicidal behaviour: update of living systematic review [version 2; peer review: 1 approved, 2 approved with reservations]. *F1000Research.* 2021;9:1097. doi: [10.12688/f1000research.25522.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.25522.2)
46. McIntyre RS, Lui LM, Rosenblat JD, Ho R, Gill H, Mansur RB, Teopiz K, Liao Y, Lu C, Subramaniapillai M, Nasri F, Lee Y. Suicide reduction in Canada during the COVID-19 pandemic: lessons informing national prevention strategies for suicide reduction. *J R Soc Med.* 2021;114(10):473–479. doi: [10.1177/01410768211043186](https://doi.org/10.1177/01410768211043186)
47. Brühlhart M, Klotzbücher V, Lalive R, Reich SK. Mental health concerns during the COVID-19 pandemic as revealed by helpline calls. *Nature.* 2021;600:121–126. doi: [10.1038/s41586-021-04099-6](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04099-6)
48. Knipe D, John A, Padmanathan P, Eyles E, Dekel D, Higgins JPT, Bantjes J, Dandona R, Macleod-Hall K, McGuinness LA, Schmidt L, Webb RT, Gunnell D. Suicide and self-harm in low- and middle- income countries during the COVID-19 pandemic: A systematic review. *medRxiv.* doi: [10.1101/2021.09.03.21263083](https://doi.org/10.1101/2021.09.03.21263083)
49. Niederkrotenthaler T, Laido Z, Kirchner S, Braun M, Metzler H, Waldhör T, Strauss MJ, Garcia D, Till B. Mental health over nine months during the SARS-CoV-2 pandemic: Representative cross-sectional survey in twelve waves between April and December 2020 in Austria. *J Affect Disord.* 2022;296:49–58. doi: [10.1016/j.jad.2021.08.153](https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.153)
50. Розанов ВА. Глобальные кризисы и катастрофы и суицидальное поведение (на примере пандемии COVID-19). В кн.: COVID-19: первый опыт. 2020. Коллективная монография / Под ред. проф. П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор-Бук, 2021:61–87.
Rozanov VA. Global crises and catastrophes and suicidal behavior (on the example of the COVID-19 pandemic. In: COVID-19: the first experiences. 2020. Collective monograph. (Ed) PB Zotov. Tyumen': Vector-Book. 2021:61–87. (In Russ.).
51. Sinyor M, Knipe D, Borges G, Ueda M, Pirkis J, Phillips MR, Gunnell D, the International COVID-19 Suicide Prevention Research Collaboration. Suicide Risk and prevention during the COVID-19 pandemic: One year on. *Arch Suicide Res.* 2021;23:1–6. doi: [10.1080/13811118.2021.1955784](https://doi.org/10.1080/13811118.2021.1955784)
52. Гордеева ТО, Сычев ОА. Психологические предикторы благополучия и следования правилам здорового поведения во время эпидемии коронавируса (COVID-19) в России. В кн.: Психологическое сопровождение пандемии COVID-19 / под ред. ЮП Зинченко. М.: Изд-во МГУ. 2021:62–98.
Gordeeva TO, Sychev OA. Psychological predictors of well-being and following healthy life guidelines during the COVID-19 pandemic in Russia. In: Psychological Guidance during the COVID-19 Pandemic. (Ed) YuP. Zinchenko. Moscow: MSU; 2021:62–98. (In Russ.).
53. Berardelli I, Sarubbi S, Rogante E, Cifrodelli M, Erbuto D, Innamorati M, Lester D, Pompili M. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide ideation and suicide attempts in a sample of psychiatric inpatients. *Psychiatry Res.* 2021;303:114072. doi: [10.1016/j.psychres.2021.114072](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114072)
54. Manchia M, Gathier AW, Yapici-Eser H, Schmidt MV, de Quervain D, van Amelsvoort T, Bisson JI, Cryan JF, Howes OD, Pinto L, van der Wee NJ, Domschke K, Branchi I, Vinkers CH. The impact of the prolonged COVID-19 pandemic on stress resilience and mental health: A critical review across waves. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;55:22–83. doi: [10.1016/j.euroneuro.2021.10.864](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.864)
55. Smitham E, Glassman A. The Next Pandemic Could Come Soon and Be Deadlier. Center for Global Development. August 25, 2021. <https://www.cgdev.org/blog/the-next-pandemic-could-come-soon-and-be-deadlier>
56. Wasserman IM. The impact of epidemic, war, prohibition and media on suicide: United States, 1910–1920. *Suicide Life Threat Behav.* 1992;22:240–254.

57. Stack S, Rockett IRH. Social distancing predicts suicide rates: Analysis of the 1918 flu pandemic in 43 large cities, research note. *Suicide Life Threat Behav.* 2021;51(5):833–835. doi: [10.1111/sltb.12729](https://doi.org/10.1111/sltb.12729)
58. Gaddy HG. Social distancing and influenza mortality in 1918 did not increase suicide rates in the United States. *Popul Health.* 2021;16:100944. doi: [10.1016/j.ssmph.2021.100944](https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100944)
59. Bastiampillai T, Allison S, Looi J. Spanish Flu (1918–1920) Impact on US Suicide Rates by Race: Potential Future Effects of the COVID-19 Pandemic. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2021;23(6):21com03088. doi: [10.4088/PCC.21com03088](https://doi.org/10.4088/PCC.21com03088)
60. Bastiampillai T, Allison S, Smith D, Mulder R, Looi JC. The Spanish Flu pandemic and stable New Zealand suicide rates: historical lessons for COVID-19. *N Z Med J.* 2021;134(1541):134–137.
61. Lester D. Suicide during war and genocide. In: Oxford Textbook on Suicidology and Suicide Prevention. D. Wasserman, C. Wasserman (eds). NY: Oxford University Press, 2009:215–218.
62. Розанов ВА. Насущные задачи в сфере суицидальной превенции в связи с пандемией COVID-19. *Суицидология.* 2020;11(1):39–52. doi: [10.32878/suiciderus.20-11-01\(38\)-39-52](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-01(38)-39-52)
Rozanov VA. Nasushchnye zadachi v sfere suicidal'noj prevencii v svyazi s pandemiej COVID-19. *Suicidologiya.* 2020;11(1):39–52. (In Russ.). doi: [10.32878/suiciderus.20-11-01\(38\)-39-52](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-01(38)-39-52)

Сведения об авторах

Всеволод Анатольевич Розанов, профессор, доктор медицинских наук, кафедра психологии здоровья и отклоняющегося поведения, факультет психологии, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9641-7120>

v.rozanov@spbu.ru

Наталья Владимировна Семёнова, доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-организационной и методической работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2798-8800>

mnoma@mail.ru

Information about the authors

Vsevolod A. Rozanov, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chair of Health Psychology and Deviant Behaviours, Department of Psychology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State University”; V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9641-7120>

v.rozanov@spbu.ru

Natalia V. Semenova, Dr. of Sci. (Med.), Vice-Director for Scientific, Organizational and Methodological Issues, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2798-8800>

mnoma@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Данный обзор не имел финансовой поддержки.

Дата поступления 24.01.2022
Received 24.01.2022

Дата рецензии 10.03.2022
Revised 10.03.2022

Дата принятия 11.03.2022
Accepted for publication 11.03.2022

Нарушение мотивации у больных шизофренией

Марианна Владимировна Кузьмина, Татьяна Александровна Солохина, Алена Игоревна Ночевкина
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Татьяна Александровна Солохина, tsolokhina@live.ru

Резюме

Обоснование: рост в последние десятилетия числа исследований нарушения мотивационной сферы у больных шизофренией свидетельствует об интересе специалистов из разных областей науки не только к теоретическому обоснованию этого явления, но также к возможности решения прикладных задач, связанных с повышением мотивации. **Цель:** представить обзор современных отечественных и зарубежных исследований, касающихся изучения взаимосвязи клинических, социально-психологических и нейрофизиологических факторов нарушения мотивации у больных шизофренией для анализа причин и механизмов этих нарушений. **Материалы и метод:** по ключевым словам «шизофрения, мотивация, амотивация», «негативные симптомы и мотивация», «мотивация и социальные факторы», «мотивация и нейробиологические аспекты» проведен поиск научных публикаций в базах MedLine/PubMed, Scopus, eLibrary, Google Scholar за последние 10 лет. Некоторые работы более раннего периода по проблемам мотивации и негативных расстройств, как правило, классиков психиатрии и психологии были найдены по релевантным ссылкам. В результате было отобрано 83 исследования, соответствующих поисковым критериям. **Результаты:** приведенные в обзоре данные свидетельствуют о том, что расстройства мотивации при шизофрении входят в структуру негативной симптоматики и появляются уже на продромальной стадии заболевания. Выявлены достаточно разнородные подходы к систематике негативных расстройств при шизофрении в России и за рубежом, где доминирующими являются пятифакторная, двухфакторная, а также иерархическая модель негативных симптомов при шизофрении, где пять доменов — притупление аффекта, ангедония, асоциальность, алогия и абулия (avolition) — оказываются чрезвычайно важными для диагностики и коррекции нарушений. Данные источников свидетельствуют о том, что от состояния мотивации во многом зависят прогноз и исход шизофрении, ответ на биологическую терапию и психосоциальные вмешательства. Высокий уровень мотивации является важным предиктором ремиссии шизофрении. Большинство авторов утверждают, что мотивация — как внутренняя (интринсивная), так и внешняя (экстринсивная) — является динамическим результатом взаимодействия клинических, психофизиологических, личностных и социально-средовых факторов. Преимущественное значение для больных шизофренией имеет интринсивная мотивация, высокий уровень которой формирует основу нейрокогнитивного улучшения. В обзоре затронуты вопросы нейробиологических механизмов нарушения мотивации, приводятся результаты исследований нейровизуализационных изменений. **Заключение:** понимание факторов влияния и причин нарушения мотивации при шизофрении дает исследователям возможность разработки эффективных стратегий повышения мотивации, улучшения прогноза шизофрении и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: шизофрения, мотивация, амотивация, негативные симптомы и мотивация, мотивация и социальные факторы, мотивация и нейробиологические аспекты

Для цитирования: Кузьмина М.В., Солохина Т.А., Ночевкина А.И. Нарушения мотивации у больных шизофренией. *Психиатрия*. 2022;20(3):85–97. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-85-97>

REVIEW

UDC 616 89-02-082.8; 616.89; 518.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-85-97>

Motivation Disorders in Patients with Schizophrenia

Marianna V. Kuzminova, Tatiana A. Solokhina, Alena I. Nochevkina
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Tatiana A. Solokhina, tsolokhina@live.ru

Summary

Background: increasing the number of studies in the field of motivational disorders in patients with schizophrenia in recent decades indicates the interest of specialists in various fields of science not only in substantiating its theoretical foundations, but also in the possibility of solving applied problems related to increasing motivation. **Objective:** to present an overview of

current domestic and foreign research on the relationship between clinical, socio-psychological, neurophysiological and other causes of motivational disorders in patients with schizophrenia in order to analyze the causes and mechanisms of motivational disorders. **Materials and method:** we searched the MedLine/PubMed, Scopus, eLibrary, Google Scholar databases for studies using the keywords “schizophrenia, motivation, amotivation”, “negative symptoms and motivation”, “motivation and social factors”, “motivation and neurobiological aspects” and selected scientific publications for the last 10 years. Some studies of an earlier period, usually classics of psychiatry and psychology, which also paid attention to the problems of motivation and negative disorders, were found by relevant references. 83 studies meeting the search criteria were selected. **Results:** the data presented in the review indicate that motivational disorders in schizophrenia are part of the structure of negative symptomatology and appear already in the prodromal stage of the disease. The authors find quite different approaches to systematization of negative symptoms in schizophrenia in Russia and abroad, where dominant are five-factor, two-factor, and hierarchical model of negative symptoms in schizophrenia, where five domains — blunting of affect, anhedonia, asociality, alolia, and avolition — are extremely important for diagnosis and correction of the disorders. Data from the literature indicate that the prognosis and outcome of schizophrenia, the response to therapy, both biological and psychosocial interventions, largely depend on the state of motivation. A high level of motivation is an important predictor of remission of schizophrenia. Most authors argue that motivation, both intrinsic and extrinsic, is a dynamic result of the interaction of clinical, psychophysiological, personal and socio-environmental factors. Intrinsic motivation is of primary importance for patients with schizophrenia, whose high level forms the basis for neurocognitive improvement. The review touches upon the neurobiological mechanisms of motivational disorders and presents the results of neuroimaging studies of motivational disorders. **Conclusion:** an understanding the factors of impact and causes of impaired motivation in schizophrenia will enable researchers to develop effective strategies to improve it, which will generally improve the prognosis of schizophrenia and the quality of life of patients.

Keywords: schizophrenia, motivation, amotivation, negative symptoms and motivation, motivation and social factors, motivation and neurobiological aspects

For citation: Kuzminova M.V., Solokhina T.A., Nochevskina A.I. Motivation Disorders in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):85–97. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-85-97>

ВВЕДЕНИЕ

Мотивация при шизофрении — сложный феномен, являющийся результатом взаимодействия тонких нейрофизиологических механизмов и множества социальных факторов и лежащий в основе негативных симптомов шизофрении. Нарушения мотивационной сферы вместе с личностными и когнитивными расстройствами, как правило, стремительно нарастающие при шизофрении, ведут к пассивному сопротивлению пациента оказываемой ему помощи — как лекарственной, так и психосоциальной. Мотивационные нарушения при шизофрении являются одним из основных препятствий к восстановлению больного, причиной низкой комплаентности, резкого ухудшения показателей социального функционирования, качества жизни, что зачастую приводит к быстрой инвалидизации пациента. Важность изучения мотивационной сферы и возможности ее коррекции при шизофрении объясняется высокой прогностической значимостью уровня мотивации, что, по сути, предопределяет течение и исход шизофрении. Развитие и формирование научных представлений о мотивации являются одной из наиболее сложных и значимых теоретических и практических проблем современной психиатрии и медицинской психологии.

Впервые термин «мотивация» (от латинского *movere* — побуждение к действию) ввел А. Шопенгауэр в 1813 г. в своем философском труде. Мотивация, по А. Шопенгауэру, «это причинность, видимая изнутри, а единственный предмет внутреннего чувства — собственная воля познающего» [1]. Мотивация, по мнению Х. Хекхаузена (2003), выступает в качестве обобщающего обозначения многочисленных процессов и явлений, суть которых сводится к тому, что живое существо выбирает поведение, исходя из его

ожидаемых последствий, и управляет им в аспекте его направленности и затрат энергии [2]. В настоящее время термин «мотивация» прочно вошел в психологическую терминологию для объяснения потенциальной активности организма, индивида или личности.

Рост числа исследований негативных расстройств, к которым относят и нарушения в области мотивационной сферы у больных шизофренией, свидетельствует об интересе специалистов разных областей науки не только к обоснованию теоретических положений расстройств мотивации, но также и к возможности решения прикладных задач, связанных с ее повышением, поскольку снижение мотивации серьезно мешает функционированию в реальной жизни, являясь первичным и стойким [3, 4]. Необходимость исследования мотивации при шизофрении обусловлена ее значительным влиянием на психосоциальное функционирование в целом, трудоустройство, качество жизни, когнитивные функции и приверженность лечению [5–8].

Цель — представить обзор современных отечественных и зарубежных исследований, касающихся изучения взаимосвязи клинических, социально-психологических, нейрофизиологических факторов нарушения мотивации у больных шизофренией, для анализа причин и механизмов ее нарушений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности мотивации у больных шизофренией

Изучение нарушений мотивации в клинической психологии представляет особый интерес для исследователей в связи с тем, что мотивационные изменения являются основополагающими для поведенческих нарушений и клинических проявлений психических

заболеваний. Расстройства мотивации при шизофрении, снижение энергетического потенциала и продуктивной деятельности выступают симптомами уже на продромальной стадии и сопровождают болезнь на всем ее протяжении. Понимание патологии мотивации ведет к правильной оценке происходящих перемен в отношении потребностей и мотивов индивидуума, а также позволяет прогнозировать траекторию их формирования и формулировать цель коррекции. Давно известно, что в основе изменений мышления и познавательной деятельности при шизофрении лежит патология мотивационно-личностного звена психической деятельности, а нарушение мотивационной сферы вместе с изменениями личности больного выступают в роли основного синдромообразующего звена при шизофрении [9].

Как показано еще в трудах классиков отечественной патопсихологии, расстройства мотивации при шизофрении часто сочетаются с тенденцией к отрицанию пациентами своей болезни и снижению критичности. Общеизвестно, что патопсихологический симптомокомплекс, возникающий вследствие заболевания, представляет результат взаимодействия факторов predispositions — генетической и конституциональной — к проявлению определенных особенностей психики, а также обусловлен вызванными болезнью личностными изменениями и социально-средовыми факторами. Парциальным или тотальным нарушением потребностно-мотивационных факторов психической деятельности исследователи-клиницисты объясняют симптомы так называемого шизофренического дефекта, проявляющегося в социальной и эмоциональной отгороженности, снижении энергетического потенциала, наряду со странностью и вычурностью поведения, не критичностью при относительной интеллектуальной сохранности [10]. Б.Б. Фурсов (2012) утверждает, что амотивацию необходимо рассматривать в качестве ядерного негативного симптома шизофрении, который состоит в тесной взаимосвязи с функциональным исходом заболевания [11].

Мотивацию принято условно делить на внутреннюю, или интринсивную, связанную с самим содержанием деятельности, ценностным смыслом, а также внешнюю, или экстринсивную, которая обусловлена внешними по отношению к субъекту обстоятельствами. Большинство поведенческих реакций человека отражают взаимодействие этих двух видов мотивации. Считается, что интринсивная мотивация более устойчива в отличие от экстринсивной, которая возникает при появлении каких-либо внешних стимулов (например, таких как пища, словесное одобрение, финансовое поощрение), резко снижаясь при их отсутствии. По мнению исследователей, для шизофрении в большей мере характерна утрата внутренней мотивации, связанной непосредственно с когнитивными нарушениями и функционированием в социуме, что существенно осложняет терапевтическое воздействие на нее [12, 13].

Установлено, что ключевыми элементами внутренней мотивации, отличающими ее от внешней, являются интерес, поиск новых видов деятельности и получение удовольствия от нее. При отсутствии или снижении внутренней мотивации, по мнению исследователей, человек пассивен, апатичен, инертен и не желает вовлекаться в какую-либо деятельность. Было подтверждено, что мотивация напрямую связана с вовлечением больного шизофренией в процесс лечения и его готовностью выполнять задачи. При этом мотивация может находить отражение в уровне активности пациента и его настойчивости, инициативности, способности к обучению, что определяет соблюдение режима лечения, степень зависимости от окружающих и нарушения адаптивного поведения [14, 15].

Е. Nakagami и соавт. (2010) предприняли попытку установления причинно-следственных взаимосвязей между нейрокогницией, интринсивной мотивацией и психосоциальным функционированием во времени. Авторами обследованы 130 больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. Эти пациенты были включены в четыре программы психосоциальной реабилитации. Выявлено, что интринсивная мотивация динамична во времени, причем исходный уровень когнитивных функций напрямую связан с уровнем внутренней мотивации, однако по нему не стоит делать выводы о скорости нарастания мотивационных нарушений. В то же время по исходному уровню интринсивной мотивации можно прогнозировать темп последующего улучшения нейрокогниции. Анализ влияния интринсивной мотивации на нейрокогницию показал, что нейрокогниция вызывает изменения в психосоциальном функционировании, а психосоциальное функционирование влияет на изменения в содержании интринсивной мотивации. Важным следствием этих результатов становится то, что пациенты с высоким и низким исходным когнитивным функционированием могут повысить свою интринсивную мотивацию независимо от того, улучшается ли их когнитивное функционирование. Другим выводом является то, что физиологические механизмы, которые определяют аспекты нейрокогниции, не становятся фактором, ограничивающим скорость изменения интринсивной мотивации. Возможно, что основные нейрофизиологические системы не повреждены, и более высокий базовый уровень интринсивной мотивации формирует основу для нейрокогнитивного улучшения [16].

S.M. Silverstein (2010) доказывает, что в когнитивном восстановлении при шизофрении важны как внутренняя, так и внешняя мотивация. По мнению исследователя, внешняя мотивация не должна игнорироваться как важный детерминант поведения, а при разработке лечебно-реабилитационных интервенций у больных шизофренией с мотивационными и функциональными нарушениями следует учитывать, что для получения максимально эффективных результатов должны быть задействованы оба вида мотивации. На внутреннюю и внешнюю мотивацию оказывает влияние сложное

взаимодействие физиологических процессов и социальных факторов [17].

Ряд авторов указывает на то, что больные шизофренией часто объясняют свое нежелание участвовать в лечении и учебной деятельности снижением мотивации. Важным представляется противоречие, заключающееся в том, что даже если пациенты указывали на то, что благополучие и обучение являются для них существенными целями, они отнюдь не демонстрировали поведение, способствовавшее улучшению состояния: могли пропускать сеансы индивидуальной или групповой психотерапии, забывали принимать лекарства, не выполняли другие назначения. Такое амбивалентное поведение свидетельствует об относительной когнитивной сохранности и понимании необходимости лечения, одновременно указывая на мотивационный дефицит и нежелание что-либо делать [13, 18, 19]. Напротив, по некоторым данным, важным предиктором амбивалентного поведения являются нейрокогнитивные нарушения и собственно амотивация, которая косвенно влияет на познание и функционирование индивида [14].

Установлена связь мотивации с наградой, получением удовольствия, однако природа награды различна. Исследования ожидаемого физического удовольствия в основном были сосредоточены на самооценке удовольствия от будущих сенсорных и несоциальных событий с использованием шкалы времени переживания удовольствия (the Temporal Experience of Pleasure scale, TEPS, 2006). Шкала TEPS требует от респондентов мысленного представления будущих событий, чтобы оценить ожидаемое удовольствие, что, вероятно, создает дополнительную когнитивную нагрузку. В исследовании, посвященном ожидаемому удовольствию в повседневной жизни, были получены противоречивые результаты. Когда больные шизофренией отвечали на вопросы опросника самостоятельно, то по сравнению с контрольной группой здоровых людей они ожидали меньшего удовольствия от целенаправленной деятельности [20]. Однако при проведении интервью по телефону с помощью той же шкалы TEPS выявлено, что больные шизофренией сообщали о большем ожидаемом удовольствии в повседневной жизни [21]. J. Wang и соавт. (2015) обнаружили, что по сравнению с контрольной группой лица с шизофренией ожидали меньшего удовольствия от сигналов, указывающих на потенциальное денежное вознаграждение. В целом, согласно большей части результатов с использованием шкалы TEPS ожидаемое удовольствие, о котором сообщают сами пациенты, как правило, ниже, чем у здоровых людей [22].

Взаимосвязь мотивации и негативной симптоматики

В настоящее время большое число работ по изучению мотивации посвящено рассмотрению ее взаимосвязи с негативной симптоматикой [4, 23–27]. В современной клинической психиатрии при нарушении мотивации часто используется термин «абулия»

(avolition). Абулия проявляется отсутствием желания ко всякой деятельности, трудностями начала и поддержания целенаправленных движений, оскудением мимики, жестов и речи, замедлением мышления, увеличением времени ответа на запрос, сглаженностью или отсутствием эмоциональных реакций. Абулия также характеризуется снижением инициативы и интереса к происходящему вокруг, пассивностью, ограничением социальных контактов, патологическим отсутствием воли, когда человек не способен выполнить действие, необходимость которого он осознает и в силу этого не способен принять решение. В клинической психологии при нарушении мотивационно-волевой сферы, как описано выше, снижаются потребности, желания и возможность их реализации индивидом, т.е. абулия в психиатрии и амотивация в клинической психологии сходные, синкретичные понятия.

Еще Е. Kraepelin (1919) описал негативные симптомы раннего слабоумия как «ослабление той эмоциональной деятельности, которая постоянно образует главные пружины воли, эмоциональную тупость, несостоятельность умственной деятельности, утрату господства над волей, стремления и способности к самостоятельному действию» [28], а E. Bleuler (1911) считал аффективное притупление и эмоциональную замкнутость «фундаментальными» для шизофрении, определяя при этом позитивную симптоматику как проявление обострения болезни. Несмотря на то внимание, которое уделяли негативной симптоматике в диагностике шизофрении еще классики психиатрии, вплоть до 1970-х гг. этим симптомам придавалось несущественное значение в терапии шизофрении [29].

В попытке найти взаимосвязь между уровнем мотивации и негативными симптомами при шизофрении K. Boydell и соавт. (2003) представили доказательства снижения уровня мотивации с увеличением выраженности негативных симптомов, о чем свидетельствуют самоотчеты больных шизофренией, подтверждающие связь негативной симптоматики с отсутствием мотивации, например, в стремлении улучшить качество жизни [30]. Проанализировав мотивационные нарушения при шизофрении, D.H. Wolf (2006) убедительно доказал их прямую взаимосвязь со степенью дефицитарных расстройств. Автор утверждает, что чем более выражены расстройства мотивации, тем меньшего эффекта стоит ожидать от психофармакотерапии и социальных вмешательств [31]. Это связано с тем, что нарушения мотивации, по мнению большинства исследователей, приводят к недостаточной приверженности лечению — как медикаментозному, так и психосоциальному [32, 33].

Большой вклад в понимание современных теоретических аспектов проблемы негативных расстройств при эндогенно-процессуальной патологии внесли А.Б. Смулевич и соавт. (2016). Согласно постулату авторов, первичные негативные симптомы, в том числе абулия, появляются задолго до манифестации шизофрении, связаны с преморбидными патохарактерологическими

дименсиями и часто оказываются не только ранним, но и единственным признаком дебюта шизофрении [34, 35].

По мнению М.А. Морозовой и соавт. (2015), психический дефект у больных шизофренией выражается в первую очередь в деформации личностной структуры, на что в идеале должны были бы быть направлены основные терапевтические усилия. Но в силу невозможности коррекции личности с помощью психофармакологического лечения, остается лишь воздействие на негативную симптоматику заболевания [36].

В работах А.Н. Бархатовой (2015), а также М. Kirschner и соавт. (2017), Т.М. Lincoln и соавт. (2017) высказывается точка зрения о высокой устойчивости симптомов психического дефекта, а континуум «негативные расстройства — дефицитарные расстройства — дефект» показывает глубину и необратимость нарушений. Эти авторы полагают, что для стенического типа ремиссии шизофрении характерно парциальное снижение произвольной регуляции высших психических функций, а для астенического типа — тотальное исчезновение побудительного и мотивационного компонентов [34–36]. По мнению других исследователей, собственно побудительная активность, а не дефект, прежде всего влияет на уровень мотивации пациентов. Отмечено также, что выраженность и нарастание симультантных продуктивных симптомов кардинально не отражаются на структуре нарушений мотивации [37–39].

В исследованиях последнего десятилетия вновь растет интерес к негативным симптомам шизофрении. Показана их тесная связь с низкой частотой ремиссий, а также неудовлетворительным социальным функционированием и качеством жизни [4, 24]. Крупные перекрестные исследования показали, что у 50–60% больных шизофренией имеется хотя бы один негативный симптом средней степени тяжести, а примерно у 10–30% из них — два и более таких симптомов, причем зачастую очень стойких [24, 40–42]. Более того, у 50–90% пациентов с расстройствами шизофренического спектра во время первого эпизода болезни проявляются негативные симптомы [43]. Исследования, проведенные R.C.K. Chan и соавт. (2022), дают основания предполагать, что заострение негативных симптомов еще до дебюта заболевания позволяет максимально рано выявлять лиц, подверженных риску развития психоза, а также сделает возможным прогнозировать время начала психоза [44].

В 2005 г. Национальный институт психического здоровья (National Institute of Mental Health — NIMH) провел «консенсусную» конференцию, направленную на признание отдельных доменов негативных симптомов шизофрении, что инициировало процесс для разработки научно обоснованных мер по улучшению оценки негативных симптомов. На основе рекомендаций конференции по негативным симптомам (2005) были разработаны шкалы второго поколения для оценки негативной симптоматики. К ним относят краткую шкалу

негативных симптомов (the Brief Negative Symptom Scale — BNSS), клиническое интервью оценки негативных симптомов (the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms — CAINS), шкалу самооценки мотивации и удовольствия (the Motivation and Pleasure Scale Self-Report — MAP-SR). Оценка негативных симптомов (the Negative Symptom Assessment — NSA) может рассматриваться как переходный вариант между шкалами первого и второго поколений. Шкалы первого поколения, по мнению исследователей, неточно отражают принятое в настоящее время понимание негативной симптоматики. С одной стороны, данные шкалы не включают все негативные симптомы, а с другой, напротив, содержат некоторые симптомы других дименсий, в основном касающиеся когнитивных нарушений [24, 45].

За последнее десятилетие между психиатрами и психологами ведется дискуссия относительно того, какая модель негативных симптомов — пятифакторная (притупление аффекта, алогия, асоциальность, абулия и ангедония) или двухфакторная, объединяющая пять основных конструкторов в два домена (первый домен — притупление аффекта с алогией и второй домен — ангедония, абулия и асоциальность) — наиболее целесообразна для диагностики, терапии и исследовательских целей. Ряд авторов считает двухфакторную модель оптимальной [46–48]. Другие исследователи являются сторонниками пятифакторной модели негативных симптомов шизофрении [49, 50].

В настоящее время достигнут консенсус по следующим аспектам: а) негативными симптомами следует считать пять конструкторов, т.е. притупление аффекта, алогию, ангедонию, асоциальность и абулию; б) для каждого конструктора следует различать симптомы, обусловленные идентифицируемыми факторами, такими как эффекты лекарств, психотические симптомы или депрессия, от тех, которые считаются первичными; в) пять конструкторов объединяются в два домена, один из которых включает притупленный аффект и алогию, а другой состоит из ангедонии, абулии и асоциальности [4, 41, 44, 51]. Выявлено, что эти два домена по-разному коррелируют с психосоциальным прогнозом. В частности, обнаружена сильная взаимосвязь между абулией, асоциальностью и неблагоприятным социальным исходом [52]. Результаты, полученные в исследованиях притупленного аффекта, показали в основном прогностически более неблагоприятный прогноз в случаях, когда одновременно присоединялась абулия [53, 54]. Однако, по мнению исследователей, и в настоящее время негативные симптомы шизофрении по-прежнему оцениваются некорректно [24].

А.О. Ahmed и соавт. (2022) провели три независимых исследования, где сравнивали одномерные, двухфакторные, пятифакторные и иерархические концепции негативных симптомов в отношении: 1) когнитивных функций, психопатологии и социального функционирования пациентов; 2) эмоционального выражения и снижения самооценки; 3) уровня глутамата

и гамма-аминомасляной кислоты в передней части поясной извины, количественно определяемого с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Результаты исследования свидетельствуют о предпочтительности пятифакторных и иерархических моделей одномерным и двухфакторным моделям. Пять измерений — ангедония, асоциальность, абulia, притупление аффекта и алогия — оказались жизненно важными либо как автономные области, либо как области первого порядка, на которые влияют измерения второго порядка — мотивация, удовольствие и эмоциональное выражение. Двухфакторная модель, по мнению авторов, иногда маскирует важные ассоциации, уникальные для пяти более узких областей. Таким образом, по мнению авторов, пять доменов и иерархическая модель отражают оптимальную концептуализацию негативных симптомов при шизофрении [55].

Мотивация и социально-психологические факторы

Во многих исследованиях показано, что снижение мотивации оказывает глубокое влияние на функциональный исход при шизофрении, поэтому важность понимания природы и причин мотивационных нарушений дает возможности для разработки эффективных индивидуализированных стратегий повышения мотивации и вовлечения пациентов в процесс личностного восстановления [56–58]. K.S. Smith, K.C. Berridge (2007) утверждали, что при шизофрении не обязательно полное отсутствие мотивации, иногда у больных при снижении социального функционирования появляется компенсаторно-приспособительная эгоцентрическая деятельность, которая направлена на обеспечение насущных интересов и потребностей пациента, в связи с чем исследователи выдвинули гипотезу о том, что структуры мотивационной сферы зависят от психо-социальных факторов и преморбидных особенностей личности [59].

В исследовании A.M. Yamada и соавт. (2010) было выявлено, что показатели мотивации с высокой степенью статистической достоверности взаимосвязаны с социальным функционированием, позитивными и негативными симптомами при шизофрении [58]. В дальнейшем авторами было обнаружено, что влияние на социальное функционирование психиатрических симптомов, за исключением позитивной симптоматики, полностью опосредовано внутренней мотивацией. Было показано, что она оказывает сильное влияние на функциональные результаты вне зависимости от тяжести клинических проявлений шизофрении. Кроме того, авторы предположили, что влияние, которое симптомы шизофрении могут оказать на социальное функционирование, зависит от их соотношения с внутренней мотивацией [60].

Существует точка зрения, что асоциальность представляет собой социальную амотивацию [4]. По мнению S.L. Gable и T. Prok (2012), психологическая природа социального взаимодействия является изначально достаточно амбивалентной и, по их утверждению, «ни

в одной другой области жизни не имеется столь неопределенного потенциала к награде или угрозе, как в межличностных отношениях» [56]. В ряде исследований проводится сопоставление социальной амотивации при шизофрении с целым спектром различных расстройств, таких как злоупотребление ПАВ, алкоголизм, парафилия, и указывается на высокий риск криминаленности при сниженной социальной мотивации [61].

Исследования, посвященные взаимосвязи социальной мотивации и одиночества [62], доказывают, что одиночество и изоляция могут иметь глубокие негативные физические и психологические последствия. Подчеркиваются достоверные различия между социальной активностью и одиночеством, которые проявляются увеличением вероятности депрессий и смертности [63–64].

Еще одним важным фактором, влияющим на мотивацию, является социальное окружение, которое относится к средовым переменным, способным формировать поведение и мотивацию. Точная роль социальных переменных в мотивации широко изучается в контрольных группах здоровых людей, и до сих пор ведется оживленная дискуссия о том, как факторы окружающей среды влияют на внутреннюю и внешнюю мотивацию. В обоих случаях (внешняя или внутренняя) мотивация определяется наградой, но природа награды различна. По мнению исследователей, мотивация реализуется как процесс, который преобразует информацию о потребностях в поведенческие реакции. Авторы выделяют четыре основных компонента мотивации: гедонизм (удовольствие от получения награды), желание, оценка ценности и целенаправленное действие [6].

Однако до настоящего времени существуют единичные исследования, которые посвящены области изучения удовольствия от взаимодействия с социумом у лиц, страдающих шизофренией. Так, D. Fulford и соавт. (2018) указывают на основные составляющие социального функционирования, которые хорошо исследованы при шизофрении: социальные навыки, социальная когниция и социальная мотивация [65]. M. Engel и соавт. (2016) высказывают точку зрения о том, что люди, страдающие шизофренией, в меньшей степени ожидают получение удовольствия от включения их в социальные взаимодействия [66]. В работе T.R. Campellone и соавт. (2018) показано, что больные шизофренией испытывают меньше удовольствия при социальном взаимодействии с доброжелательным, улыбающимся партнером в сравнении с контрольной психически здоровой группой респондентов. Эти данные свидетельствуют о том, что в отличие от несоциального вознаграждения (например, денежной выгоды) у больных шизофренией, как правило, снижены и антиципирующее (сниженная способность предвосхищать удовольствие, в том числе от поощрения), и потребительское социальное удовольствие (сниженная способность получать удовольствие от социальной активности, вознаграждения), даже при имеющемся положительном социальном опыте.

Пациент с шизофренией меньше доверяет, предвкушает меньше удовольствия и затрачивает минимальные усилия для повышения вероятности будущих взаимоотношений. Важно, что ожидаемое разочарование или негативный опыт от взаимодействия с социумом при этом сохранены [67].

В исследовании, посвященном взаимосвязи дефицита мотивации и обучения у больных шизофренией, утверждается, что затруднения с обучением у пациентов наблюдаются вследствие нарушения в системе вознаграждения [68]. Проведено сравнительное исследование, касающееся субъективного опыта вознаграждения, влияния вознаграждения на принятие решений и роли вознаграждения в управлении как быстрым, так и долгосрочным обучением больных шизофренией и здоровых людей. Результаты показали, что пациенты с шизофренией испытывают обычные, характерные для здоровых переживания положительных эмоций при предъявлении им вызывающих воспоминания стимулов. По сравнению со здоровым контролем они демонстрируют меньшую взаимосвязь между собственной субъективной оценкой стимулов и выбором действий. Процесс принятия решений пациентами затруднен в силу их недостаточной способности полностью представлять ценность различных вариантов выбора и вариантов ответа. Быстрое обучение больных существенно затруднено, в то время как постепенное обучение может долговременно сохранять результативность, что может свидетельствовать о нарушениях в орбитальных и дорсальных префронтальных структурах головного мозга, которые играют решающую роль в способности представлять ценность результатов и планов.

По мнению других авторов, больные шизофренией предпочитают заниматься менее сложной деятельностью и ставить упрощенные цели в сравнении со здоровыми людьми. Кроме того, пациенты в силу имеющихся когнитивных нарушений часто не в состоянии адекватно оценить, насколько сложной будет задача, требующая усилий. Также исследование показало, что больные шизофренией в отличие от группы здорового контроля предпочитают такие виды деятельности и постановку целей, которые в большей степени ориентированы на получение удовольствия. Исследования показали, что для больных шизофренией предвкушаемое удовольствие более слабо связано с социальной природой их целей $t(86) = -1,92, p = 0,058$. Однако групповые различия для консьюматорного удовольствия и социальной активности не были статистически значимы $t(86) = -1,37, p = 0,173$. Другими словами, наблюдалась тенденция того, что больные шизофренией не дифференцировали свое удовольствие от предвкушения в зависимости от того, насколько социальной была цель. В то время как здоровые люди склонны оценивать деятельность и цели тем более приятными, чем более социальными они являются. Выявленные у больных шизофренией проблемы активного поведения, его планирования, вопреки ожиданию удовольствия, могут

быть использованы для психосоциального лечения, при оказании которого особое внимание следует уделить оценке затрат на усилия для достижения результата и получения наград и удовольствия. Например, чтобы помочь пациентам достичь более значимых целей, медицинские сотрудники могут использовать приятные цели, помогая больным разбить более крупные и сложные задачи на мелкие и не требующие больших усилий шаги, которые связаны с конкретными приятными достижениями и наградами [69].

Как правило, значительная часть доказательств нарушения мотивации у больных шизофренией была основана на данных самоотчетов или клинических интервью. В отличие от анализа субъективных самоотчетов пациентов в настоящее время существуют более доказательные данные, подтверждающие дефицит антиципационного удовольствия с использованием нейробиологических методов. J.K. Wynn и соавт. (2010) в своем исследовании выявили нарушения упреждающей реакции мозга при шизофрении [70].

Поведенческая неврология способствует объяснению причин нарушения мотивации у больных шизофренией с помощью введения различных препаратов, генетических нокаутов, оптогенетики на моделях человека и животных, которые служат для анализа составных частей сложного поведения. В работах части исследователей награда, как правило, операционализируется как стимул, усиливающий мотивацию. Считается, что для людей стимулом, усиливающим мотивацию, обычно является денежная выгода, а у животных предпочтительнее еда, причем у животных мотивация часто реализуется в поведенческих терминах, например в количестве усилий, затраченных на поиск и потребление пищи [71–72].

Появляется все больше литературы о нейробиологических механизмах мотивационных нарушений. Приведены доказательства того, что диссоциация между «приятным» и «желанием» опосредована дофаминергическими и префронтальными влияниями на значимость стимула, что приводит к тому, что гедонистические реакции не могут эффективно трансформироваться в мотивированное поведение. Сбой взаимодействий между корой мозга и полосатым телом включает: 1) опосредованные дофамином системы базальных ганглиев, которые отвечают за функцию обучения с подкреплением; 2) дефицит орбитофронтальной коры, которая непосредственно участвует в создании, обновлении и поддержании ценностных представлений; 3) сбой в системе функционирования дофамина передней поясной коры и среднего мозга, что приводит к ошибке при вычислении величины усилий; 4) изменения активации префронтальной коры, которая важна для исследовательского поведения в среде, где результаты вознаграждения не определены [73].

С использованием средств нейровизуализации проводятся многочисленные исследования нейронных механизмов, влияющих на мотивацию у пациентов с аффективными расстройствами, шизофренией, а также

у здоровых людей. У больных шизофренией при изучении разницы между ожидаемыми и фактически результатами наблюдалось снижение активности в различных отделах мозга, связанных с обработкой вознаграждения (в частности, хвостатого ядра, таламуса, островка мозга). Из этого можно предположить, что ожидание при получении награды при шизофрении активируется по-иному, чем у здоровых людей, и это может приводить к мотивационному дефициту [74].

Множество исследований посвящено важной роли окситоцина в развитии человеческого доверия, связанного с социальной мотивацией. Так, было показано, что доверие к другим людям снижается у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами. У больных шизофренией и контрольной группы здоровых людей проводили измерение окситоцина в плазме крови после нейтрального (индифферентного), а также доверительного общения с другими людьми. Результаты показали, что у здоровых лиц связанные с доверием взаимодействия повышали уровень окситоцина, чего не происходило у больных шизофренией. Низкий уровень этого гормона после доверительного общения у пациентов с шизофренией достоверно коррелировал с наличием негативной симптоматики, однако при этом не было отмечено связи с позитивными симптомами, депрессивно-тревожными расстройствами. Эти исследования показывают снижение выброса окситоцина при низком доверии, что прямо коррелирует с негативными симптомами при шизофрении и с социальной изоляцией больных, причины которой до сих пор остаются малоизученными [75–77].

В последнее десятилетие появляются новые антипсихотические препараты, а также молекулы, нацеленные на холинергические и глутаматергические мишени, гормоны-ингибиторы глицинового транспортера-1, положительные аллостерические модуляторы α_7 -никотиновых рецепторов, а также немедикаментозные методы электромагнитной стимуляции, которые способны влиять на негативные симптомы шизофрении, что вызывает возрастание интереса к этой давней проблеме [78–80].

Негативная симптоматика и мотивационные нарушения при шизофрении наиболее сложны как для биологической терапии, так и для психосоциальных вмешательств. Помимо новых антипсихотических препаратов, способных в некоторой степени действовать на негативные симптомы шизофрении, активно развивается психосоциальная терапия шизофрении и, пожалуй, она становится приоритетным направлением в комплексной терапии и восстановлении пациентов. Действительно, психофармакологическое и психотерапевтическое лечение не оказывают специфического влияния на когнитивные нарушения, амотивацию, абулию, самостигматизацию, социальные навыки и расстройства взаимодействия, в то время как инструменты психосоциальной реабилитации нацелены именно на эти аспекты. Во многих работах заявлено, что все психосоциальные реабилитационные вмешательства

следует рассматривать как основанные на доказательствах методы лечения шизофрении, и, по мнению их авторов, они должны стать основной частью стандартного лечения этого заболевания [81, 82]. Раннее присоединение психосоциального лечения (в частности, когнитивной ремедиации, нейрокогнитивного и мотивационного тренингов) к традиционной биологической терапии оказывает положительное влияние на негативную симптоматику. Согласно точке зрения некоторых исследователей, каждый пятый больной шизофренией, проходящий интенсивную психосоциальную реабилитацию, может достичь выздоровления во время лечения [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя сказанное, следует отметить сходство мнений как отечественных, так и зарубежных авторов в том, что мотивация — это сложный феномен, являющийся результатом взаимодействия тонких нейрофизиологических механизмов и множества социальных факторов и лежащий в основе негативных симптомов шизофрении. Выявлены различные принципы систематики негативных расстройств при шизофрении с преимущественно категориальным подходом в отечественной психиатрии, в то время как за рубежом доминирует дименсиональный подход. В представлениях современных зарубежных исследователей главенствующими являются пятифакторная, двухфакторная, а также иерархическая модель негативных симптомов шизофрении, где пять доменов — притупление аффекта, ангедония, асоциальность, алогия и абулия — оказываются чрезвычайно важными либо как автономные области, либо как области первого порядка, на которые влияют измерения второго порядка — мотивация, удовольствие и эмоциональное выражение. Однако и отечественными авторами большое значение уделяется негативной симптоматике. Отмечается, что ее появление предшествует дебюту шизофрении, признается, что негативная симптоматика, в том числе мотивационные нарушения вместе с личностными и когнитивными расстройствами, как правило, стремительно нарастающие при шизофрении, ведут к пассивному сопротивлению пациента при оказании ему помощи (как лекарственной, так и психосоциальной).

Сходны мнения исследователей проанализированных источников и относительно взаимодействия мотивационных нарушений и социально-психологических факторов, которые выявили статистически достоверную взаимосвязь показателей мотивации с уровнем социального функционирования пациентов. Большинство авторов указывают на то, что множество поведенческих реакций определяются сочетанием экстринсивной и интринсивной мотивации, а их баланс имеет динамический характер. Отмечено, что у больных шизофренией в большей степени страдает именно интринсивная мотивация, ответственная за сложные виды социальных взаимодействий, обучение и, в том

числе, вовлечение в реабилитационные программы. Существенные расхождения во взглядах отечественных и зарубежных ученых касаются психосоциальных вмешательств, раннее присоединение которых позволяет значительно ослабить когнитивные нарушения, повысить мотивацию и комплаентность больных. В то время как за рубежом с начала 2000-х психосоциальное лечение активно используется при шизофрении и позволяет многим пациентам вернуться к полноценной самостоятельной жизни, в России эти вмешательства продолжают недооцениваться, особенно на ранних стадиях шизофрении. Большое внимание за рубежом уделяется нейробиологическим механизмам нарушения мотивации, проводятся многочисленные исследования о влиянии на мотивацию холинергической и глутаматергической систем, гормонов, в том числе окситоцина, ингибиторов глицинового транспортера-1, аллостерических модуляторов α_7 -никотиновых рецепторов, а также немедикаментозных методов электромагнитной стимуляции, которые способны влиять на негативные симптомы шизофрении.

В последние несколько лет приходит понимание необходимости глубокого научного изучения мотивационных нарушений при шизофрении. Многие вопросы, касающиеся нарушения мотивационных процессов у больных шизофренией, еще нуждаются в уточнении, поэтому всестороннее рассмотрение механизмов расстройств мотивации будет способствовать созданию новых методов воздействия на нее, что в целом позволит улучшить прогноз шизофрении, социальное функционирование и качество жизни больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Schopenhauer A. Ueber die vierfache Wurzel des Satzes vom zureichenden Grunde. Frankfurt a. M. im September 1847. [электронный ресурс] https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/80/Ueber_die_vierfache_Wurzel_des_Satzes_vom_zureichenden_Grunde.pdf (Access date 28.12.2021)
- Хекхаузен Х. Мотивация и деятельность. 2-е изд. СПб.: Питер; М.: Смысл, 2003:860. Hekkhauzen H. Motivaciya i deyatel'nost'. 2-e izd. SPb.: Piter; M.: Smysl, 2003:860. (In Russ.)
- Najas-Garcia A, Carmona VR, Gómez-Benito J. Trends in the Study of Motivation in Schizophrenia: A Bibliometric Analysis of Six Decades of Research (1956–2017). *Front Psychol*. 2018;9:63. doi: [10.3389/fpsyg.2018.00063](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00063)
- Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14–24. doi: [10.1002/wps.20385](https://doi.org/10.1002/wps.20385)
- Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Motivational deficits in early schizophrenia: prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome. *Schizophr Res*. 2015;166:9–16. doi: [10.1016/j.schres.2015.04.040](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.040)
- Foussias G, Siddiqui I, Fervaha G, Mann S, McDonald K, Agid O. Motivated to do well: an examination of the relationships between motivation, effort, and cognitive performance in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;166:276–282. doi: [10.1016/j.schres.2015.05.019](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.019)
- Fiszdon JM, Kurtz MM, Choi J, Bell MD, Martino S. Motivational interviewing to increase cognitive rehabilitation adherence in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2016;42:327–334. doi: [10.1093/schbul/sbv143](https://doi.org/10.1093/schbul/sbv143)
- Schlosser DA, Campellone TR, Truong B, Etter K, Vergani S, Komaiko K, Vinogradov S. Efficacy of PRIME, a mobile app intervention designed to improve motivation in young people with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2018;20;44(5):1010–1020. doi: [10.1093/schbul/sby078](https://doi.org/10.1093/schbul/sby078)
- Зейгарник БВ. Психология личности. Норма и патология. Изд-во МПСИ, 2006:416. Zeigarnik BV. Psychology of personality. Norm and pathology. M.: Publishing house of MPSI, 2006:416. (In Russ.).
- Критская ВП, Мелешко ТК. Патопсихология шизофрении. М.: Изд-во Института психологии РАН. 2015:389. Kritskaya VP, Meleshko TK. Patopsikhologiya schizofrenii. M.: Institute of Psychology of RAN publishing house. 2015:389. (In Russ.).
- Фурсов ББ. Проблема мотивации и ее нарушений при шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012;22(4):91–100. Fursov BB. A problem of motivation and its disturbances at schizophrenia. *Social and clinical psychiatry*. 2012;22(4):91–100. (In Russ.).
- Kremen LC, Fiszdon JM, Kurtz MM, Silverstein SM, Choi J. Intrinsic and extrinsic motivation and learning in schizophrenia. *Curr Behav Neurosci*. 2016;3:144–153. doi: [10.1007/s40473-016-0078-1](https://doi.org/10.1007/s40473-016-0078-1)
- Reddy LF, Llerena K, Kern RS. Predictors of employment in schizophrenia: the importance of intrinsic and extrinsic motivation. *Schizophr Res*. 2016;176:462–466. doi: [10.1016/j.schres.2016.08.006](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.006)
- Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*. 2011;16(1):27–34. doi: [10.1016/j.tics.2011.11.015](https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.015)
- Ryan RM, Deci EL. A self-determination theory approach to psychotherapy: the motivational basis for effective change. *Canadian Psychology*. 2008;49:186–193. doi: [10.1037/a0012753](https://doi.org/10.1037/a0012753)
- Nakagami E, Hoe M, Brekke JS. The prospective relationships among intrinsic motivation, neurocognition, and psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):935–948. doi: [10.1093/schbul/sbq043](https://doi.org/10.1093/schbul/sbq043)
- Silverstein SM. Bridging the gap between extrinsic and intrinsic motivation in the cognitive remediation of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):949–956. doi: [10.1093/schbul/sbp160](https://doi.org/10.1093/schbul/sbp160)

18. Medalia A, Brekke J. In Search of a Theoretical Structure for Understanding Motivation in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2010;36(5):912–918. doi: [10.1093/schbul/sbq073](https://doi.org/10.1093/schbul/sbq073)
19. Nakagami E, Xie B, Hoe M, Brekke JS. Intrinsic motivation, neurocognition, and psychosocial functioning in schizophrenia: testing mediator and moderator effects. *Schizophr Res.* 2008;105:95–104. doi: [10.1016/j.schres.2008.06.015](https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.015)
20. Gard DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res.* 2007;93(1–3):253–260. doi: [10.1016/j.schres.2007.03.008](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.008)
21. Gard DE, Sanchez AH, Cooper K, Fisher M, Garrett C, Vinogradov S. Do people with schizophrenia have difficulty anticipating pleasure, engaging in effortful behavior, or both? *J Abnorm Psychol.* 2014;123(4):771–782. doi: [10.1037/abn0000005](https://doi.org/10.1037/abn0000005)
22. Wang J, Huang J, Yang XH, Lui SS, Cheung EF, Chan RC. Anhedonia in schizophrenia: Deficits in both motivation and hedonic capacity. *Schizophr Res.* 2015;168(1–2):465–474. doi: [10.1016/j.schres.2015.06.019](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.019)
23. Galderisi S, Mucci A, Dollfus S, Nordentoft M, Falkai P, Kaiser S, Giordano GM, Vandevelde A, Nielsen MØ, Glenthøj LB, Sabé M, Pezzella P, Bitter I, Gaebel W. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2021;18;64(1):e23. doi: [10.1192/j.eurpsy.2021.11](https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.11)
24. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry.* 2018;;5(8):664–677. doi: [10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6)
25. Szkulciecka-Dębek M, Walczak J, Augustyńska J, Miernik K, Stelmachowski J, Pieniążek I, Obrzut G, Pogroszewska A, Paulić G, Damir M, Antolić S, Tavčar R, Indrikson A, Adamsoo K, Jankovic S, Pulay AJ, Rimay J, Varga M, Sulkova I, Veržun P. Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizophrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2015;11:158–165. doi: [10.2174/1745017901511010158](https://doi.org/10.2174/1745017901511010158)
26. Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R, Melle I, Arnds J, Arango C. Knegtering H. Treatment of negative symptoms: where do we stand, and where do we go? *Schizophr Res.* 2017;186:55–62. doi: [10.1016/j.schres.2016.05.015](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.015)
27. Bitter I, Mohr P, Raspopova N, Szulc A, Samochowiec J, Micluia IV, Skugarevsky O, Herold R, Mihaljevic-Peles A, Okribelashvili N, Dragašek J, Adomaitiene V, Rancans E, Chihai J, Maruta N, Marić NP, Milanova V, Tavčar R, Mosolov S. Assessment and Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia-A Regional Perspective. *Front Psychiatry.* 2022;12:820801. doi: [10.3389/fpsy.2021.820801](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.820801)
28. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. Edinburgh: Livingstone; 1919. (In English).
29. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. Leipzig, Germany: Deuticke; 1911.
30. Boydell K, Gladstone B, Volpe T. Interpreting narratives of motivation and schizophrenia: A biopsychosocial understanding. *Psychiatr Rehabil J.* 2003;26(4):422–426. doi: [10.2975/26.2003.422.426](https://doi.org/10.2975/26.2003.422.426) PMID: 12739914.
31. Wolf DH. Anhedonia in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2006;8(4):322–328. doi: [10.1007/s11920-006-0069-0](https://doi.org/10.1007/s11920-006-0069-0) PMID: 16879797.
32. Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophr Bull.* 2010;36(2):359–369. doi: [10.1093/schbul/sbn094](https://doi.org/10.1093/schbul/sbn094)
33. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull.* 2006;32:259–273. doi: [10.1093/schbul/sbj009](https://doi.org/10.1093/schbul/sbj009)
34. Смуглевич АБ, Мухорина АК, Воронова ЕИ, Романов ДВ. Современные концепции негативных расстройств при шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра. *Психиатрия.* 2016;(72):5–19.
Smulevich AB, Mukhorina AK, Voronova EI, Romanov DV. Current concepts of negative symptoms in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2016;(72):5–19. (In Russ.).
35. Смуглевич АБ. Расстройства шизофренического спектра в общей медицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2016;116(1):4–9. doi: [10.17116/jnevro2016116114-9](https://doi.org/10.17116/jnevro2016116114-9)
Smulevich AB. Schizophrenia spectrum disorders in general medical practice. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(1):4–9. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2016116114-9](https://doi.org/10.17116/jnevro2016116114-9)
36. Морозова МА, Рупчев ГЕ, Бурминский ДС. Динамика выраженности стойкого первичного негативного расстройства у больных приступообразной шизофренией. *Психиатрия.* 2015;(3):5–15.
Morozova MA, Rupchev GE, Burminskiy DS. Changes in severity of enduring primary negative symptoms in patients with episodic schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2015;(3):5–15. (In Russ.).
37. Бархатова АН. Клинико-психопатологические аспекты дефицитарных расстройств в структуре начальных этапов юношеского эндогенного психоза. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2015;9:8–16. doi: [10.17116/jnevro2015115918-16](https://doi.org/10.17116/jnevro2015115918-16)
Barkhatova AN. Clinical and psychopathological aspects of deficit disorders in the structure of initial stages of youth-onset endogenous psychosis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;9:8–16. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2015115918-16](https://doi.org/10.17116/jnevro2015115918-16)

38. Kirschner M., Aleman A., Kaiser S. Secondary negative symptoms — A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res.* 2017;186:29–38. doi: [10.1016/j.schres.2016.05.003](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.003)
39. Lincoln TM, Dollfus S., Lyne J. Current developments and challenges in the assessment of negative symptoms. *Schizophr Res.* 2017;186:8–18. doi: [10.1016/j.schres.2016.02.035](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.035)
40. Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Drugs.* 2017;77(13):1423–1459. doi: [10.1007/s40265-017-0789-y](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0789-y)
41. Klaus F, Kaiser S, Kirschner M. Negative symptoms in schizophrenia. *Ther Umsch.* 2018;75(1):515–516. doi: [10.1024/0040-5930/a000966](https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000966)
42. Sicras-Mainer A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study. *BMC Psychiatry.* 2014;6(14):225. doi: [10.1186/s12888-014-0225-8](https://doi.org/10.1186/s12888-014-0225-8)
43. Lyne J, O'Donoghue B, Owens E, Renwick L, Madigan K, Kinsella A, Clarke M, Turner N, O'Callaghan E. Prevalence of item level negative symptoms in first episode psychosis diagnoses. *Schizophr Res.* 2012;135(1–3):128–133. doi: [10.1016/j.schres.2012.01.004](https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.004)
44. Chan RCK, Wang LL, Lui SSY. Theories and models of negative symptoms in schizophrenia and clinical implications. *Nature Reviews Psychology.* 2022. doi: [10.1038/s44159-022-00065-9](https://doi.org/10.1038/s44159-022-00065-9)
45. Ассанович МВ. Психометрические характеристики и диагностические критерии 5-пунктовой шкалы оценки выраженности негативных симптомов (NSA-5 — Negative Symptoms Assessment-5) при шизофрении. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2020;(1):83–92. doi: [10.31363/2313-7053-2020-1-83-92](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-1-83-92)
Assanovich MV. Psychometric properties and diagnostic criteria of Negative Symptoms Assessment-5 (NSA-5) in schizophrenia. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva.* 2020;(1):83–92. (In Russ.). doi: [10.31363/2313-7053-2020-1-83-92](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-1-83-92)
46. Messinger JW, Trémeau F, Antonius D, Mendelsohn E, Prudent V, Stanford AD. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin Psychol Rev.* 2011;31:161–168. doi: [10.1016/j.cpr.2010.09.002](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.09.002)
47. Jang SK, Choi HI, Park S, Jaekal E, Lee GY, Cho YI, Choi KH. A Two-Factor Model Better Explains Heterogeneity in Negative Symptoms: Evidence from the Positive and Negative Syndrome Scale. *Front Psychol.* 2016;7:707. doi: [10.3389/fpsyg.2016.00707](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00707) PMID: 27242619; PMCID: PMC4863882.
48. Liemburg E, Castelein S, Stewart R, van der Gaag M, Aleman A, Knegtering H. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *J Psychiatr Res.* 2013;47(6):718–725. doi: [10.1016/j.jpsychires.2013.01.024](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.024)
49. Russo M, Repisti S, Blazhevskaja Stoilkovska B, Jerotic S, Ristic I, Mesevic Smajic E, Uka F, Arenliu A, Bajraktarov S, Dzibur Kulenovic A, Injac Stevovic L, Pribe S, Jovanovic N. Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia: An Unresolved Issue. *Front Psychiatry.* 2021;12:785144. doi: [10.3389/fpsyg.2021.785144](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.785144)
50. Kaiser S, Lyne J, Agartz I, Clarke M, Mørch-Johnsen L, Faerden A. Individual negative symptoms and domains — Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. *Schizophr Res.* 2017;186:39–45. doi: [10.1016/j.schres.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.013)
51. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):214–219. doi: [10.1093/schbul/sbj053](https://doi.org/10.1093/schbul/sbj053)
52. Foussias G, Mann S, Zakzanis KK, van Reekum R, Remington G. Motivational deficits as the central link to functioning in schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res.* 2009;115:333–337. doi: [10.1016/j.schres.2009.09.020](https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.020)
53. Green MF, Helleman G, Horan WP, Lee J, Wynn JK. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:1216–1224. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2012.652](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.652)
54. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry.* 2012;11(2):73–79. doi: [10.1016/j.wpsyc.2012.05.004](https://doi.org/10.1016/j.wpsyc.2012.05.004)
55. Ahmed AO, Kirkpatrick B, Granholm E, Rowland LM, Barker PB, Gold JM, Buchanan RW, Outram T, Bernardo M, Paz García-Portilla M, Mane A, Fernandez-Egea E, Strauss GP. Two Factors, Five Factors, or Both? External Validation Studies of Negative Symptom Dimensions in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2022;48(3):620–630. doi: [10.1093/schbul/sbab148](https://doi.org/10.1093/schbul/sbab148)
56. Gable SL, Prok T. Avoiding the pitfalls and approaching the promises of close relationships. In R.M. Ryan (Ed.). *The Oxford handbook of human motivation.* New York, NY, US: Oxford University Press. 2012:350–361. doi: [10.1093/oxfordhb/9780195399820.013.0020](https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195399820.013.0020)
57. Зинчук МС, Семке АВ. Влияние негативной симптоматики на динамику социального статуса больных. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2013;4(79):34–39.
Zinchuk MS, Semke AV. The influence of negative symptoms on the dynamics of the social status of patients. *Siberian Journal of Psychiatry and Narcology.* 2013;4(79):34–39. (In Russ.).
58. Fulford D, Treadway M, Woolley J. Social motivation in schizophrenia: The impact of oxytocin on vigor in the context of social and nonsocial reinforcement. *J Abnormal Psychol.* 2001;127(1):116–128. doi: [10.1037/abn0000320](https://doi.org/10.1037/abn0000320)

59. Smith KS, Berridge KC. Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *J Neurosci*. 2007;27(7):1594–1605. doi: [10.1523/JNEUROSCI.4205-06.2007](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4205-06.2007) PMID: 17301168; PMCID: PMC6673729.
60. Yamada AM, Lee KK, Dinh TQ, Barrio C, Brekke JS. Intrinsic Motivation as a Mediator of Relationships Between Symptoms and Functioning Among Individuals with Schizophrenia Spectrum Disorders in a Diverse Urban Community. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198(1):28–34. doi: [10.1097/NMD.0b013e3181c8aa71](https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181c8aa71)
61. Almeida F. Crime, re-offence, and substance abuse of patients with severe mental disorder. *Integr Mol Med*. 2017;4(2):1–6. doi: [10.15761/IMM.1000281](https://doi.org/10.15761/IMM.1000281)
62. Cacioppo JT, Cacioppo S, Capitanio JP, Cole SW. The neuroendocrinology of social isolation. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:733–767. doi: [10.1146/annurev-psych-010814-015240](https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015240) Epub 2014 Aug 22. PMID: 25148851; PMCID: PMC5130104.
63. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10(2):227–237. doi: [10.1177/1745691614568352](https://doi.org/10.1177/1745691614568352) PMID: 25910392.
64. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(15):5797–5801. doi: [10.1073/pnas.1219686110](https://doi.org/10.1073/pnas.1219686110) Epub 2013 Mar 25. PMID: 23530191; PMCID: PMC3625264.
65. Fulford D, Campellone T, Gard DE. Social motivation in schizophrenia: How research on basic reward processes informs and limits our understanding. *Clin Psychol Rev*. 2018;63:122–124. doi: [10.1016/j.cpr.2018.05.007](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.05.007) Epub 2018 May 28. PMID: 29870953.
66. Engel M, Fritzsche A, Lincoln TM. Anticipation and experience of emotions in patients with schizophrenia and negative symptoms. An experimental study in a social context. *Schizophr Res*. 2016;170(1):191–197. doi: [10.1016/j.schres.2015.11.028](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.028)
67. Campellone TR, Kring AM. Anticipated pleasure for positive and negative social interaction outcomes in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;259:203–209. doi: [10.1016/j.psychres.2017.09.084](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.084)
68. Gold JM, Waltz JA, Prentice KJ, Morris SE, Heehey EA. Reward processing in schizophrenia: A deficit in the representation of value. *Schizophr Bull*. 2008;34(5):835–847. doi: [10.1093/schbul/sbn068](https://doi.org/10.1093/schbul/sbn068)
69. Gard DE, Sanchez AH, Cooper K, Fisher M, Garrett C, Vinogradov S. Do people with schizophrenia have difficulty anticipating pleasure, engaging in effortful behavior, or both? *J Abnorm Psychol*. 2014;123(4):771–782. doi: [10.1037/abn0000005](https://doi.org/10.1037/abn0000005)
70. Wynn JK, Horan WP, Kring AM, Simons RF, Green MF. Impaired anticipatory event-related potentials in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*. 2010;77(2):141–149. doi: [10.1016/j.ijpsycho.2010.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.05.009) Epub 2010 Jun 4. PMID: 20573584; PMCID: PMC2907238.
71. Salamone JD, Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*. 2012;76(3):470–485. doi: [10.1016/j.neuron.2012.10.021](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021)
72. Frost KH, Strauss GP. A Review of Anticipatory Pleasure in Schizophrenia. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2016;3(3):232–247. doi: [10.1007/s40473-016-0082-5](https://doi.org/10.1007/s40473-016-0082-5) Epub 2016 Jun 30. PMID: 27980891; PMCID: PMC5152682.
73. Botvinick M, Braver T. Motivation and cognitive control: from behavior to neural mechanism. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:83–113. doi: [10.1146/annurev-psych-010814-015044](https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015044)
74. Gradin VB, Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Stickle C, Milders M, Steele JD. Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*. 2011;134(6):1751–1764. doi: [10.1093/brain/awr059](https://doi.org/10.1093/brain/awr059)
75. Bradley ER, Brustkern J, De Coster L, Van den Bos W, McClure SM, Seitz A, Woolley JD. Victory is its own reward: oxytocin increases costly competitive behavior in schizophrenia. *Psychol Med*. 2020;50(4):674–682. doi: [10.1017/S0033291719000552](https://doi.org/10.1017/S0033291719000552)
76. Goh KK, Chen C-H, Lane H-Y. Oxytocin in Schizophrenia: Pathophysiology and Implications for Future Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2146. doi: [10.3390/ijms22042146](https://doi.org/10.3390/ijms22042146) PMID: 33670047; PMCID: PMC7926349.
77. Strauss GP, Keller WR, Koenig JI, Gold JM, Oss-enfort KL, Buchanan RW. Plasma oxytocin levels predict olfactory identification and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;162:57–61. doi: [10.1016/j.schres.2014.12.023](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.023)
78. Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):788–799. doi: [10.1016/j.euroneuro.2013.10.010](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.010)
79. Goff DC. D-cycloserine in schizophrenia: new strategies for improving clinical outcomes by enhancing plasticity. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(1):21–34. doi: [10.2174/1570159x14666160225154812](https://doi.org/10.2174/1570159x14666160225154812) PMID: 26915421; PMCID: PMC5327448.
80. Garay RP, Citrome L, Samalin L, Liu CC, Thomsen MS, Correll CU, Hameg A, Llorca PM. Therapeutic improvements expected in the near future for schizophrenia and schizoaffective disorder: an appraisal of phase III clinical trials of schizophrenia-targeted therapies as found in US and EU clinical trial registries. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(7):921–936. doi: [10.1517/14656566.2016.1149164](https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1149164) Epub 2016 Feb 19. PMID: 26831200.
81. Morin L, Franck N. Rehabilitation Interventions to Promote Recovery from Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017;8:100. doi: [10.3389/](https://doi.org/10.3389/)

- [fpsyt.2017.00100](#) PMID: 28659832; PMCID: PMC5467004.
82. Amado I, Sederer LI. Implementing cognitive remediation programs in France: the “secret sauce”. *Psychiatr Serv.* 2016;67(7):707–709. doi: [10.1176/appi.ps.201600033](#) Epub 2016 Mar 15. PMID: 26975526.
83. Lim C, Barrio C, Hernandez M, Barragán A, Brekke JS. Recovery From Schizophrenia in Community-Based Psychosocial Rehabilitation Settings: Rates and Predictors. *Research on Social Work Practice.* 2017;27(5):538–551. doi: [10.1177/1049731515588597](#)

Сведения об авторах

Марианна Владимировна Кузьмина, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5234-5877>

kuzminova-m-v@yandex.ru

Татьяна Александровна Солохина, доктор медицинских наук, заведующая отделом, отдел организации психиатрических служб, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3235-2476>

tsolokhina@live.ru

Алена Игоревна Ночевкина, медицинский психолог, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5611-6868>

aljonblcg@gmail.com

Information about the authors

Marianna V. Kuzminova, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5234-5877>

kuzminova-m-v@yandex.ru

Tatiana A. Solokhina, Dr. of Sci (Med.), Head of Department, Department for Organization of Psychiatric Services, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3235-2476>

tsolokhina@live.ru

Alena I. Nochevkina, Medical Psychologist, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5611-6868>

aljonblcg@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 27.01.2022
Received 27.01.2022

Дата рецензии 16.05.2022
Revised 16.05.2022

Дата принятия 24.05.2022
Accepted for publication 24.05.2022

© Сиденкова А.П. и др., 2022

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89-008.1-0551/2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111>

Механизмы влияния кишечной микробиоты на процессы старения ЦНС и формирование когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера

А.П. Сиденкова, В.С. Мякотных, Е.С. Ворошилина, А.А. Мельник, Т.А. Боровкова, Д.А. Проценко
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Автор для корреспонденции: Алена Петровна Сиденкова, sidenkovs@mail.ru

Резюме

Актуальность: увеличение продолжительности жизни современного человека сопровождается увеличением распространенности нейрокогнитивных расстройств, в том числе вследствие болезни Альцгеймера. Возраст-ассоциированные биологические механизмы, лежащие в основе нейрокогнитивного дефицита, разнообразны. В процессе онтогенеза между хозяином и микробом формируются сложные симбиотические отношения, предположительно реализуемые через сигнальную ось «микробиота–кишечник–мозг». Это позволяет предположить, что кишечная микробиота участвует в церебральном онтогенезе, в том числе в патологическом старении ЦНС. **Цель:** на основании систематизированного обзора научной литературы обобщить данные исследований о механизмах влияния кишечной микробиоты на процессы старения центральной нервной системы и формирование когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера. **Материалы и методы:** из баз MedLine/PubMed и eLibrary с 2000 по 2022 г. по ключевым словам «кишечная микробиота», «нейрокогнитивные расстройства», «старение», «нейродегенерация», «болезнь Альцгеймера», «gutmicrobiota», «neurocognitive disorders», «aging», «neurodegeneration», «Alzheimer's disease» отобрано 27 русскоязычных и 257 англоязычных статей. Дальнейшим критерием отбора 110 статей для настоящего научного обзора явилась гипотеза о влиянии кишечной микробиоты на церебральный онтогенез. **Заключение:** настоящий научный обзор отражает представление авторов о системности механизмов нормального и патологического старения центральной нервной системы и многофакторности патогенеза нейрокогнитивных расстройств, в котором участвует кишечная микробиота.

Ключевые слова: микробиота, нейрокогнитивные расстройства, старение, болезнь Альцгеймера, нейродегенерация

Для цитирования: Сиденкова А.П., Мякотных В.С., Ворошилина Е.С., Мельник А.А., Боровкова Т.А., Проценко Д.А. Механизмы влияния кишечной микробиоты на процессы старения ЦНС и формирование когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера. *Психиатрия*. 2022;20(3):98–111. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111>

REVIEW

UDC 616.89-008.1-0551/2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111>

Mechanisms of Influence of Intestinal Microbiota on the Processes of Aging of the CNS and the Formation of Cognitive Disorders in Alzheimer's Disease

Alena P. Sidenkova, Victor S. Myakotnykh, Ekaterina S. Voroshilina, Alena A. Melnik, Tatyana A. Borovkova, Daria A. Proshchenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author: Alena P. Sidenkova, sidenkovs@mail.ru

Summary

Background: the increase in the life expectancy of a modern person is accompanied by an increase in the prevalence of neurocognitive disorders. Various indicators associated with biological age are consistent with neurocognitive deficits. In the process of ontogeny, a complex symbiotic relationship develops between the host and the microbe. Presumably, they are realized along the microbiota-gut-brain axis. The participation of the intestinal microbiota in the ontogeny of the brain is assumed. **The purpose of review:** based on a systematic review of the scientific literature, to summarize research data on the mechanisms of the influence of the intestinal microbiota on the aging processes of the central nervous system and the formation of cognitive disorders in Alzheimer's disease. **Materials and methods:** 27 Russian-language and 257 English-language articles were selected from MedLine/PubMed and eLibrary from 2000 to 2022 by the keywords "gut microbiota", "neurocognitive disorders", "aging", "neurodegeneration", "Alzheimer's disease". The hypothesis about the participation of the microbiota in cerebral ontogeny made

it possible to select 110 articles for analysis. **Conclusion:** this scientific review reflects the authors' ideas about the systemic mechanisms of normal and pathological aging of the CNS and the multifactorial nature of the pathogenesis of neurocognitive disorders.

Keywords: gut microbiota, neurocognitive disorders, aging, neurodegeneration, Alzheimer's disease

For citation: Sidenkova A.P., Myakotnykh V.S., Voroshilina E.S., Melnik A.A., Borovkova T.A., Proshchenko D.A. Mechanisms of Influence of Intestinal Microbiota on the Processes of Aging of the CNS and the Formation of Cognitive Disorders in Alzheimer's Disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):98–111. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111>

ВВЕДЕНИЕ

Проблема старения центральной нервной системы (ЦНС) является актуальной для современной гериатрической нейropsychиатрии. Научный интерес к данному направлению поддерживается тем, что с увеличением продолжительности жизни учащаются случаи когнитивных нарушений, в том числе связанных с болезнью Альцгеймера (БА) и другими возраст-ассоциированными расстройствами [1]. Перед учеными стоит важный вопрос выявления механизмов формирования возраст-обусловленных заболеваний для их коррекции, замедления темпов прогрессирования или даже возможного предотвращения.

В последние годы исследователи все чаще уделяют внимание участию микробиоты пищеварительного тракта человека как совокупности уникального микробного сообщества в развитии когнитивных нарушений и ментальном старении [2]. Микробиота отдельных биотопов человека участвует во множестве физиологических и патофизиологических процессов, метаболизме лекарственных веществ и гормонов, она остро реагирует на происходящие изменения в организме «хозяина», в том числе связанные с возрастом и процессом старения [3, 4]. С эволюционной точки зрения хозяин и его микробиом развивались как кооперативная единица [5–7]. В процессе онтогенеза между хозяином и микробом сложились сложные и взаимосвязанные симбиотические отношения, сформированы сигнальные пути, реализованные через ось «микробиота–кишечник–мозг». Изучение взаимосвязей кишечной микробиоты и ЦНС в аспекте возрастной динамики, участия микробиоты в механизмах реализации когнитивных процессов является вкладом в понимание патогенеза такого возраст-ассоциированного заболевания, как болезнь Альцгеймера [8].

Цель — на основании систематизированного обзора научной литературы обобщить данные исследований о механизмах влияния кишечной микробиоты на процессы старения центральной нервной системы и формирование когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера.

Материалы и методы: поиск источников из баз MedLine/PubMed и eLibrary с 2000 по 2022 г., произведенный по ключевым словам «кишечная микробиота», «нейрокогнитивные расстройства», «старение», «нейродегенерация», «болезнь Альцгеймера», «gutmicrobiota», «neurocognitive disorders», «aging», «neurodegeneration», «Alzheimer's disease», выявил 27

русскоязычных и 257 англоязычных статей. Гипотеза о влиянии кишечной микробиоты на церебральный онтогенез и ее участие в формировании когнитивных расстройств явилась критерием отбора 110 статей, анализ которых положен в основу настоящего исследования. Применен общенаучный метод: анализ современной научной отечественной и зарубежной литературы, обобщение, сравнение, систематизация теоретических данных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь кишечной микробиоты и ЦНС

Связь между кишечной микробиотой и мозгом, опосредованная через ось «кишечник–мозг», является результатом долгосрочного симбиоза и коэволюционного процесса, включающего иммунные, эндокринные, неврологические и метаболические сигнальные пути [9, 10]. M.G. Rooks, W.S. Garrett (2016) указывают, что физиологические механизмы и элементы, лежащие в основе этой связи, включают:

- а) парасимпатическую систему, в основном блуждающий нерв;
- б) моноаминергическую систему;
- в) нейроэндокринную систему;
- г) иммунную систему;
- д) продукты метаболизма микробиоты [11].

Микробные факторы, синтезируемые в кишечнике, участвуют в активации или инактивации нервной передачи через блуждающий нерв. Например, короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК), образующиеся во время ферментации пищевых продуктов, способны вызвать ответ ЦНС, активируя хеморецепторы блуждающего нерва. Эфферентные импульсы, проходящие через блуждающий нерв, подавляют высвобождение провоспалительных цитокинов, синтезируемых кишечной микробиотой, реализуя так называемый «воспалительный рефлекс». Эти противовоспалительные сигналы помогают сохранять целостность кишечного барьера, косвенно способствуя пластичности гиппокампа и активному нейрогенезу [12]. G. Ichim и соавт. (2012) указывают, что на афферентной стороне связи, опосредованной блуждающим нервом, микробные сигналы могут участвовать в росте, дифференцировке и выживании клеток во время развития нервной системы [13]. O.F. O'Leary и соавт. (2018) описали способность кишечной микробиоты модулировать экспрессию нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) через нейронные входы, передаваемые блуждающим нервом [14].

Микробиота кишечника продуцирует и выделяет некоторые активные метаболиты, которые могут служить нейромедиаторами, участвующими в коммуникации с ЦНС и воздействующими на головной мозг. КЦЖК, ароматические аминокислоты и желчные кислоты являются основными веществами микрофлоры, воздействующими на головной мозг. КЦЖК состоят в основном из ацетата, бутирата и пропионата, которые могут быть продуктами бактериальной ферментации углеводов [15]. Нейротрансмиттеры и их предшественники, вырабатываемые в кишечнике, также могут влиять на уровень этих веществ в головном мозге. Нейротрансмиттеры могут так же производиться бактериями. Например, *Escherichia coli* (*E. coli*) может выделять дофамин, серотонин и норадреналин, в то время как *Lactobacilli* продуцируют серотонин, ГАМК, ацетилхолин и гистамин, оказывающие влияние на мозг хозяина [16–18]. Исследователи указывают, что КЦЖК способны косвенно влиять на ось «кишечник–мозг», индуцируя высвобождение некоторых гормонов кишечника, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и лептин, через энтероэндокринные клетки. Эти кишечные гормоны могут взаимодействовать с рецепторами блуждающего нерва и головного мозга [19, 20].

T.G. Dinan, J.F. Cryan (2012), J. Serrats и соавт. (2015), K. de Punder (2015) описывают двустороннюю связь между нейроэндокринной системой и кишечной микробиотой. Стресс-индуцированные изменения в составе микробиоты кишечника могут быть вызваны нейроэндокринными гормонами (норадреналин, дофамин), которые увеличивают рост грамотрицательных бактерий и продуцирование провоспалительных цитокинов. Воспалительные медиаторы, в том числе провоспалительные цитокины и простагландины, являются мощными активаторами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, усложняя микробиотно-иммуно-нейроэндокринные взаимодействия [21–23]. T. Arentsen и соавт. (2017) высказали предположение, что пептидогликаны и липосахариды кишечной микробиоты, являющиеся компонентами внешней мембраны грамотрицательных бактерий, транслоцируются в мозг, активируют иммунную и ГГН оси [24, 25].

Согласно современным представлениям, микробиота кишечника активно участвует в иммунных процессах хозяина, регулируя не только местную иммунную систему кишечника, но оказывая глубокое влияние на системные иммунные реакции [26–28]. При оптимальной работе альянс иммунной системы и микробиоты позволяет индуцировать защитные реакции на патогены и поддерживать толерантность к безвредным антигенам [29]. На безмикробных экспериментальных моделях мышей показана важность микробиоты в формировании врожденного и адаптивного иммунитета [30]. Исследование E. Salvo и соавт. (2020) представило прямые доказательства того, что микробиота может влиять на нейрогенез, модулируя иммунную систему мозга через популяцию микроглиальных клеток [31]. КЦЖК бактериального происхождения играют ключевую роль

в созревании микроглии и ее эффективном функционировании. У безмикробных мышей снижена зрелость микроглии по сравнению с контрольными мышами, снижение зрелости микроглии наблюдается у взрослых мышей, получавших антибиотики [32]. S. Sivaprakasam, P.D. Prasad, N. Singh (2016) отмечали, что микроглия безмикробных мышей не проявляет активированного фенотипа в ответ на вторжение бактерий и вирусов, подчеркнув тем самым критическую роль микробиоты в создании соответствующего иммунного ответа в ЦНС [33]. В экспериментах E. Salvo и соавт. (2020) выявлено формирование провоспалительного фенотипа микроглии гиппокампа со снижением нейрогенеза гиппокампа при остром воспалении толстой кишки у взрослых мышей [31]. S. Sivaprakasam, P.D. Prasad, N. Singh, указывая на связь микробиоты кишечника и иммунных клеток головного мозга, отмечают, что введение пищевых продуктов ферментации микробного метаболизма нормализует функции микроглии у безмикробных мышей [33].

Ряд авторов указывают, что один из путей связи между микробиотой кишечника и ЦНС осуществляется через промежуточные продукты микробного происхождения, наиболее важными из которых являются КЦЖК, метаболиты триптофана и вторичные желчные кислоты [34–36]. Среди КЦЖК ацетат, пропионат и бутират в наибольшем количестве присутствуют в просвете кишечника. Эти молекулы взаимодействуют непосредственно с энтероэндокринными клетками, иммунными клетками слизистой оболочки и окончаниями блуждающего нерва, распространяя передачу сигналов снизу вверх [37]. H. Walgrave и соавт. (2021), S. Filosa, F. DiMeo, S. Crispi (2018) указывают, что молекулы КЦЖК могут пересекать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связываться с сигнальными рецепторами нейроцитов, модулировать высвобождение нейрорепептидов (серотонин и пептид YY), потенциально важных для оси «микробиота–кишечник–головной мозг» и вовлеченных в процессы взрослого нейрогенеза, регулировать секрецию 5-гидрокситриптамина энтерохромаффинными клетками, что косвенно влияет на эмоции и память [38, 39]. В экспериментальных работах *in vitro*, посвященных исследованиям нейрогенеза, отмечено, что физиологические уровни КЦЖК напрямую стимулируют рост и дифференцировку клеток-предшественников нейроцитов человека [40].

Кишечная микробиота человека, ее возрастная динамика

В нескольких масштабных исследованиях показаны четкие различия в составе кишечной микробиоты у младенцев, взрослых и пожилых людей [41, 42]. Зарубежные исследователи, опираясь на численность в структуре кишечной микробиоты представителей *Actinobacteria*, *Clostridia* и *Bacteroidetes*, *Betaproteobacteria* и *Deltaproteobacteria*, определили ее последовательные возрастные изменения от периода новорожденности к пожилому и старческому возрасту [43]. Постепенность возрастных трансформаций

микробного состава кишечной микробиоты демонстрируют T. Yatsunenکو и соавт. (2012), разделив участников исследования в возрасте от 0 до 83 лет на возрастные группы: «младенцы», «взрослые», «пожилые» люди [44]. Относительная численность актинобактерий и клостридий была значительно выше в группах младенцев и взрослых. В группе пожилых людей показана значительно более высокая численность *Bacteroidetes*, *Betaproteobacteria* и *Deltaproteobacteria*. По данным D. Groeger и соавт. (2013), у пациентов старше 70 лет наблюдалось еще большее увеличение относительной численности *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* и снижение числа представителей *Bifidobacterium*, регулирующих провоспалительные реакции в эпителии кишки [45]. По мнению M.J. Claesson и соавт. (2011), в пожилом и старческом возрасте индивидуальные особенности микробиоты кишечника проявляются гораздо сильнее, чем в молодом возрасте. В исследовании выявлено, что количество *Firmicutes*у пожилых людей варьирует в пределах от 7 до 94% от общего микробного содержания, *Bacteroidetes* — от 3 до 92%, а относительное количество *Proteobacteria* может достигать 23% [46]. При этом наиболее негативным моментом является уменьшение с возрастом числа бактерий с противовоспалительными свойствами, таких как *Faecalibacterium prauznitzii* [47]. По данным X. Shen и соавт. (2018), основной состав микробиоты кишечника начинает уменьшаться в среднем возрасте [48]. Результаты исследования J. Chen и соавт. (2021) показывают, что уменьшение количества *Bifidobacterium* доминирует над изменением состава микробиоты в среднем возрасте и ведет к ослаблению сахаролитической способности инсулина, с дальнейшим недостаточным производством ацетата [49]. Метагеномные исследования микробиоты кишечника 45–60-летних людей указывают на потерю генов, участвующих в синтезе КЦЖК, что также ведет к снижению сахаролитического потенциала, что, в свою очередь, может быть связано с проблемами со здоровьем в среднем возрасте [50].

По мнению некоторых авторов, изменения микробного состава кишечника в большей степени связаны с биологическим возрастом, а не с хронологическим [51, 52]. По мере увеличения биологического возраста отмечали снижение разнообразия кишечной микробиоты и появление некоторые микробных таксонов, связанных с патологическим старением. Данное наблюдение подтверждают выводы масштабного японского кросс-секционного исследования, показавшего различия в микробном составе кишечной микробиоты пожилых людей — с обеднением флоры и преобладанием провоспалительно-активных компонентов микробиоты и долгожителей, микробиота которых отличается богатством и разнообразием, сопоставимым с молодым возрастом [53]. F. Wang и соавт. (2015) при обследовании популяции одного населенного пункта с устойчивыми пищевыми традициями также выявили большее разнообразие микробиоты кишечника у долгожителей 100–108 лет, чем у их 85–99-летних односельчан [54].

Встречаются работы, посвященные влиянию дисбиотических нарушений кишечной микробиоты на продолжительность жизни ее хозяина, наличие или отсутствие у него заболеваний. M.J. Claesson и соавт. (2012) сообщили, что разнообразие микробиоты кишечника у старых здоровых людей было значительно выше, чем у их болеющих сверстников [55]. Фактически можно говорить об энтеротипах здорового и патологического старения, а оценка микробиоты кишечника может использоваться как функциональный тест, обладающий определенным прогностическим значением.

По мнению многих авторов, на состав микробиоты влияют разнообразные факторы, традиционно ассоциированные со старением: изменение образа жизни и режима питания, меньшая подвижность, прием лекарственных средств, ослабление иммунной защиты, изменение морфологии и физиология кишечника, снижение его функциональной активности, рецидивирующие инфекции, госпитализации, прием лекарств и т.д. [56–60]. Это позволяет считать, что фактор «возраст» не исчерпывается хронобиологическими параметрами, а отражает биосоциальный контекст онтогенетической динамики индивида.

Таким образом, потеря разнообразия микробиома скорее коррелирует с биологическим старением, чем с хронологическим возрастом как таковым [61, 62]. Авторы единодушно признают, что обусловленный возрастом дисбиоз кишечника активно включен в процесс старения и является причиной или следствием самого старения, воспалительных заболеваний, связанных со старением и рядом иных возраст-ассоциированных факторов.

Взаимосвязь изменений когнитивных процессов и кишечной микробиоты при старении

Возраст-ассоциированные морфологические изменения ЦНС представлены на организменном и клеточном уровнях [63]. Результаты нейровизуализационных исследований указывают на постепенную редукцию объема мозга и вентрикулярной системы в процессе старения. В возрастном диапазоне 60–90 лет у человека практически на треть уменьшается гиппокамп (35%), на четверть — белое вещество (25%), на 15% — кора мозга. По мнению A.M. Fjell, K.B. Walhovd (2010), при нормативном старении ожидается редукция синаптических узлов, уменьшение нейрональных контактов, протяженности миелинизированных аксонов, прежде всего, в передней и теменной коре, таламусе, базальных ядрах стриопалидарной системы, ядрах перегородки вентральной части полосатого тела [64].

Сосудистый компонент церебрального геронтогенеза представлен снижением:

- плотности микрососудистой сети;
- скорости микроциркуляторного кровотока;
- оксигенации мозговой ткани;
- экспрессии рецепторов нейротрофических и ростовых факторов, регуляторов роста;
- выживания клеточных систем [65].

J.R. Conde, W.J. Streit (2006) указали на активное участие микроглии в старении ЦНС, представленное увеличением глиальных клеток, повышением иммунореактивности астроцитов и резидентных макрофагов, ассоциированное с нейровоспалительным процессом [66].

Старение сопровождается снижением рабочего потенциала и повышенной уязвимостью мозга к ишемическим и дегенеративным влияниям, а также постепенным ухудшением мозговых функций: моторного контроля, контроля скорости протекания реакций, исполнительных процессов, способности к разделенному и избирательному вниманию, общему адаптивному потенциалу познавательных процессов [67]. Некоторые авторы относят возраст-ассоциированное изменение памяти не к дефициту, а к дезинтеграции функции гиппокампа и префронтальной коры, что является более сложным процессом, поскольку отражает как снижение, так и компенсаторную перестройку нейрональных функций. С одной стороны, это представлено утончением кортикального слоя, белого вещества, меньшей дофаминовой активностью в гиппокампе, а с другой — компенсаторным увеличением активности структур переднего мозга [68, 69].

При патологическом старении возраст-ассоциированные изменения в ЦНС опережают темпы нормативного онтогенеза, что ведет к раннему и прогрессирующему нарушению нейрокогнитивного функционирования [70]. Современные данные свидетельствуют о многофакторности процессов преждевременного старения ЦНС и нейрокогнитивных расстройств [71, 72].

Возраст-ассоциированный дисбиоз кишечной микробиоты участвует в процессах старения головного мозга несколькими путями:

- микробный дисбиоз способствует выработке и высвобождению бактериальных компонентов, таких как липополисахариды, липопротеины и двухцепочечная РНК, с дальнейшей активацией иммунной системы и высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и IL-6). С этих позиций старение связано с хроническим нейровоспалением, которое поддерживается длительным воздействием на мозг воспалительных цитокинов [73, 74];
- стареющая микробиота снижает способность к выработке микробных нейромедиаторов (ГАМК, ацетилхолин, дофамин, серотонин и др.), BDNF и факторов роста нервов — nerve growth factor (NGF), необходимых для передачи нервных импульсов и формирования синаптических связей [75];
- ускоренное старение сопровождается резким увеличением численности цианобактерий. Метаболит цианобактериального происхождения (β -N-метиламино-L-аланин) активирует рецепторы глутамата, что приводит к окислительному стрессу в нейронах и их апоптозу [76];

- снижение стабильности фекальной микробиоты при старении вызвано в том числе изменением числа бактериофагов в кишечном микробном сообществе [77]. Бактериофаги, взаимодействуя с эукариотическими клетками и белками, вызывают изменения численности определенных бактерий и, увеличивая уровни молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами, влияют на целостность кишечного барьера, контролируют популяции инвазивных бактерий, продукцию нейротрансмиттеров, поддерживают хронический системный воспалительный ответ [78].

Все эти факторы запускают цепочку пагубных для мозга событий, повышающих риск развития патологии, связанной со старением [79, 80].

Участие кишечной микробиоты в механизмах формирования когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера

Классическим примером ускоренного старения головного мозга является болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, приводящее к грубому дефекту когнитивных функций.

По мнению ряда авторов, имеется тесная патогенетическая связь между отдельными микробными сообществами и БА. Накапливающиеся данные указывают на снижение разнообразия кишечной микробиоты при БА, уменьшается доля представителей семейства *Firmicutes*, но преобладают *Proteobacteria* [81, 82]. Исследование J. Xiao и соавт. (2014) выявило изменения структуры фекальной микробиоты у 85% пациентов с тяжелым нейрокогнитивным расстройством альцгеймеровского типа [83]. В мышинной модели болезни Альцгеймера обнаружено не только изменение состава и разнообразия кишечной микробиоты, но и ее продуктов. Уменьшилось количество КЦЖК трипсина у мышей модели БА по сравнению с контролем [84, 85]. Образцы кишечной микробиоты пациентов с БА в сравнении со здоровым контролем содержат более высокое количество таксонов, способствующих провоспалительному состоянию (*Escherichia*, *Shigella*, *Odoribacter splanchnicus*, *Klebsiella pneumonia*) [86, 87].

Механизмы, лежащие в основе патогенеза БА, многообразны. Патогенез БА включает:

- чрезмерную агрегацию пептидов амилоид- β (A β);
- наличие нейрофибриллярных клубков (NFT), вызванных гиперфосфорилированием тау-белка;
- нейровоспаление;
- метаболические нарушения и др. [88].

Микробиота кишечника вносит свой вклад в развитие нейродегенерации и прогрессирование БА.

Важную роль в патогенезе и прогрессировании БА играет образование токсичных сенильных бляшек, являющихся результатом накопления A β в коре головного мозга и гиппокампе. Вклад в системную и связанную с ЦНС амилоидную нагрузку у стареющих людей вносит ряд представителей кишечной флоры, продуцирующих амилоид (*Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Bacillus* и *E. coli*) [89]. Амилоид, секретируемый кишечной палочкой,

имеет аналогичную структуру и иммуногенность, что и Аβ-42, и может способствовать высвобождению провоспалительных факторов за счет связывания с Toll-подобными рецепторами 2 (TLR2) на поверхности микроглии и впоследствии усугублять воспалительную реакцию в головном мозге при БА [90].

Гиперфосфорилирование тау-белка — еще одна патологическая особенность БА. Микробиота кишечника участвует в регуляции гиперфосфорилирования тау-белка за счет нескольких механизмов:

- регулируя отложение Аβ;
- активируя киназу гликогенсинтазы 3β (GSK-3β), которая способствует гиперфосфорилированию тау-белка;
- при секреции липополисахарида, усиливая системное воспаление и гиперфосфорилирование тау-белка [91].

Ключевым участником сложного патогенеза БА признается нейровоспаление, характеризующееся чрезмерной активацией микроглии. Данные ряда экспериментальных и клинических исследований подтверждают связь между дисбактериозом и активацией микроглии при развитии БА [92]. Белок Аβ, индуцированный некоторыми кишечными бактериями и депонированный в головном мозге, связывается с рецептором CD14, рецепторами метилпептида и Toll-подобными рецепторами 4 (TLR4) на поверхности микроглии. Это ведет к ее активации и дальнейшему высвобождению большого количества провоспалительных факторов (IL-6 и TNF-α), тем самым активируя астроциты и еще больше усугубляя воспалительные реакции в головном мозге [93]. Данные М. Merlini и соавт. (2018) свидетельствуют об инфильтрации периферических иммунных клеток, таких как CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, при нейровоспалении в патогенезе БА [94].

Накапливающиеся данные демонстрируют, что ключевые нейропатологические процессы, лежащие в основе БА, модулируются КЦЖК [95]. Исследование, проведенное L. Zhang и его коллегами, показало, что состав и разнообразие микробиоты у мышей с моделью БА нарушены, а уровень КЦЖК снижен, что предсказывает изменения в более чем 30 метаболических путях, которые могут быть связаны с отложением амилоида и ультраструктурными аномалиями головного мозга [84]. КЦЖК в норме препятствуют межбелковым взаимодействиям между пептидами Аβ, нарушая их сборку в нейротоксические олигомеры [96], которые являются основными токсинами, ответственными за дисфункцию синапсов и когнитивные нарушения при БА [97].

Микробиота кишечника нужна для синтеза нейромедиаторов головного мозга (ГАМК и 5-НТ), BDNF и КЦЖК, которые связаны с БА [98]. ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в ЦНС человека. Исследования показали, что на уровень ГАМК в кишечнике влияет снижение количества бифидобактерий и лактобацилл, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня ГАМК в ЦНС [99].

Во многих работах описано участие глутамата в нейродегенерации гиппокампа при БА. В норме глутамат, будучи возбуждающим нейротрансмиттером в ЦНС человека, связывает рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA), который является важным регулятором нейрональной активации, дендритной и аксональной структуры и синаптической пластичности. К.М. Neufeld и соавт. (2011) указали на существование корреляции между микробиотой кишечника и экспрессией рецептора NMDA, сообщив, что экспрессия мРНК субъединицы 2B рецептора NMDA (NR2B) значительно подавлена в гиппокампе стерильных мышей [100].

В настоящее время общепризнанной является тропность альцгеймеровского процесса к структурам гиппокампа. Это подтверждено клиническими, морфологическими и нейробиологическими исследованиями. Нейропсихологический анализ когнитивного профиля дементных и додементных альцгеймеровских нарушений, проведенный отечественными авторами, выявил большой вклад гиппокампальной дисфункции в общую структуру нейрокогнитивного расстройства [101, 102]. Нейровизуализационными исследованиями показано, что общий объем гиппокампа и отдельных его структур уменьшается уже на ранней стадии БА [103]. Учеными высказано мнение о том, что нейрогенез взрослого гиппокампа может играть определенную роль в формировании БА через эпигенетические механизмы [104].

Для изучения вклада кишечной микробиоты в старение гиппокампа в эксперименте производилась трансплантация фекальной микробиоты от старых особей к молодым мышам-реципиентам. После колонизации исследовались морфологические изменения в гиппокампе и когнитивные процессы, выявлено увеличение случаев астроглиоза и снижение нейрогенеза гиппокампа у взрослых, характеризующееся уменьшением количества незрелых нейронов в зубчатой извилине, мнестические способности и распознавание объектов реципиентов резко ухудшились [105]. P. Zhang и соавт. (2017), S. Li и соавт. (2018) сообщили о нарушении целостности барьера слизистой оболочки кишечника, дисфункции гематоэнцефалического барьера, высокой иммунореактивности провоспалительных липополисахаридов (ЛПС) в гиппокампе, пораженном БА, что обусловлено патологической активностью грамотрицательного факультативного анаэроба *Bacillus fragilis*, доминирующего в структуре кишечной микробиоты лиц с БА [106, 107]. Кроме того, было показано, что ЛПС способствуют синаптическому дефициту, амилоидогенезу и прогрессирующей воспалительной передаче сигналов, что свойственно нейродегенерации альцгеймеровского типа [108]. В экспериментах L. Shen и соавт. (2017) различия в составе кишечной микробиоты коррелировали с числом амилоидных бляшек в гиппокампе и дефицитом пространственной памяти при повышенном содержании *Helicobacteraceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Odoribacter*, *Erysipelotrichaceae* и снижением *Prevotella* [109]. Исследования Н. Shen и соавт. (2020) показали, что у мышей-реципиентов

при трансплантации им кишечной микробиоты пациентов с БА развивались выраженные нарушения когнитивных процессов и активировалась микроглия в гиппокампе, а после трансплантации фекальной микробиоты здоровых людей когнитивные процессы нормализовались [110].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни, рост распространенности нейрокогнитивных расстройств, различные аспекты понятия «возраст» и патогенное влияние позднего возраста на формирование когнитивного дефицита явились основанием для проведения настоящего исследования. Двухнаправленная связь между мозгом и кишечником непрерывна и поддерживается механизмами, осуществляющими работу оси «мозг–кишечник». Изученные взаимоотношения между микробиотой пищеварительного тракта и ЦНС весьма разнообразны и динамичны, в том числе по отношению к возрасту и процессу старения. Микробиотический профиль человека возрастспецифичен. Формируясь в период внутриутробного развития, он видоизменяется на протяжении всей жизни, отражая общие закономерности. Изменения представительства отдельных составляющих микробного спектра происходят параллельно нарастанию ментальных, когнитивных проблем в пожилом и старческом возрасте. При этом дисбиоз кишечной микробиоты рассматривают в качестве одной из причин формирования БА на фоне инициированного нейровоспаления, способствующего накоплению в структурах мозга Аβ и патологическому расщеплению тау-белка, приводящих к нарушениям функции микроглии, гиппокампа, синаптической передачи. Двусторонняя связь, осуществляемая через систему блуждающего нерва между образованиями пищеварительного тракта, содержащих микробиоту, и ЦНС способствует формированию «порочного круга» при развитии возраст-ассоциированных патологических процессов как в структурах ЦНС, так и в различных отделах пищеварительного тракта. Эти изменения сопровождаются нарушениями иммунной системы, повышенным окислительным стрессом, что способствует уменьшению общего объема мозга, снижению межнейронального взаимодействия, накоплению амилоидных бляшек, ослаблению когнитивных способностей. Таким образом, многообразный и многоуровневый процесс старения переходит в свою патологическую форму с активным участием ментальной составляющей. Отсюда необходимость терапевтической коррекции возрастзависимых когнитивных расстройств не только на уровне воздействия на структуры ЦНС, но и на организм в целом, включая возможную коррекцию качественных и количественных показателей кишечной микробиоты. Участие микробиоты в патогенезе болезни Альцгеймера позволяет предположить, что коррекция кишечной микрофлоры может иметь потенциальное значение для профилактики когнитивного поражения

и/или включаться в терапевтический комплекс, что требует дальнейшего изучения и анализа.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. World Health Organization and Alzheimer's Disease International. *Dementia A Public Health Priority*. 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Мякотных ВС, Остапчук ЕС, Мещанинов ВН, Сиденкова АП, Боровкова ТА, Торгашов МН, Щербakov ДП. Патологическое старение: основные «мишени», возраст-ассоциированные заболевания, гендерные особенности, геропрофилактика. Учебное пособие. М.: Новый формат. 2021:128. eLIBRARY ID: 46275295
Myakotnyh VS, Ostapchuk ES, Meshchaninov VN, Sidenkova AP, Borovkova TA, Torgashov MN, Scherbakov DP. Pathological aging: main "targets", age-associated diseases, gender characteristics, geroprophylaxis. Tutorial. M.: New format, 2021: 128. (In Russ.).
3. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Champomier Vergès MC, Charles T, Chen X, Cocolin L, Eversole K, Herrero Corral G, Kazou M, Kinkel L, Lange L, Lima N, Loy A, Macklin J, Maguin E, Mauchline T, McClure R, Mitter B, Ryan M, Sarand I, Smidt H, Schelkle B, Roume H, Kiran S, Selvin J, Soares Correa de Souza R, Overbeek L, Singh B, Wagner M, Walsh A, Sessitsch A, Schlöter M. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges *Microbiome*. 2020;8(119):1–22. doi: [10.1186/s40168-020-00875-0](https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0)
4. Мякотных ВС, Сиденкова АП. Возраст-ассоциированные нарушения когнитивных функций и кишечная микробиота: состояние вопроса и перспективы дальнейшего изучения. *Успехи геронтологии*. 2020;33(6):1069–1079. doi: [10.34922/AE.2020.33.6.007](https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.6.007)
Myakotnyh VS, Sidenkova AP. Age-associated cognitive impairment and intestinal microbiota: state of the question and prospects for further research. *Advances in Gerontology*. 2020;33(6):1069–1079. (In Russ.). doi: [10.34922/AE.2020.33.6.007](https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.6.007)
5. Rosenberg E, Koren O, Reshef L, Efrony R, Zilber-Rosenberg I. The role of microorganisms in coral health, disease and evolution. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(5):355–362. doi: [10.1038/nrmicro1635](https://doi.org/10.1038/nrmicro1635) Epub 2007 Mar 26. PMID: 17384666.
6. Zilber-Rosenberg I, Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution. *FEMS Microbiol Rev*. 2008;32(5):723–735. doi: [10.1111/j.1574-6976.2008.00123.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00123.x) Epub 2008 Jun 28. PMID: 18549407.
7. Martin WF, Garg S, Zimorski V. Endosymbiotic theories for eukaryote origin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1678):20140330. doi: [10.1098/rstb.2014.0330](https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0330) PMID: 26323761; PMCID: PMC4571569.

8. Cani PD. Gut microbiota — at the intersection of everything? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(6):321–322. doi: [10.1038/nrgastro.2017.54](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.54) Epub 2017 Apr 26. PMID: 28442782.
9. Liu C, Yang SY, Wang L, Zhou F. The gut microbiome: implications for neurogenesis and neurological diseases. *Neural Regen Res*. 2022;17(1):53–58. doi: [10.4103/1673-5374.315227](https://doi.org/10.4103/1673-5374.315227) PMID: 34100427; PMCID: PMC8451566.
10. Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Ann Neurol*. 2017;81:369–82. doi: [10.1002/ana.24901](https://doi.org/10.1002/ana.24901)
11. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):341–352. doi: [10.1038/nri.2016.42](https://doi.org/10.1038/nri.2016.42) PMID: 27231050; PMCID: PMC5541232.
12. Chesnokova V, Pechnick RN, Wawrowsky K. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior. *Brain Behav Immun*. 2016;58:1–8. doi: [10.1016/j.bbi.2016.01.017](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.01.017) Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802985; PMCID: PMC4956598.
13. Ichim G, Tauszig-Delamasure S, Mehlen P. Neurotrophins and cell death. *Exp Cell Res*. 2012;318(11):1221–1228. doi: [10.1016/j.yexcr.2012.03.006](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.03.006) Epub 2012 Mar 18. PMID: 22465479.
14. O'Leary OF, Ogbonnaya ES, Felice D, Levone BR, C Conroy L, Fitzgerald P, Bravo JA, Forsythe P, Bienenstock J, Dinan TG, Cryan JF. The vagus nerve modulates BDNF expression and neurogenesis in the hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(2):307–316. doi: [10.1016/j.euroneuro.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.004) PMID: 29426666.
15. Priori D, Colombo M, Clavenzani P, Jansman AJ, Lallès JP, Trevisi P, Bosi P. The Olfactory Receptor OR51E1 Is Present along the Gastrointestinal Tract of Pigs, Co-Localizes with Enteroendocrine Cells and Is Modulated by Intestinal Microbiota. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129501. doi: [10.1371/journal.pone.0129501](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129501) PMID: 26076344; PMCID: PMC4468170.
16. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128–133. doi: [10.1016/j.brainres.2018.03.015](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015) PMID: 29903615; PMCID: PMC6005194.
17. Tsavkelova EA, Botvinko IV, Kudrin VS, Oleskin AV. Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography. *Dokl Biochem*. 2000;372(1–6):115–117. PMID: 10935181.
18. Dhakal R, Bajpai VK, Baek KH. Production of gaba (γ -Aminobutyric acid) by microorganisms: a review. *Braz J Microbiol*. 2012;43(4):1230–1241. doi: [10.1590/S1517-83822012000400001](https://doi.org/10.1590/S1517-83822012000400001) Epub 2012 Jun 1. PMID: 24031948; PMCID: PMC3769009.
19. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2):364–371. doi: [10.2337/db11-1019](https://doi.org/10.2337/db11-1019) Epub 2011 Dec 21. PMID: 22190648; PMCID: PMC3266401.
20. Caspani G, Swann J. Small talk: microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;48:99–106. doi: [10.1016/j.coph.2019.08.001](https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.08.001) Epub 2019 Sep 14. PMID: 31525562.
21. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1369–1378. doi: [10.1016/j.psytneu.2012.03.007](https://doi.org/10.1016/j.psytneu.2012.03.007) Epub 2012 Apr 5. PMID: 22483040.
22. Serrats J, Schiltz JC, García-Bueno B, van Rooijen N, Reyes TM, Sawchenko PE. Dual roles for perivascular macrophages in immune-to-brain signaling. *Neuron*. 2010;65(1):94–106. doi: [10.1016/j.neuron.2009.11.032](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.032)
23. de Punder K, Pruimboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front Immunol*. 2015;6:223. doi: [10.3389/fimmu.2015.00223](https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00223) PMID: 26029209; PMCID: PMC4432792.
24. Arentsen T, Qian Y, Gkotzis S, Femenia T, Wang T, Udekwu K, Forssberg H, Diaz Heijtz R. The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglyrp2 modulates brain development and behavior. *Mol Psychiatry*. 2017;22(2):257–266. doi: [10.1038/mp.2016.182](https://doi.org/10.1038/mp.2016.182) Epub 2016 Nov 15. PMID: 27843150; PMCID: PMC5285465.
25. Farzi A, Reichmann F, Meinitzer A, Mayerhofer R, Jain P, Hassan AM, Fröhlich EE, Wagner K, Painsipp E, Rinner B, Holzer P. Synergistic effects of NOD1 or NOD2 and TLR4 activation on mouse sickness behavior in relation to immune and brain activity markers. *Brain Behav Immun*. 2015;44:106–120. doi: [10.1016/j.bbi.2014.08.011](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.08.011) Epub 2014 Sep 11. PMID: 25218901; PMCID: PMC4295938.
26. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress*. 2016;4:23–33. doi: [10.1016/j.ynstr.2016.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.001) PMID: 27981187; PMCID: PMC5146205.
27. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Makhlokov T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):965–977. doi: [10.1038/nn.4030](https://doi.org/10.1038/nn.4030) Epub 2015 Jun 1. PMID: 26030851; PMCID: PMC5528863.
28. Rook GA, Raison CL, Lowry CA. Microbiota, immunoregulatory old friends and psychiatric disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:319–356. doi: [10.1007/978-1-4939-0897-4_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_15) PMID: 24997041.
29. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121–141. doi: [10.1016/j.cell.2014.03.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011) PMID: 24679531; PMCID: PMC4056765.

30. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol.* 2007;19(2):59–69. doi: [10.1016/j.smim.2006.10.002](https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.10.002) Epub 2006 Nov 21. PMID: 17118672.
31. Salvo E, Stokes P, Keogh CE, Brust-Mascher I, Hennessey C, Knotts TA, Sladek JA, Rude KM, Swedek M, Rabasa G, Gareau MG. A murine model of pediatric inflammatory bowel disease causes microbiota-gut-brain axis deficits in adulthood. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;319(3):G361–G374. doi: [10.1152/ajpgi.00177.2020](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00177.2020) Epub 2020 Jul 29. PMID: 32726162; PMCID: PMC7509259.
32. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Muhlakoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015;18(7):965–977. doi: [10.1038/nn.4030](https://doi.org/10.1038/nn.4030) Epub 2015 Jun 1. PMID: 26030851; PMCID: PMC5528863.
33. Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther.* 2016;164:144–151. doi: [10.1016/j.pharmthera.2016.04.007](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.007) Epub 2016 Apr 23. PMID: 27113407; PMCID: PMC4942363.
34. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol.* 2018;596(20):4923–4944. doi: [10.1113/JP276431](https://doi.org/10.1113/JP276431) Epub 2018 Aug 28. PMID: 30066368; PMCID: PMC6187046.
35. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):716–724. doi: [10.1016/j.chom.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003) PMID: 29902437.
36. Mahmoudian Dehkordi S, Arnold M, Nho K, Ahmad S, Jia W, Xie G, Louie G, Kueider-Paisley A, Moseley MA, Thompson JW, St John Williams L, Tenenbaum JD, Blach C, Baillie R, Han X, Bhattacharyya S, Toledo JB, Schafferer S, Klein S, Koal T, Risacher SL, Kling MA, Motsinger-Reif A, Rotroff DM, Jack J, Hankemeier T, Bennett DA, De Jager PL, Trojanowski JQ, Shaw LM, Weiner MW, Doraiswamy PM, van Duijn CM, Saykin AJ, Kastenmüller G, Kaddurah-Daouk R; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and the Alzheimer Disease Metabolomics Consortium. Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease-An emerging role for gut microbiome. *Alzheimers Dement.* 2019;15(1):76–92. doi: [10.1016/j.jalz.2018.07.217](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.217) Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Alzheimers Dement.* 2019 Apr;15(4):604. PMID: 30337151; PMCID: PMC6487485.
37. Baj A, Moro E, Bistoletti M, Orlandi V, Crema F, Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1482. doi: [10.3390/ijms2006148](https://doi.org/10.3390/ijms2006148) PMID: 30934533; PMCID: PMC6471396.
38. Walgrave H, Balusu S, Snoeck S, Vanden Eynden E, Craessaerts K, Thrupp N, Wolfs L, Horré K, Fourné Y, Ronisz A, Silajdžić E, Penning A, Tosoni G, Callaerts-Vegh Z, D'Hooge R, Thal DR, Zetterberg H, Thuret S, Fiers M, Frigerio CS, De Strooper B, Salta E. Restoring miR-132 expression rescues adult hippocampal neurogenesis and memory deficits in Alzheimer's disease. *Cell Stem Cell.* 2021;28(10):1805–1821. e8. doi: [10.1016/j.stem.2021.05.001](https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.05.001) Epub 2021 May 24. PMID: 34033742.
39. Filosa S, Di Meo F, Crispi S. Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. *Neural Regen Res.* 2018;13(12):2055–2059. doi: [10.4103/1673-5374.241429](https://doi.org/10.4103/1673-5374.241429) PMID: 30323120; PMCID: PMC6199944.
40. Yang LL, Millischer V, Rodin S, MacFabe DF, Villaescusa JC, Lavebratt C. Enteric short-chain fatty acids promote proliferation of human neural progenitor cells. *J Neurochem.* 2020;154(6):635–646. doi: [10.1111/jnc.14928](https://doi.org/10.1111/jnc.14928) Epub 2019 Dec 18. PMID: 31784978.
41. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014;7(1):17–44. doi: [10.3390/nu7010017](https://doi.org/10.3390/nu7010017) PMID: 25545101; PMCID: PMC4303825.
42. Ottman N, Smidt H, Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:104. doi: [10.3389/fcimb.2012.00104](https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00104) PMID: 22919693; PMCID: PMC3417542.
43. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016;16:90. doi: [10.1186/s12866-016-0708-5](https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5)
44. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222–227. doi: [10.1038/nature11053](https://doi.org/10.1038/nature11053) PMID: 22699611; PMCID: PMC3376388.
45. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4(4):325–339. doi: [10.4161/gmic.25487](https://doi.org/10.4161/gmic.25487) Epub 2013 Jun 21. PMID: 23842110; PMCID: PMC3744517.
46. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, Weerd H, Flannery E, Marchesi JR, Falush D, Dinan T, Fitzgerald G, Stanton C, Sinderen D, O'Connor M, Harney N, O'Connor K, Henry C, O'Mahony D, Fitzgerald AP, Shanahan F, Twomey C, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Composition, variability, and temporal stability

- of the intestinal microbiota of the elderly. *PNAS*. 2011;114:4586–4591. doi: [10.1073/pnas.1000097107](https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107)
47. Суворов АН. Микробиология пожилых: истоки долголетия. *Природа*. 2017;1:22–29.
Suvorov AN. Microbiology of the elderly: the origins of longevity. *Priroda*. 2017;1:22–29. (In Russ.).
 48. Shen X, Miao J, Wan Q, Wang S, Li M, Pu F, Wang G, Qian W, Yu Q, Marotta F, He F. Possible correlation between gut microbiota and immunity among healthy middle-aged and elderly people in Southwest China. *Gut Pathog*. 2018;10:4. doi: [10.1186/s13099-018-0231-3](https://doi.org/10.1186/s13099-018-0231-3)
 49. Chen J, Pi X, Liu W., Ding Q, Wang X, Jia W, Zhy L. Age-related changes of microbiota in midlife associated with reduced saccharolytic potential: an in vitro study. *BMC Microbiol*. 2021;21:47. doi: [10.1186/s12866-021-02103-7](https://doi.org/10.1186/s12866-021-02103-7)
 50. Rampelli S, Candela M, Turroni S, Biagi E, Collino S, Franceschi C, O'Toole PW, Brigidi P. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging (Albany NY)*. 2013;5(12):902–912. doi: [10.18632/aging.100623](https://doi.org/10.18632/aging.100623) PMID: 24334635; PMCID: PMC3883706.
 51. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, O'Toole PW, Spector TD, Steves CJ. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016. doi: [10.1186/s13073-016-0262-7](https://doi.org/10.1186/s13073-016-0262-7)
 52. Maffei VJ, Kim S, Blanchard E 4th, Luo M, Jazwinski SM, Taylor CM, Welsh DA. Biological Aging and the Human Gut Microbiota. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(11):1474–1482. doi: [10.1093/gerona/glx042](https://doi.org/10.1093/gerona/glx042) PMID: 28444190; PMCID: PMC5861892.
 53. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016;16:90. doi: [10.1186/s12866-016-0708-5](https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5)
 54. Wang F, Yu T, Huang G, Cai D, Liang X, Su H, Zhu Z, Li D, Yang Y, Shen P, Mao R, Yu L, Zhao M, Li Q. Gut Microbiota Community and Its Assembly Associated with Age and Diet in Chinese Centenarians. *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(8):1195–204. doi: [10.4014/jmb.1410.10014](https://doi.org/10.4014/jmb.1410.10014) PMID: 25839332.
 55. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, O'Mahony D, van Sinderen D, Wallace M, Brennan L, Stanton C, Marchesi JR, Fitzgerald AP, Shanahan F, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178–184. doi: [10.1038/nature11319](https://doi.org/10.1038/nature11319) PMID: 22797518.
 56. Magrone T, Jirillo E. The interaction between gut microbiota and age-related changes in immune function and inflammation. *Immun Ageing*. 2013;10(1):31. doi: [10.1186/1742-4933-10-31](https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-31) PMID: 23915308; PMCID: PMC3848811.
 57. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016;16:90. doi: [10.1186/s12866-016-0708-5](https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5) PMID: 27220822; PMCID: PMC4879732.
 58. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559–563. doi: [10.1038/nature12820](https://doi.org/10.1038/nature12820)
 59. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014;5:494. doi: [10.3389/fmicb.2014.00494](https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00494)
 60. Тренева ЕВ, Булгакова СВ, Романчук ПИ, Захарова НО, Сиротко ИИ. Мозг и микробиота: нейроэндокринные и гериатрические аспекты. *Бюллетень науки и практики*. 2019;5(9):26–52. doi: [10.33619/2414-2948/46/03](https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03)
Treneva EV, Bulgakova SV, Romanchuk PI, Zaharova NO, Sirotko II. Brain and microbiota: neuroendocrine and geriatric aspects. *The Bulletin of Science and Practice*. 2019;5(9):26–52. (In Russ.). doi: [10.33619/2414-2948/46/03](https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03)
 61. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology*. 2009;9:123. doi: [10.1186/1471-2180-9-123](https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123)
 62. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016;16:90. doi: [10.1186/s12866-016-0708-5](https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5)
 63. Базарный ВВ, Сиденкова АП, Резайкин АВ, Мякотных ВС, Боровкова ТА, Селькина ЕО, Полушина ЛГ, Максимова АЮ, Ванькова ЕА. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике болезни Альцгеймера. *Успехи геронтологии*. 2021;34(4):550–557.
Bazarny VV, Sidenkova AP, Rezaikin AV, Myakotnykh VS, Borovkova TA, Selkina EO, Polushina LG, Maximova AJ, Van'kova EA. The possibility of using the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Advances in Gerontology*. 2021;34(4):550–557. (In Russ.).
 64. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci*. 2010;21(3):187–221.
 65. Du J, Koch FC, Xia A, Jiang J, Crawford JD, Lam BCP, Thalamuthu A, Lee T, Kochan N, Fawns-Ritchie C, Brodaty H, Xu Q, Sachdev PS, Wen W. Difference in distribution functions: A new diffusion weighted imaging metric for estimating white matter integrity.

- Neuroimage*. 2021;240:118381. doi: [10.1016/j.neuroimage.2021.118381](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118381) Epub 2021 Jul 9. PMID: 34252528.
66. Conde JR, Streit WJ. Microglia in the aging brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65(3):199–203.
 67. Табеева ГР. Нейрокогнитивное старение и когнитивные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(6):160–167. doi: [10.17116/jnevro2019119061160](https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061160)
Tabeeva GR. Neurocognitive aging and cognitive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(6):160–167. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2019119061160](https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061160)
 68. Penner MS, Roth TL, Barnes C, Sweatt JD. An epigenetic Hypothesis of Aging-Related Cognitive Dysfunction. *Front Aging Neurosci*. 2010;2:9–11. doi: [10.3389/fnagi.2010.00009](https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00009) PMID: 20552047; PMCID: PMC2874394.
 69. Goh JO, Park DC. Neuroplasticity and cognitive aging: the scaffolding theory of aging and cognition. *Restor Neurol Neurosci*. 2009;27(5):391–403. doi: [10.3233/RNN-2009-0493](https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0493) PMID: 19847066; PMCID: PMC3355626.
 70. Satoh-Takayama N, Kato T, Motomura Y, Kageyama T, Taguchi-Atarashi N, Kinoshita-Daitoku R, Kuroda E, Di Santo JP, Mimuro H, Moro K, Ohno H. Bacteria-Induced Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Stomach Provide Immune Protection through Induction of IgA. *Immunity*. 2020;52(4):635–649. e4. doi: [10.1016/j.immuni.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.002) Epub 2020 Apr 1. PMID: 32240600.
 71. Klimova B, Valis M, Kuca K. Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. *Clin Interv Aging*. 2017;12:903–910. doi: [10.2147/CIA.S132963](https://doi.org/10.2147/CIA.S132963) PMID: 28579767; PMCID: PMC5448694.
 72. Lee J, Venna VR, Durgan DJ, Shi H, Hudobenko J, Putluri N, Petrosino J, McCullough LD, Bryan RM. Young versus aged microbiota transplants to germ-free mice: increased short-chain fatty acids and improved cognitive performance. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1–14. doi: [10.1080/19490976.2020.1814107](https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1814107) Epub 2020 Sep 8. PMID: 32897773; PMCID: PMC7757789.
 73. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):565–576. doi: [10.1016/j.chom.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011) PMID: 25974299; PMCID: PMC4442490.
 74. Komanduri M, Gondalia S, Scholey A, Stough C. The microbiome and cognitive aging: a review of mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(5):1559–1571. doi: [10.1007/s00213-019-05231-1](https://doi.org/10.1007/s00213-019-05231-1) Epub 2019 May 4. PMID: 31055629.
 75. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg H, Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3047–3052. doi: [10.1073/pnas.1010529108](https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108) Epub 2011 Jan 31. PMID: 21282636; PMCID: PMC3041077.
 76. Banack SA, Caller TA, Stommel EW. The cyanobacteria derived toxin Beta-N-methylamino-L-alanine and amyotrophic lateral sclerosis. *Toxins (Basel)*. 2010;2(12):2837–2850. doi: [10.3390/toxins2122837](https://doi.org/10.3390/toxins2122837) Epub 2010 Dec 20. PMID: 22069578; PMCID: PMC3153186.
 77. Gogokhia L, Buhrke K, Bell R, Hoffman B, Brown DG, Hanke-Gogokhia C, Ajami NJ, Wong MC, Ghazaryan A, Valentine JF, Porter N, Martens E, O'Connell R, Jacob V, Scherl E, Crawford C, Stephens WZ, Casjens SR, Longman RS, Round JL. Expansion of Bacteriophages Is Linked to Aggravated Intestinal Inflammation and Colitis. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):285–299.e8. doi: [10.1016/j.chom.2019.01.008](https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.008) PMID: 30763538; PMCID: PMC6885004.
 78. Tetz G, Tetz V. Bacteriophages as New Human Viral Pathogens. *Microorganisms*. 2018;6(2):54. doi: [10.3390/microorganisms6020054](https://doi.org/10.3390/microorganisms6020054) PMID: 29914145; PMCID: PMC6027513.
 79. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735–742. doi: [10.1038/nrmicro2876](https://doi.org/10.1038/nrmicro2876) Epub 2012 Sep 24. PMID: 23000955.
 80. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, Kitzman DW, Kushugulova A, Marotta F, Yadav H. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutrition and healthy aging*. 1 Jan. 2018:267–285. doi: [10.3233/NHA-170030](https://doi.org/10.3233/NHA-170030)
 81. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(1):1–15. doi: [10.3233/JAD-161141](https://doi.org/10.3233/JAD-161141) PMID: 28372330.
 82. Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, Fu X, Zeng F, Gui L, Lü Y, Cai M, Zhu C, Tan YL, Zheng P, Li HY, Zhu J, Zhou HD, Bu XL, Wang YJ. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(4):1337–1346. doi: [10.3233/JAD-180176](https://doi.org/10.3233/JAD-180176) PMID: 29758946.
 83. Xiao J, Li S, Sui Y, Wu Q, Li X, Xie B, Zhang M, Sun Z. Lactobacillus casei-01 facilitates the ameliorative effects of proanthocyanidins extracted from lotus seedpod on learning and memory impairment in scopolamine-induced amnesia mice. *PLoS One*. 2014 Nov 14;9(11):e112773. doi: [10.1371/journal.pone.0112773](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112773) PMID: 25396737; PMCID: PMC4232518.
 84. Zhang L, Wang Y, Xiayu X, Shi C, Chen W, Song N, Fu X, Zhou R, Xu YF, Huang L, Zhu H, Han Y, Qin C. Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(4):1241–1257. doi: [10.3233/JAD-170020](https://doi.org/10.3233/JAD-170020) PMID: 29036812.
 85. Brandscheid C, Schuck F, Reinhardt S, Schäfer KH, Pietrzik CU, Grimm M, Hartmann T, Schwiertz A, Endres K. Altered Gut Microbiome Composition and Tryptic Activity of the 5xFAD Alzheimer's Mouse Model. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(2):775–788. doi: [10.3233/JAD-160926](https://doi.org/10.3233/JAD-160926) PMID: 28035935.

86. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, Lopizzo N, Festari C, Ferrari C, Guerra UP, Paghera B, Muscio C, Bianchetti A, Volta GD, Turla M, Cotelli MS, Genuso M, PELLE A, Zanetti O, Lussignoli G, Mirabile D, Bellandi D, Gentile S, Belotti G, Villani D, Harach T, Bolmont T, Padovani A, Boccardi M, Frisoni GB; IN-DIA-FBP Group. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging*. 2017;49:60–68. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019) Epub 2016 Aug 31. PMID: 27776263.
87. Haran JP, Bhattarai SK, Foley SE, Dutta P, Ward DV, Bucci V, McCormick BA. Alzheimer's Disease Microbiome Is Associated with Dysregulation of the Anti-Inflammatory P-Glycoprotein Pathway. *mBio*. 2019;10(3):e00632-19. doi: [10.1128/mBio.00632-19](https://doi.org/10.1128/mBio.00632-19) PMID: 31064831; PMCID: PMC6509190.
88. Jagust W. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(11):687–700. doi: [10.1038/s41583-018-0067-3](https://doi.org/10.1038/s41583-018-0067-3) PMID: 30266970; PMCID: PMC7032048.
89. Zhao Y, Lukiw WJ. Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloidogenesis in Alzheimer's disease (AD). *J Nat Sci*. 2015;1(7):e138. PMID: 26097896; PMCID: PMC4469284.
90. Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci*. 2015;7:9. doi: [10.3389/fnagi.2015.00009](https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00009) PMID: 25713531; PMCID: PMC4322713.
91. Savignac HM, Couch Y, Stratford M, Bannerman DM, Tzortzis G, Anthony DC, Burnet PWJ. Prebiotic administration normalizes lipopolysaccharide (LPS)-induced anxiety and cortical 5-HT_{2A} receptor and IL1- β levels in male mice. *Brain Behav Immun*. 2016;52:120–131. doi: [10.1016/j.bbi.2015.10.007](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.007) PMID: 26476141; PMCID: PMC4927692.
92. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, Carlsson CM, Asthana S, Zetterberg H, Blennow K, Bendlin BB, Rey FE. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):13537. doi: [10.1038/s41598-017-13601-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y) PMID: 29051531; PMCID: PMC5648830.
93. Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia*. 2010;58(3):253–263. doi: [10.1002/glia.20928](https://doi.org/10.1002/glia.20928) PMID: 19705460.
94. Merlini M, Kirabali T, Kulic L, Nitsch RM, Ferretti MT. Extravascular CD3 + T Cells in Brains of Alzheimer Disease Patients Correlate with Tau but Not with Amyloid Pathology: An Immunohistochemical Study. *Neurodegener Dis*. 2018;18(1):49–56. doi: [10.1159/000486200](https://doi.org/10.1159/000486200) Epub 2018 Feb 7. PMID: 29402847.
95. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. doi: [10.3389/fendo.2020.00025](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025) PMID: 32082260; PMCID: PMC7005631.
96. Ho L, Ono K, Tsuji M, Mazzola P, Singh R, Pasinetti GM. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:83–90. doi: [10.1080/14737175.2018.1400909](https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1400909)
97. Ferreira ST, Lourenco MV, Oliveira MM, De Felice FG. Soluble amyloid- β oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci* 2015;9:191. doi: [10.3389/fncel.2015.00191](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00191)
98. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci*. 2016;59(10):1006–1023. doi: [10.1007/s11427-016-5083-9](https://doi.org/10.1007/s11427-016-5083-9) Epub 2016 Aug 26. PMID: 27566465.
99. Bhattacharjee S, Lukiw WJ. Alzheimer's disease and the microbiome. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:153. doi: [10.3389/fncel.2013.00153](https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00153) PMID: 24062644; PMCID: PMC3775450.
100. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(3):255–264, e119. doi: [10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x) Epub 2010 Nov 5. PMID: 21054680.
101. Сердюк ОВ, Сиденкова АП, Хилиук ДА. Клинико-динамические особенности и прогностическое значение психопатологических симптомов при синдроме мягкого когнитивного снижения. *Психиатрия*. 2021;19(2):17–28. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-2-17-28](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-17-28)
Serdyuk OV, Sidenkova AP, Khiliuk DA. Clinical and Dynamic Features and Prognostic Value of Non-Cognitive Psychopathological Symptoms in Mild Cognitive Impairment (MCI). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):17–28. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-2-17-28](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-17-28)
102. Гаврилова СИ. Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2018;(1):89–98.
Gavrilova SI. Predemental neurocognitive disorders: diagnostic and therapeutic aspects. *Obozrenie psikiatrii medicinskoj psihologii*. 2018;(1):89–98. (In Russ.).
103. Незнанов НГ, Ананьева НИ, Залуцкая НМ, Андреев ЕВ, Ахмерова ЛР, Ежова РВ, Саломатина ТА, Стулов ИК. Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;(4):3–11. doi: [10.31363/2313-7053-2018-4-3-11](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-4-3-11)
Neznanov NG, Anan'eva NI, Zaluckaya NM, Andreev EV, Ahmerova LR, Ezhova RV, Salomatina TA, Stulov IK. Hippocampal neuroimaging: a role in diagnosing early Alzheimer's disease. *Obozrenie psikiatrii*

i medicinskoj psihologii. 2018;(4):3–11. (In Russ.). doi: [10.31363/2313-7053-2018-4-3-11](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-4-3-11)

104. Сиротко ИИ, Волобуев АН, Романчук ПИ. Генетика и эпигенетика болезни Альцгеймера: новые когнитивные технологии и нейрокоммуникации. *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(2):89–111. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/genetika-i-epigenetika-bolezni-altsgeymera-novye-kognitivnye-tehnologii-i-neyrokommunikatsii> Sirotko II, Volobuev AN, Romanchuk PI. Genetics and epigenetics of Alzheimer's disease: new cognitive technologies and neurocommunications. *Bulletin of Science and Practice*. 2021;7(2):89–111. (In Russ.). doi: [10.33619/2414-2948/63/09](https://doi.org/10.33619/2414-2948/63/09)
105. Yeoman M, Scutt G, Faragher R. Insights into CNS ageing from animal models of senescence. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(6):435–445.
106. Zhao Y, Cong L, Jaber V, Lukiw WJ. Microbiome-Derived Lipopolysaccharide Enriched in the Perinuclear Region of Alzheimer's Disease Brain. *Front Immunol*. 2017;8:1064. doi: [10.3389/fimmu.2017.01064](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01064) PMID: 28928740; PMCID: PMC5591429.
107. Li S, Lv J, Li J, Zhao Z, Guo H, Zhang Y, Cheng S, Sun J, Pan H, Fan S, Li Z. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve. *Neurosci Lett*. 2018;(662):98–104. doi: [10.1016/j.neulet.2017.10.008](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.10.008)
108. Zhao Y, Lukiw WJ. Bacteroidetes Neurotoxins and Inflammatory Neurodegeneration. *Mol. Neurobiol*. 2018;55(12):9100–9107. doi: [10.1007/s12035-018-1015-y](https://doi.org/10.1007/s12035-018-1015-y)
109. Shen L, Liu L, Ji HF. Alzheimer's Disease Histological and Behavioral Manifestations in Transgenic Mice Correlate with Specific Gut Microbiome State. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(1):385–390. doi: [10.3233/JAD-160884](https://doi.org/10.3233/JAD-160884) PMID: 27911317.
110. Shen H, Guan Q, Zhang X, Yuan C, Tan Z, Zhai L, Hao Y, Gu Y, Han C. New mechanism of neuroinflammation in Alzheimer's disease: The activation of NLRP3 inflammasome mediated by gut microbiota. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;100:109884. doi: [10.1016/j.pnpbp.2020.109884](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109884) Epub 2020 Feb 4. Erratum in: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;114:110482. PMID: 32032696.

Сведения об авторах

Алена Петровна Сиденкова, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой, кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>
sidenkovs@mail.ru

Виктор Степанович Мякотных, профессор, доктор медицинских наук, кафедра факультетской терапии и гериатрии ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9091-1390>
vmaykotnykh@yandex.ru

Екатерина Сергеевна Ворошилина, профессор, доктор медицинских наук, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1630-1628>
voroshilina@gmail.com

Алена Александровна Мельник, ассистент, кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4218-6603>
alena.melnik.94@inbox.ru

Татьяна Анатольевна Боровкова, профессор, доктор медицинских наук, кафедра факультетской терапии и гериатрии, ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1189-8034>
tborovkova@yandex.ru

Дарья Александровна Проценко, ассистент, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8405-8477>
dproschenko@yandex.ru

Information about the authors

Alena P. Sidenkova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>
sidenkovs@mail.ru

Viktor S. Myakotnykh, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9091-1390>

vmaykotnykh@yandex.ru

Ekaterina S. Voroshilina, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1630-1628>

voroshilina@gmail.com

Alena A. Melnik, Assistant Professor, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4218-6603>

alena.melnik.94@inbox.ru

Tatyana A. Borovkova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0002-1189-8034>

tborovkova@yandex.ru

Daria A. Proshchenko, Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8405-8477>

dproshchenko@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 11.01.2022 Received 11.01.2022	Дата рецензии 15.03.2022 Revised 15.03.2022	Дата принятия 24.05.2022 Accepted for publication 24.05.2022
--	--	---

©Иванов С.В. и др., 2022

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.895.8; 616.89-008.431; 616.8-085.2/.3
<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-112-123>

Терапия кататонии в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра

Станислав Викторович Иванов^{1,2}, Анатолий Болеславович Смулевич^{1,2}, Полина Олеговна Борисова¹, Михаил Валерьевич Пискарев¹¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, РоссияАвтор для корреспонденции: Михаил Валерьевич Пискарев, piskarev-mv@mail.ru

Резюме

Обоснование: аспекты изучения методов лечения кататонии в настоящее время являются одной из наиболее актуальных задач современных исследований, однако единых терапевтических стратегий в отношении купирования кататонических феноменов до настоящего времени не разработано. **Цель работы:** обзор методов терапевтических интервенций в отношении кататонических расстройств при шизофрении. **Материалы и методы:** по ключевым словам «лечение кататонии», «терапия кататонии» были отобраны и проанализированы публикации, найденные в базах данных Scopus, PubMed, Cochrane Library, eLibrary. **Результаты:** историческая справка иллюстрирует развитие методик лечения кататонии. Результаты научных работ последних десятилетий, посвященных терапии кататонических феноменов, дополнены предварительными результатами собственного исследования эффективности применения диазепама и карипразина для купирования проявлений кататонии. Результаты обзора научных публикаций позволяют заключить, что в настоящее время наиболее распространенным методом лечения кататонических расстройств является применение препаратов бензодиазепинового ряда, однако в отдельных случаях признается целесообразным использование антипсихотиков. Важным методом лечения кататонических состояний остается электросудорожная терапия (ЭСТ). Кроме того, в литературе встречаются и единичные клинические случаи успешного испытания как других фармакологических групп (антидепрессантов, дофаминергических и антихолинергических средств, нормотимических препаратов и др.), так и немедикаментозных интервенций (транскраниальная магнитная стимуляция, ТМС). **Выводы:** эффективность бензодиазепинов для купирования кататонии, возникающей в структуре шизофрении и расстройств шизофренического спектра (РШС), современными авторами признается спорной. В свою очередь, среди антипсихотиков безопасными для лечения психомоторной симптоматики представляются нейролептики второго и третьего поколения. В соответствии с результатами собственного исследования, кататония в структуре шизофрении и РШС неоднородна. В зависимости от психопатологической структуры кататонических расстройств наблюдается различный ответ психомоторных симптомов на терапевтическое вмешательство.

Ключевые слова: кататония, терапия, бензодиазепины, нейролептики, ЭСТ**Для цитирования:** Иванов С.В., Смулевич А.Б., Борисова П.О., Пискарев М.В. Терапия кататонии в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2022;20(3):112–123. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-112-123>

REVIEW

UDC 616.895.8; 616.89-008.431; 616.8-085.2/.3
<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-112-123>

Therapy of Catatonia in Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders

Stanislav V. Ivanov^{1,2}, Anatoly B. Smulevich^{1,2}, Polina O. Borisova¹, Mikhail V. Piskarev¹¹FSBSI "Mental Health Research Center", Moscow, Russia²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, RussiaCorresponding author: Mikhail V. Piskarev, piskarev-mv@mail.ru

Summary

Background: the study of catatonia's treatment methods is one of the most important researchers' tasks, nevertheless the common therapeutic strategies of cupping the catatonic phenomena haven't been created yet. **The aim:** review to therapeutic interventions for catatonic disorders in schizophrenia. **Materials and methods:** according to the keywords "catatonia treatment", "catatonia therapy", publications found in the Scopus, PubMed, Cochrane Library, eLibrary databases were selected and analyzed. **Results:** historical background, illustrating the development of catatonia treatment methods, is given; the results of the last decades scientific studies of catatonia's treatment and preliminary results of own study, devoted to the effectiveness of diazepam and cariprazine in relieving catatonia manifestations are presented. Based on the studies' results, presented in the review, it can be concluded that

the most common modern method of treating catatonic disorders is the use of benzodiazepines, however, in some cases, the use of antipsychotics is also advisable. Electroconvulsive therapy (ECT) remains an important treatment for catatonic phenomena. There are also isolated clinical cases of successful testing of both: other pharmacological groups (antidepressants, dopaminergic and anticholinergic drugs, normothymic drugs, etc.) and non-drug interventions (transcranial magnetic stimulation — TMS) presented in modern research data. **Conclusion:** the effectiveness of benzodiazepines in catatonia, associated with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders (SSD), remains controversial according to modern authors' opinion. In turn, among antipsychotics, antipsychotics of the second and third generation seem to be safe for the treatment of psychomotor symptoms. In accordance with the results of our own study, catatonia in the structure of schizophrenia and SSD is heterogeneous and, depending on the psychopathological structure of catatonic disorders, a different reaction of psychomotor symptoms to therapeutic intervention was observed.

Keywords: catatonia, treatment, benzodiazepines, antipsychotics, ECT

For citation: Ivanov S.V., Smulevich A.B., Borisova P.O., Piskarev M.V. Therapy of Catatonia in Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):112–123. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-112-123>

Сравнительный анализ методов купирования кататонических расстройств в историческом аспекте (XIX–XXI вв.) свидетельствует о значительном относящемся ко второй половине XX в. расширении возможностей терапевтического вмешательства при лечении психопатологических симптомокомплексов двигательного регистра.

Первые попытки купирования симптомов кататонии предпринимались еще в XIX в. В 1877 г. врач из Шотландии William O'Neill [1] для лечения каталепсии, протекающей с явлениями ночных ступорозных состояний, применял смесь валерианата цинка и каннабиноидов — препаратов, активно используемых в тот период для лечения психических расстройств.

Основоположник учения о кататонии K.L. Kahlbaum посвятил лечению кататонии отдельную главу своей монографии *Katatonie or Tension Insanity*, опубликованной в 1874 г. [2]. В качестве основных методов терапии автор выделял препараты белладонны, броматы, а также общетонизирующие средства — железо и хинин. Использование Kahlbaum препаратов белладонны, действующим веществом которых является обладающий миорелаксирующим эффектом атропин (антихолинэргический алкалоид), послужило широкому распространению атропина для лечения эндогенно-процессуальной патологии (в частности, кататонической шизофрении) в XX в.

В исследованиях XX в. апробировались различные подходы к лечению кататонии. Предпринимались попытки лечения кататонии малыми дозами кокаина [3, 4], цианидом натрия [5], проводилась терапия смесью кислорода и углекислого газа [6–8].

Знаковым событием в первой половине XX в., обозначившим прогресс в терапии кататонии, стало использование барбитуратов. Первые попытки применения барбитуратов в купировании моторных расстройств были предприняты Н. Claude и Н. Baruk в 1928 г. [9].

В 1929 г. W.J. Bleckwenn и W.F. Lorenz, назначая барбитурат для лечения тяжелых форм кататонии, обнаружили парадоксальный растормаживающий эффект амобарбитала [10, 11]. В ходе терапии этим препаратом затяжных ступорозных состояний наблюдалась временная — от двух до 14 часов — редукция моторных симптомов, явлений негативизма и мутизма. Согласно наблюдениям авторов, «кататонические пациенты, ранее питавшиеся через зонд, по выходе из состояния ступора жадно едят, проявляют спонтанную активность,

задают и отвечают на вопросы, обнаруживая при этом достаточно живые эмоциональные реакции».

Интерес к использованию барбитуратов в лечении кататонии, как отмечается в целом ряде исследований, сохранялся до середины и даже до конца XX в. [12–15]. В дальнейшем в связи с широким распространением психотропных средств этот метод терапии потерял актуальность.

Одним из наиболее эффективных методов терапии кататонических расстройств, берущим начало в XX в. и широко применяемым в настоящее время, стала судорожная терапия. Приоритет в разработке судорожной терапии принадлежит L. Meduna (1934), предложившему использовать внутримышечные инъекции камфоры (в дальнейшем внутривенное вливание эпилептогена — пентилентетразола) для провокации судорожных припадков у больных кататонией [16]. В 1938 г. U. Cerletti впервые продемонстрировал эффективность применения электросудорожной терапии (ЭСТ) у пациентов с шизофренией, в том числе с кататоническим синдромом, что впоследствии стало одним из основных методов лечения этой группы больных [17]. В 1943 г. L. Kalinowsky одним из первых провел крупное исследование эффективности ЭСТ при кататонической шизофрении [18]. Среди 200 пациентов, принимавших участие в исследовании, у 67 было зарегистрировано значительное улучшение. Как отмечал автор, начало лечения на ранних этапах заболевания сопряжено с более глубокими ремиссиями. Данные последующих исследований подтвердили эффективность ЭСТ при лечении кататонических расстройств [19–21].

Благодаря введению в клиническую практику в середине прошлого столетия психотропных средств эффективность лечения двигательных расстройств значительно повысилась, а методика кардинально изменилась. Моторные расстройства приобрели значение целевых симптомов психофармакотерапии. Аффинитет антипсихотиков к психопатологическим расстройствам двигательной сферы особенно отчетливо проявился в формировании у рассматриваемого контингента больных длительных/многолетних медикаментозных ремиссий. Прекращение поддерживающей нейролептической терапии в этих случаях неизбежно приводило к эскалации кататонической симптоматики.

Широкое применение психотропных средств в практике специализированных лечебных учреждений не только сопровождалось редуцированием моторных

симптомокомплексов и формированием ремиссий, но и реализовалось явлениями лекарственного патоморфоза. В процессе психофармакотерапии изменилась сама клиническая картина кататонии — из психопатологического пространства эндогенных психических заболеваний элиминировались наиболее тяжелые моторные симптомокомплексы (негативизм, мутизм, эхо-симптомы, симптом «воздушной подушки», «восковая гибкость» и др.).

В настоящее время в связи с новой транснозологической парадигмой кататонических расстройств (DSM-5, проект МКБ-11, современные научные публикации [22–27]) базисные подходы и методы коррекции кататонии существенно изменились. Произошедшие изменения в селекции и структуре наиболее характерных для кататонии симптомокомплексов, увеличение спектра психопатологических проявлений за счет двигательных расстройств непсихотического регистра, тесные связи двигательных симптомокомплексов с измерениями других психопатологических образований, таких как истерия, негативные, галлюцинаторно-бредовые, аффективные и обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР), привели к значительному расширению набора используемых средств.

При этом в ряде зарубежных публикаций предлагаются радикальные (не всегда основывающиеся на базисных исследованиях, как будет показано ниже) изменения в выборе психотропных средств. Так, по мнению ряда современных зарубежных авторов [28–30], нейролептики показаны исключительно при кататоническом синдроме в рамках эндогенно-процессуальной патологии. Во всех остальных случаях кататонии рекомендуются препараты группы бензодиазепинов. Соответственно бензодиазепины, по данным ряда публикаций, — это препараты первого выбора при кататонии, независимо от этиологии основного заболевания. При отсутствии эффективности бензодиазепинов или по жизненным показаниям рекомендовано лечение курсом ЭСТ.

Бензодиазепины

Поиск нейробиологических коррелятов развития кататонических проявлений представляет собой актуальную проблему современных исследований. Обсуждается как влияние гиперактивности глутамата и нарушения функционирования NMDA-рецепторов [31], так и сложные механизмы изменений обмена дофамина [32]. Согласно одной из основных гипотез, источником феномена кататонии служит недостаточность ГАМКергической передачи в орбитофронтальной коре головного мозга [33], которую, как считается, корректируют бензодиазепины, действующие как положительные аллостерические модуляторы рецепторов ГАМК-A [34].

Первые систематические данные по терапии кататонических проявлений производными бензодиазепина относятся к 80-м гг. прошлого столетия. В ряде исследований были получены подтверждения быстрой редукции проявлений мутизма и ступора при назначении лоразепама и диазепама [35–38].

Согласно современным публикациям, доля респондеров при терапии кататонических расстройств бензодиазепинами варьируется от 32,3 до 100% [39–42]. На сегодня препаратом первого выбора при кататонии считается лоразепам, которому отводится двойная роль: 1) скрининговая верификация кататонии и тестирование чувствительности кататонических феноменов к воздействию бензодиазепинов (так называемый лоразепамовый тест); 2) последующая курсовая терапия кататонии в случае положительных результатов тестирования [43]¹.

Вместе с тем до настоящего времени не сформированы унифицированные терапевтические стратегии применения бензодиазепинов у пациентов с кататонией. Различия прослеживаются по всем основным аспектам применения лоразепама. Предполагаемая эффективная суточная доза варьируется от 2 мг [47] до 30 мг [47, 48]. Длительность приема, достаточная для полной реализации эффекта, колеблется от 1 дня [48] до нескольких месяцев [49]. Ориентировочные сроки ожидания эффекта после первого (тестового) назначения приводятся в зависимости от лекарственной формы: при внутривенном введении — 10 мин, при внутримышечном — 150 мин, при пероральном — до 300 мин [39, 49].

Следует отметить, что в литературе не представлено убедительных доказательств значительного преимущества применения лоразепама в сравнении с другими препаратами бензодиазепинового ряда, а предпочтительность его использования в современных исследованиях и рекомендациях, вероятно, связана лишь с накоплением большего опыта применения других препаратов этого класса. Доступные сравнительные данные (хотя и ограниченные пока единичными публикациями) предполагают возможность не менее успешного применения некоторых других бензодиазепинов для коррекции кататонии: показаны высокая эффективность диазепама при недостаточном терапевтическом ответе на инициальную дозу лоразепама [50], сопоставимость действия эквивалентных доз оксазепамы и лоразепама [51].

В качестве альтернативы бензодиазепинам рассматривается возможность применения небензодиазепиновых модуляторов ГАМК-рецепторов. В ряде публикаций сообщается о результативном использовании золпидема в качестве фармакологического инструмента верификации наличия кататонии (золпидемовый тест) [52] и ее терапии [53, 54]. S. Peglow и соавт. [53] приводят клинический случай успешного длительного применения золпидема для лечения кататонии в рамках шизоаффективного расстройства в отсутствие клинического эффекта от применения антипсихотиков, ЭСТ и парадоксальной реакцией возбуждения

¹ Методика проведения теста с лоразепамом представляет собой внутривенное введение 1 мг лоразепама с повторной инъекцией в течение 5 мин в случае неэффективности, оцениваемой по шкале кататонии Буша–Фрэнсиса (BFCRS) [44]. Отрицательный результат, т.е. отсутствие ослабления симптомов кататонии более чем на 50% по данным шкалы BFCRS, обуславливает выбор ЭСТ в качестве предпочтительной методики лечения кататонии [45, 46].

при применении лоразепама. По данным авторов, золпидем обеспечивал полную редукцию кататонической симптоматики при назначении по следующей методике: по 10 мг три раза в сутки первые 5 дней с последующим наращением дозы до 10 мг каждые 6 ч.

Переходя к обсуждению возможностей применения бензодиазепинов для купирования кататонии в рамках шизофрении и расстройств шизофренического спектра (РШС), прежде всего следует отметить два ключевых обстоятельства: дефицит данных и низкие показатели эффективности (в противовес приведенным выше положительным результатам при других нозологиях).

Ограниченность сведений о возможности применения бензодиазепинов при шизофрении с целью купирования кататонической симптоматики подтверждена авторами опубликованного в сборнике Cochrane Library обзора литературы [55]. В результате масштабного поиска в основных базах данных (CENTRAL, MedLine, Embase, AMED, BIOSIS, CINAHL, PsycINFO, PubMed и реестры клинических испытаний) не было обнаружено ни одного методологически корректного (с адекватным контролем, включая плацебо и/или стандартную терапию) исследования, подтверждающего эффективность бензодиазепинов в коррекции кататонии в рамках шизофрении и РШС.

Сравнительные оценки результатов применения бензодиазепинов в терапии кататонии в зависимости от нозологии свидетельствуют о значительном снижении их эффективности до минимального уровня при шизофрении.

По данным S.A. Rasmussen и соавт. [46], при использовании лоразепама для купирования так называемой «острой» кататонии в рамках экстацербации шизофренического психоза (в отделениях ургентной помощи) доля респондеров (редукция суммарного балла шкалы кататонии Буша–Фрэнсиса) составляет 59% против 92–97% при биполярном расстройстве, психотической монополярной депрессии и психозах иной этиологии.

Данные по применению бензодиазепинов для коррекции так называемой «хронической» кататонии при шизофрении ограничены единственной (из доступных на сегодня) публикацией G.S. Ungvari и соавт. [56]. Авторы предприняли шестинедельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лоразепама (с участием 20 пациентов с хронической шизофренией, набравших наивысший балл по шкале Bush–Francis Catatonia Rating Scale [BFCRS]). Больные получали лоразепам по 2 мг три раза в день перорально. Другие ранее назначенные препараты сохранялись в неизменной дозе (за исключением антидепрессантов, снотворных и других бензодиазепинов, которые не применялись на всем протяжении исследования). Согласно полученным результатам ни лоразепам, ни плацебо не имели статистически значимого клинического эффекта в отношении кататонической симптоматики, в связи с чем авторы делают вывод о нечувствительности длительно персистирующей кататонической симптоматики к производным бензодиазепина.

Учитывая представленные выше сведения, вполне обоснованно мнение ряда современных клиницистов о спорности утверждения эффективности применения бензодиазепинов для купирования кататонических проявлений при РШС [55, 57, 58] по причине ограниченности научных доказательств. Подобная позиция находит свое отражение и в действующих национальных рекомендациях по терапии шизофрении, в которых в качестве методов фармакологической коррекции кататонических расстройств при шизофрении указываются антипсихотики.

Однако следует отметить, что решение вопроса о возможности применения бензодиазепинов при шизофрении и РШС представляется не столь однозначным с учетом значительной гетерогенности кататонических проявлений. Согласно предварительным данным собственного исследования, выполненного в клинике ФГБНУ НЦПЗ, бензодиазепины (в нашем случае диазепам) могут быть весьма эффективными при данной патологии, но дифференцированно, в зависимости от клинического типа кататонии в рамках шизофрении и РШС. Более подробно методология исследования и доступные данные представлены ниже в разделе, посвященном антипсихотикам.

Нейролептические препараты (антипсихотики)

Многолетний опыт использования и массив накопленных данных позволяют судить о разнонаправленности действия антипсихотических препаратов, в первую очередь об их эффективности при хронификации кататонических феноменов. Так, Г.Я. Авруцкий в монографии, посвященной лечению психических расстройств [59], описывает динамику развития приступа онейроидной кататонии с тенденцией к персистированию собственно кататонических проявлений и высокой степени прогредиентности шизофренического процесса. Именно прогрессированием расстройств автор обосновывает необходимость максимально интенсивной терапии нейролептическими средствами (мажептил, триседил) с применением полинейролепсии и «зигзагов». О потенциальной терапевтической пользе нейролептиков также свидетельствуют данные об успешном применении хлорпромазина для купирования острого кататонического возбуждения в лечении фебрильной шизофрении (злокачественной кататонии) [61].

Однако в современной психиатрии доминирующее положение занимает альтернативная позиция, согласно которой нейролептики недостаточно эффективны и даже могут способствовать утяжелению кататонии [62, 63]. Первые сведения о возможности развития кататоноподобных нарушений в ряду побочных эффектов нейролептиков, опубликованные в 50-х гг. XX в. [64, 65], в последующем получили подтверждение в ряде более современных исследований, включая случаи злокачественного нейролептического синдрома, который, по мнению ряда клиницистов, может рассматриваться как ятрогенно спровоцированный эквивалент злокачественной кататонии [66–69].

Однако подобная позиция, в определенной степени обоснованная в случаях кататонии, манифестирующей

за пределами эндогенно-процессуальных заболеваний, вступает в явное противоречие не только с данными об эффективности нейролептиков при различных формах кататонических расстройств у больных шизофренией (представлены выше), но и с современными принципами лечения шизофрении и РШС, предполагающими примат интенсивной и длительной терапии антипсихотиками. Кроме того, современные рекомендации по лечению кататонии при шизофрении не подкреплены должным образом результатами соответствующих систематических исследований и в большей степени основаны на принципе предотвращения предполагаемых рисков. Подобный вывод находит определенное подтверждение в ряде публикаций по рассматриваемой проблеме. В них отмечается, что у больных шизофренией эффективность бензодиазепинов и ЭСТ в купировании кататонии в целом и хронической кататонии в частности лишь минимальна либо вообще не реализуется (в отличие от кататонических расстройств в рамках иных нозологических категорий) [46, 56, 70–72].

В плане преодоления конфликта двух представленных выше парадигм терапии кататонии адекватной представляется альтернативная, но соответствующая клинической практике позиция — оценка возможности применения при терапии двигательных расстройств атипичных антипсихотиков. В пользу обоснованности такого подхода свидетельствует ряд клинических фактов. Во-первых, потенциальные риски ятрогенной кататонии соотносятся преимущественно с антипсихотиками (нейролептиками) первого поколения (АПП) [66, 67]. Во-вторых, применение антипсихотиков второго (АВП) и третьего поколения (АТП) сопряжено со значительно меньшей вероятностью развития ЗНС (для некоторых из них, например луразидона, карипразина, таких случаев пока вообще не зарегистрировано). В-третьих, в терапии «хронической» кататонии, дебютирующей в структуре РШС, в отличие от производных бензодиазепина эффективны АВП, особенно с высоким уровнем блокады D2-рецепторов (клозапин, кветиапин и оланзапин) [73, 74]. Эти антипсихотики являются, по сути, препаратами выбора при наличии противопоказаний к проведению ЭСТ [75].

Соответственно предполагается, что в лечении подострых и хронических кататонических расстройств при шизофрении и РШС следует ограничивать использование классических нейролептиков и назначать АВП (либо как исключение АПП сульпирид), применение которых считается наиболее обоснованным и безопасным [76].

В ряду перспективных методов фармакологической коррекции кататонии при шизофрении могут рассматриваться антипсихотики так называемого третьего поколения (АТП), сочетающие высокий аффинитет к дофаминовым рецепторам с механизмом парциального D2/D3 агонизма. Ранее были получены положительные результаты применения в терапии кататонии при шизофрении арипипразола, первого АТП со свойствами парциального агониста D2-рецепторов [77]. В приведенном исследовании на основании двух клинических случаев пациентов

с кататонической шизофренией авторы изучали влияние арипипразола на остаточные после перенесенного кататонического приступа проявления мутизма. В первом наблюдении применение арипипразола привело к становлению ремиссии, однако во втором клиническом случае введение в схему лечения арипипразола повлекло за собой усугубление психопатологической симптоматики, что предположительно связывается с развитием лекарственно-индуцированного дофаминергического психоза.

Сведения по применению АТП могут быть дополнены предварительными результатами собственного исследования новейшего АТП карипразина, парциального агониста D3- (преимущественно)/D2-рецепторов². Оценивалась эффективность карипразина в случаях недостаточного эффекта бензодиазепинов в коррекции двигательных симптомокомплексов, выступающих в клиническом пространстве шизофрении, и расстройств шизофренического спектра, ранжированных в соответствии с систематикой кататонии, разработанной в отделе пограничной психиатрии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ [78]. В представленной систематике двигательных симптомокомплексов выделяется три типа.

1. Стереотипная кататония (7 наблюдений) — явления гипокинезии в виде идеомоторной замедленности и скованности движений, обеднения мимики и выразительных движений с развитием моторных стереотипий и гримасничанья, эволюционирующих на базе преморбидных двигательных особенностей, амплифицирующие негативные нарушения с формированием общего «моторного негативного синдрома».

2. Паракинетическая кататония (13 наблюдений) — феномены гиперкинезии (псевдоэпилептические пароксизмы, тикоподобные движения (запрокидывание рук, повороты головы и проч.), локальное сведение мышц (спазмы языка, мимической мускулатуры и др.), формирующиеся по механизму психического автоматизма G.G. Clérambault и в течение заболевания трансформирующие сопутствующие позитивные расстройства.

3. Периодическая кататония, или аффективно-кататоническое расстройство (12 наблюдений) — распределение по механизму взаимодействия моторных и аффективных расстройств на циклоидные и приступообразные. В первом случае кататонические расстройства формируются по механизму аффилиации с аффективными симптомокомплексами в структуре циклоидных психозов, во втором варианте — по механизму психического автоматизма, трансформируя психопатологические феномены в симптомокомплексы более тяжелых регистров, выступающие на первый план в клинической картине, перекрывая и амплифицируя позитивную симптоматику³.

² Готовится к публикации. В настоящее время продолжается обработка данных, в тексте представлены предварительные результаты.

³ При оценке эффектов психотропных средств случаи периодической кататонии, психопатологическая структура приступов которой соответствовала паракинетической кататонии, рассматривались совместно с контингентом, отнесенным к расстройствам второго типа.

Материал исследования составили 32 пациента (средний возраст $25,7 \pm 8,4$ года), проходивших стационарное лечение в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» с диагнозами шизофрении и шизотипического расстройства (по МКБ-10), соответствующих проявлениям кататонии при шизофрении, приведенными в МКБ-10, а также критериям шизофрении с дополнительным кодом «кататония, ассоциированная с шизофренией» по DSM-5.

Критериями не включения являлись: наличие сопутствующей соматической (острых или тяжелых хронических соматических и/или инфекционных заболеваний) или неврологической патологии в стадии декомпенсации; когнитивное снижение в степени деменции (F00–03, МКБ-10), врожденная умственная отсталость (F70–79, МКБ-10); признаки зависимости от психоактивных веществ (F10–19, МКБ-10). Все пациенты обследованной выборки проходили неврологический осмотр с привлечением данных ЭЭГ, МРТ, КТ головного мозга, в ходе которого исключена неврологическая природа психомоторных нарушений.

Дизайн исследования предусматривал два этапа: первый этап — терапия диазепамом в течение 14 дней; второй этап — назначение АТП карипразина пациентам, не обнаружившим эффекта при лечении диазепамом. Первый этап начинался проведением диазепамового теста (в эквивалентных лоразепаму дозах) — пациенты получали 5 мг диазепама *per os*, после чего в течение 30 мин по шкале кататонии Буша–Фрэнсиса (BFCRS) [44] оценивалась реакция, которая считалась положительной при уменьшении проявлений кататонии на 50 и более процентов. В случае отсутствия реакции проводилось повторное введение диазепама внутримышечно и спустя вышеуказанный интервал повторно проводилась оценка по шкале BFCRS.

После проведения теста вне зависимости от его результата пациенту назначались 10 мг диазепама в два приема в течение суток. В дальнейшем, по мере необходимости, в соответствии с клинической картиной, переносимостью и эффективностью доза диазепама корректировалась с титрацией по 2,5–10 мг/сут, но не более 40 мг/сут, в том числе инфузионно (внутривенно или внутримышечно).

Длительность курса диазепама составляла 14 дней, определение выраженности кататонической симптоматики по шкале BFCRS дополнительно проводилось на 3-й, 7-й, 10-й и 14-й день приема бензодиазепа. Допускалось сохранение прежде начатой терапии антипсихотиками в неизменных дозах, а также применение других классов психотропных средств, за исключением бензодиазепинов (антидепрессанты, стабилизаторы настроения) в соответствии с показаниями.

Непосредственно после окончания курса диазепама 10 пациентов из группы паракинетической кататонии получали карипразин на протяжении 30 дней с постепенным наращиванием доз (в зависимости от переносимости) от 1,5 мг до 6 мг. По окончании курса

карипразина проводилась повторная оценка по шкале BFCRS.

В отличие от доступных на сегодня публикаций, в данном исследовании впервые проводилась не только общая сравнительная оценка эффективности бензодиазепинов и новейшего АТП карипразина, но и применялся дифференцированный подход с учетом значимой клинической гетерогенности кататонии с выделением паракинетической периодической и стереотипной кататонии.

По результатам исследования 32 пациентов (средний возраст $25,7 \pm 8,4$) проведение диазепамового теста не показало значимой эффективности в обеих группах (табл. 1). Однако в ходе последующей терапии выявлена отчетливая дифференциация показателей эффективности лечения в зависимости от выделенных клинических типов кататонии. Относительно высокий эффект отмечен у пациентов с паракинетической и периодической кататонией при отсутствии или только минимальной редукции моторных нарушений в рамках стереотипной кататонии (см. табл. 1). При этом следует отметить, что симптоматика паракинетической кататонии успешно корректировалась бензодиазепинами, а в случае их неэффективности — атипичным антипсихотиком карипразином.

У преобладающей части пациентов группы стереотипной кататонии значимого терапевтического ответа при применении диазепама не обнаруживалось. Однако большинство пациентов этой группы (71,4%) демонстрировали терапевтический ответ при применении ряда нейролептиков. Если использование АПП сопровождается нарастанием экстрапирамидных симптомов, то АВП и АТП (клозапин, оланзапин, рисперидон, арипразол и карипразин) представляются эффективным инструментом для облегчения психомоторных расстройств у пациентов с проявлениями стереотипной кататонии.

Электросудорожная терапия

Применение ЭСТ при шизофрении традиционно ассоциировано с низким терапевтическим ответом на проводимую биологическую терапию и считается эффективным методом лечения состояний с преобладанием острой психопатологической симптоматики. Более того, при манифестной кататонии некоторые авторы сообщают о 100% доле респондеров [39, 44, 79, 80]⁴. Вместе с тем в последние годы появился целый ряд исследований, свидетельствующих об обоснованности использования ЭСТ в качестве средства «второго ряда» — вслед за бензодиазепинами — для лечения кататонических проявлений различного генеза без признаков острого возбуждения. Необходимо подчеркнуть, что результативность применения этого метода при хронических кататонических состояниях в рамках эндогенно-процессуальной патологии представляется спорной.

Предлагаемые методики проведения ЭСТ при кататонии предусматривают необходимость максимально возможной отмены лекарственных препаратов. Однако

⁴ Известно и о высоком клиническом эффекте ЭСТ при фебрильной кататонии [81–83], а также при некупируемом препаратами психомоторном «кататоническом» возбуждении [76].

Таблица 1. Показатели шкалы BFCRS**Table 1.** BFCRS data

Группы/Groups	До начала исследования/ Before the trial	После проведения диазепамового теста/After the diazepam test	На 14-й день проведения исследования/ On the 14 th day of the trial	До начала терапии карипразином/ Before the cariprazine therapy	На 30-й день терапии карипразином/On the 30 th day of the cariprazine therapy
Паракинетическая кататония/ Parakinetic catatonia	8,5 ± 3,5	7,9 ± 3,4	3,8 ± 2,1	5,2 ± 1,6	3,2 ± 3,0
Стереотипная кататония/ Stereotyped catatonia	9,7 ± 2,9	9,3 ± 2,7	8,7 ± 2,4	–	–
Периодическая кататония/ Periodic catatonia	10,2 ± 1,8	9,8 ± 2,1	5,3 ± 3,4	–	–

сочетание ЭСТ с бензодиазепинами, в том числе и в высоких дозах, считается допустимым или даже показанным в связи с двумя обстоятельствами: возможный синергизм терапевтических эффектов и риск изменения порога судорожной готовности при резкой отмене препаратов бензодиазепинового ряда [84]. При снижении чувствительности к ЭСТ под воздействием бензодиазепинов и воспрепятствовании развитию развернутого судорожного припадка применяется антагонист бензодиазепиновых рецепторов (флумазенил) [85]. При нестабильной медикаментозной ремиссии возможна и поддерживающая ЭСТ [84]. При этом, как отмечают авторы, феномены кататонии требуют более частых (в сравнении с депрессией), вплоть до ежедневных сеансов ЭСТ с билатеральным расположением электродов.

Применение ЭСТ, по данным современной литературы, признается не только эффективным, но и исключительно безопасным методом лечения кататонических расстройств, так как сеансы не приводят к структурным или гистопатологическим изменениям в головном мозге даже при многократном повторении процедуры [86, 87] и не способствуют значимым и необратимым когнитивным нарушениям [88, 89]. Так, S. Lippman и соавт. [86] приводят клинический случай 89-летней женщины, страдавшей биполярным аффективным расстройством⁵ и перенесшей 1250 сеансов ЭСТ, однако по результатам посмертного вскрытия не было обнаружено никаких признаков поражения головного мозга. J. Wijkstra и W.A. Nolen [89], обследовав женщину, на протяжении семи лет проходившую поддерживающую ЭСТ, не обнаружили изменений когнитивного профиля по сравнению с исходным уровнем.

Альтернативные методы лечения кататонии

Одним из потенциально перспективных альтернативных препаратов медикаментозного лечения кататонических расстройств, по данным исследований, являются антагонисты NMDA-рецепторов. Авторы систематических обзоров литературы, посвященных терапии кататонических расстройств [90–94], сообщают об эффективности применения амантадина у больных шизофренией и РШС с феноменами кататонии. Мемантин в указанных случаях применялся как в качестве

монотерапии (вариабельность доз от 10 до 60 мг), так и в сочетании с бензодиазепинами.

Другой вероятно эффективной группой препаратов для лечения проявлений кататонии являются дофаминергические лекарственные средства. Американский исследователь V.M. Nemer [95] описывает значительное клиническое улучшение картины кататонического ступора у шести пациентов, принимавших препарат леводопа в качестве монотерапии (от 25 до 100 мг в сутки).

Также исследователи наблюдали редукцию кататонической симптоматики при применении вальпроевой кислоты в дозах от 600 до 4000 мг в сутки [96, 97], топирамата (200 мг в сутки) [98], а также зонисамида [99].

Среди лекарственных средств, предположительно эффективных для лечения кататонии, при описании отдельных клинических случаев упоминаются антихолинэргические агенты (бензтропин [100] и тригексифенидил [101]); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флувоксамин [102] и флуоксетин [103]), миноциклин [104].

Среди нелекарственных альтернативных воздействий на проявления кататонии стоит отметить применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Так, E. Stip и соавт. [105] в качестве возможной поддерживающей терапии вместо ЭСТ предлагают применение ТМС (3–4 раза в неделю с последующим урежением сеансов до 1 раза в неделю) и обнаруживают эффективность данного воздействия у пациента, прошедшего ранее 556 сеансов ЭСТ за 20 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показал приведенный анализ публикаций, посвященных терапии кататонических расстройств, современные исследователи тяготеют к использованию препаратов бензодиазепинового ряда в качестве средства первой линии. Однако показатели их эффективности весьма различны, а результативность при хронических двигательных симптомокомплексах в рамках шизофрении и РШС и вовсе представляется спорной. Тем не менее есть основания, в том числе в результате собственных наблюдений, представленных выше,

⁵ Указания на наличие психомоторных нарушений у обсуждаемой пациентки в исследовании отсутствовали.

предполагать, что добавление бензодиазепинов к базисной терапии антипсихотиками при шизофрении и РШС может повышать эффективность коррекции некоторых клинических подтипов кататонических расстройств. Соответственно возможности их применения по данному показанию заслуживают дальнейшего систематического изучения.

По-прежнему не теряют актуальности нейролептические средства, среди которых современными исследователями наиболее перспективными признаются АВП, в частности, в силу их меньшей в сравнении с АП тенденции к формированию двигательных побочных эффектов. Важным аспектом терапии кататонических расстройств остается применение ЭСТ; также рассматриваются данные единичных клинических испытаний препаратов как других фармакологических групп (антидепрессантов, дофаминергических и антихолинергических средств, нормотимических препаратов и др.), так и немедикаментозных интервенций (ТМС).

Таким образом, несмотря на широкую распространенность проявлений кататонии и попытки множества исследователей определить эффективные методики (как лекарственные, так и немедикаментозные) купирования психомоторных симптомокомплексов при психических заболеваниях, в настоящее время не разработаны унифицированные подходы к терапии кататонических расстройств. В этой связи важными представляются дальнейшие систематические исследования разных методов лечения кататонии, развивающейся при шизофрении и РШС, в особенности, хронически протекающей, так как, по результатам ряда исследований, именно данные проявления бывают недостаточно чувствительны к использованию бензодиазепинов и проведению ЭСТ.

При этом перспективным представляется анализ эффективности как психотропных средств, так и немедикаментозных методов лечения с разработкой соответственно дифференцированных алгоритмов выбора терапии в зависимости от типологии кататонических расстройств и их взаимодействия с другими психопатологическими феноменами, выступающими в пространстве шизофрении и РШС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- O'Neill W. A case of catalepsy. *The Lancet*. 1877;(109):905–907. doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)38857-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)38857-3)
- Kahlbaum KL. Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Eine klinische Form psychischer Krankheit. Berlin, 1874.
- Berger H. Zur Pathogenese des katatonischen Stupors. *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 1921;(68):448–450.
- Jacobi A. Die psychische Wirkung des Cocains in ihrer Bedeutung für die Psychopathologie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1927;(79):383–406.
- Loevenhart AS, Lorenz WF, Martin HG, Malone JY. Stimulation of the respiration by sodium cyanid and its clinical application. *Arch Int Med*. 1918;21:109–129. doi: [10.1001/archinte.1918.00090070120010](https://doi.org/10.1001/archinte.1918.00090070120010)
- Loevenhart AS, Lorenz WF, Waters RM. Cerebral stimulation. *JAMA*. March 16, 1929;(92):880–883.
- Langenstrass KH, Friedman-Buchman E. Stupor in zirkulären und schizophrenen Psychosen: Versuch einer aktiven Behandlung. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr*. 1931;135:83–94.
- Hinsie L, Barach A, Harris MM, Brand E, Mcfarland R. The treatment of dementia praecox by continuous oxygen administration in chambers and oxygen and carbon dioxide inhalations. *Psych Q*. 1934;8:34–71.
- Claude H, Baruk H. L'épreuve du somnifère dans la catatonie. *L'Encéphale*. 1928;23:24–30. (French).
- Bleckwenn WJ. Production of sleep and rest in psychotic cases. *Arch Neurol Psychiatry*. 1930;24:365–372.
- Lorenz WF. Some observations on catatonia. *Psych Q*. 1930;4:93–102.
- Lindemann E. Psychological changes in normal and abnormal individuals under the influence of sodium Amytal. *AJP*. 1932;88:1083–1091.
- Freeman W. Discussion. In CP Wagner, Pharmacologic action of barbiturates. *JAMA*. December 2, 1933;101:1787–1792.
- Kety S. In: Psychiatrists on Psychiatry, M Shepherd (Ed). Personal Background and Professional Experience. Cambridge University Press, 1982;6:83–97.
- McCall WV, Shelp FE, McDonald WM. Controlled investigation of the amobarbital interview for catatonic mutism. *AJP*. 1992;(149):202–206. doi: [10.1176/ajp.149.2.202](https://doi.org/10.1176/ajp.149.2.202)
- Meduna L. Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie. Halle: Carl Marhold. 1937.
- Freeman H. Book Review: Edward Shorter and David Healy (2007) Shock Therapy: A History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness (New Brunswick, NJ, and London: Rutgers University Press). *History of Psychiatry*. 2009;20(2):249–252. doi: [10.1177/0957154X08103157](https://doi.org/10.1177/0957154X08103157)
- Kalinowsky LB, Worthing HJ. Results with electric convulsive therapy in 200 cases of schizophrenia. *Psych Q*. 1943;17:144–153.
- Borreguerro AD. Catatonia mortal; diencéfalo, electrochoque [Deadly catatonia; diencephalus, electric shock]. *Rev Clin Esp*. 1947;27(3):161–176. Spanish. PMID: 18868440.
- Wells DA. Electroconvulsive treatment for schizophrenia. A ten-year survey in a university hospital psychiatric department. *Comprehens Psychiatry*. 1973;14:291–298. doi: [10.1016/0010-440x\(73\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0010-440x(73)90020-5)
- Rohland BM, Carroll BT, Jacoby RG. ECT in the treatment of the catatonic syndrome. *J Affect Dis*. 1993;29:255–261.
- Taylor MA, Abrams R. Catatonia: Prevalence and Importance in the Manic Phase of Manic-Depressive Illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34(10):1223–1225. doi: [10.1001/archpsyc.1977.01770220105012](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1977.01770220105012)
- Benegal V, Hingorani S, Khanna S. Idiopathic catatonia: validity of the concept. *Psychopathology*.

- 1993;(26):41–46. doi: [10.1159/000284798](https://doi.org/10.1159/000284798) PMID: 8511229.
24. Stompe T, Ortwein-Swoboda G, Ritter K, Schanda H, Friedmann A. Are we witnessing the disappearance of catatonic schizophrenia? *Comprehensive psychiatry*. 2002;43:167–174. doi: [10.1053/comp.2002.32352](https://doi.org/10.1053/comp.2002.32352) PMID:11994832.
25. Fink M, Taylor MA. The catatonia syndrome: forgotten but not gone. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1173–1177. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2009.141](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.141) PMID: 19884605.
26. Appiani FJ, Castro GS. Catatonia is not schizophrenia and it is treatable. *Schizophr Res*. 2018;200:112–116. doi: [10.1016/j.schres.2017.05.030](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.030) Epub 2017 Jun 10. PMID:28610803.
27. Ojimba C, Isidahome E, Odenigbo N, Umudi O, Olayinka O. Catatonia in major depressive disorder: diagnostic dilemma. A case report. *J Psychol Clin Psychiatry*. 2019;10(5):187–189. doi: [10.15406/jpcpy.2019.10.00651](https://doi.org/10.15406/jpcpy.2019.10.00651)
28. Sasaki T, Hashimoto T, Niitsu T, Kanahara N, Iyo M. Treatment of refractory catatonic schizophrenia with low dose aripiprazole. *Ann Gen Psychiatry*. 2012;11(1):12. doi: [10.1186/1744-859X-11-12](https://doi.org/10.1186/1744-859X-11-12) PMID: 22553911; PMCID: PMC3473267.
29. Sienaert P, Dhossche DM, Vancampfort D, De Hert M, Gazdag G. A clinical review of the treatment of catatonia. *Front Psychiatry*. 2014;5:181. doi: [10.3389/fpsy.2014.00181](https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00181) PMID: 25538636; PMCID: PMC4260674
30. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull*. 2010;36(2):239–242. doi: [10.1093/schbul/sbp141](https://doi.org/10.1093/schbul/sbp141) Epub 2009 Dec 7. PMID: 19969591; PMCID: PMC2833127.
31. Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Kraus MF, Spiegel DR, Franco KN, Pozuelo L, Muñoz C. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):406–412. doi: [10.1176/jnp.2007.19.4.406](https://doi.org/10.1176/jnp.2007.19.4.406) PMID:18070843
32. Caroff SN, Mann SC, Francis A. Catatonia: From Psychopathology to Neurobiology. American Psychiatric Publishing. 2004 March 1.
33. Northoff G, Steinke R, Czervinka C, Krause R, Ulrich S, Danos P, Kropf D, Otto H, Bogerts B. Decreased density of GABA-A receptors in the left sensorimotor cortex in akinetic catatonia: investigation of in vivo benzodiazepine receptor binding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(4):445–450. doi: [10.1136/jnnp.67.4.445](https://doi.org/10.1136/jnnp.67.4.445) PMID: 10486389; PMCID: PMC1736556
34. Northoff G. Neurophysiology, neuropsychiatry and neurophilosophy of catatonia. *Behav Brain Sci*. 2002;25(05):592–599. doi: [10.1017/S0140525X02370109](https://doi.org/10.1017/S0140525X02370109)
35. Heuser I, Benkert O. Lorazepam for a short-term alleviation of mutism. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6(1):62. doi: [10.1097/00004714-198602000-00033](https://doi.org/10.1097/00004714-198602000-00033) PMID:3950072
36. Casey DA. Intravenous lorazepam in psychogenic catatonia. *J Clin Psychopharmacol*. 1987;7(5):360–361. doi: [10.1097/00004714-198710000-00024](https://doi.org/10.1097/00004714-198710000-00024) PMID: 3680613.
37. Wetzel H, Heuser I, Benkert O. Benzodiazepines for catatonic symptoms, stupor, and mutism. *Pharmacopsychiatry*. 1988;21(6):394–395. doi: [10.1055/s-2007-1017023](https://doi.org/10.1055/s-2007-1017023) PMID: 2907648
38. Schmider J, Standhart H, Deuschle M, Drancoli J, Heuser I. A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism. *Biol Psychiatry*. 1999;46(3):437–441. doi: [10.1016/s0006-3223\(98\)00312-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00312-6) PMID: 10435212.
39. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93(2):137–143. doi: [10.1111/j.1600-0447.1996.tb09815.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09815.x) PMID: 8686484.
40. Lin CC, Huang TL. Lorazepam-diazepam protocol for catatonia in schizophrenia: a 21-case analysis. *Compr Psychiatry*. 2013;54(8):1210–1214. doi: [10.1016/j.comppsy.2013.06.003](https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.06.003) Epub 2013 Jul 12. PMID: 23856388.
41. Lin CC, Hung YY, Tsai MC, Huang TL. Relapses and recurrences of catatonia: 30-case analysis and literature review. *Compr Psychiatry*. 2016;66:157–165. doi: [10.1016/j.comppsy.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.01.011) Epub 2016 Jan 23. PMID: 26995249.
42. Pelzer AC, van der Heijden FM, den Boer E. Systematic review of catatonia treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:317–326. doi: [10.2147/NDT.S147897](https://doi.org/10.2147/NDT.S147897) PMID: 29398916; PMCID: PMC5775747.
43. Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21(4):371–380. doi: [10.1176/jnp.2009.21.4.371](https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.4.371) PMID: 19996245.
44. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93(2):129–136. doi: [10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x) PMID: 8686483.
45. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1233–1241. doi: [10.1176/appi.ajp.160.7.1233](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.7.1233) PMID: 12832234.
46. Bartolommei N, Lattanzi L, Callari A, Cosentino L, Luchini F, Mauri M. Catatonia: a critical review and therapeutic recommendations. *J Psychopathol*. 2012;18:234–246.
47. Rasmussen SA, Mazurek MF, Rosebush PI. Catatonia: Our current understanding of its diagnosis, treatment and pathophysiology. *World J Psychiatry*. 2016;6(4):391–398. doi: [10.5498/wjp.v6.i4.391](https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i4.391) PMID: 28078203; PMCID: PMC5183991.
48. Appiani FJ, Castro GS. Catatonia is not schizophrenia and it is treatable. *Schizophr Res*. 2018;200:112–116. doi: [10.1016/j.schres.2017.05.030](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.030) Epub 2017 Jun 10. PMID: 28610803.

49. Fink M, Taylor M. The Catatonia Syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1173. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2009.141](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.141)
50. Grover S, Aggarwal M. Long-term maintenance lorazepam for catatonia: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(1):82.e1–3. doi: [10.1016/j.genhosppsych.2010.06.006](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2010.06.006) Epub 2010 Aug 10. PMID: 21353133.
51. Schmider J, Standhart H, Deuschle M, Drancoli J, Heuser I. A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism. *Biol Psychiatry*. 1999;46(3):437–441. doi: [10.1016/S0006-3223\(98\)00312-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00312-6) PMID: 10435212.
52. Thomas P, Rasclé C, Mastain B, Maron M, Vaiva G. Test for catatonia with zolpidem. *Lancet*. 1997;349(9053):702. doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)60139-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60139-0) PMID: 9078210.
53. Peglow S, Prem V, McDaniel W. Treatment of catatonia with zolpidem. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(3):E13. doi: [10.1176/appi.neuropsych.11120367](https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11120367) PMID: 24026726.
54. Hlal H, Kettani N, Berhili N, Rammouz I, Aalouane R. Place du zolpidem dans le traitement des catatonies résistantes aux benzodiazépines. À propos d'un cas [The role of zolpidem in improving catatonic schizophrenia. Case report]. *Presse Med*. 2014;43(9):1018–1020. French. doi: [10.1016/j.lpm.2013.11.023](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.11.023) Epub 2014 Apr 13. PMID: 24726030
55. Zaman H, Gibson RC, Walcott G. Benzodiazepines for catatonia in people with schizophrenia or other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8):CD006570. doi: [10.1002/14651858.CD006570.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006570.pub3) PMID: 31425609; PMCID: PMC699646.
56. Ungvari GS, Chiu HF, Chow LY, Lau BS, Tang WK. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;142(4):393–398. doi: [10.1007/s002130050904](https://doi.org/10.1007/s002130050904) PMID: 10229064
57. Francis A. Catatonia: diagnosis, classification, and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12(3):180–185. doi: [10.1007/s11920-010-0113-y](https://doi.org/10.1007/s11920-010-0113-y) PMID: 20425278.
58. Pelzer AC, van der Heijden FM, den Boer E. Systematic review of catatonia treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:317–326. doi: [10.2147/NDT.S147897](https://doi.org/10.2147/NDT.S147897) PMID: 29398916; PMCID: PMC5775747.
59. Авруцкий ГЯ, Недува АА. Лечение психически больных. М.: Медицина, 1988.
Avruckij GYa, Neduva AA. Lechenie psichicheski bol'nyh. M.: Medicina, 1988. (In Russ.).
60. Тиганов АС. Фебрильная шизофрения. М.: Медицина, 1982.
Tiganov AS. Febril'naya shizofreniya. M.: Medicina, 1982. (In Russ.).
61. Цыганков БД, Овсянников СА. Психиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
Cyganov BD, Ovsyannikov SA. Psihiatriya. M.: GEOTAR-Media, 2012. (In Russ.).
62. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(6):1161–1164. doi: [10.1097/00004583-199211000-00028](https://doi.org/10.1097/00004583-199211000-00028) PMID: 1429421.
63. Lee JW. Neuroleptic-induced catatonia: clinical presentation, response to benzodiazepines, and relationship to neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(1):3–10. doi: [10.1097/JCP.0b013e3181c9bfe6](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181c9bfe6) PMID: 20075641.
64. Berry RV, Kamin SH, Kline A. An unusual complication following the use of trilafton in children. *U S Armed Forces Med J*. 1958;9(5):745–750. PMID: 13557160.
65. May RH. Catatonic-like states following phenothiazine therapy. *Am J Psychiatry*. 1959;115(12):1119–1120. doi: [10.1176/ajp.115.12.1119](https://doi.org/10.1176/ajp.115.12.1119) PMID: 13649972
66. Behrman S. Mutism induced by phenothiazines. *Br J Psychiatry*. 1972;121(565):599–604. doi: [10.1192/bjp.121.6.599](https://doi.org/10.1192/bjp.121.6.599) PMID:4405372
67. Hoffman AS, Schwartz HI, Novick RM. Catatonic reaction to accidental haloperidol overdose: an unrecognized drug abuse risk. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174(7):428–430. doi: [10.1097/00005053-198607000-00007](https://doi.org/10.1097/00005053-198607000-00007) PMID: 3723129.6.
68. Gelenberg AJ, Mandel MR. Catatonic reactions to high-potency neuroleptic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34(8):947–950. doi: [10.1001/archpsyc.1977.01770200085010](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1977.01770200085010) PMID: 889419.
69. Dorevitch A, Gabbay F. Neuroleptic-associated catatonic reaction. *Clin Pharm*. 1983;2(6):581–582. PMID: 6140097.
70. Kontaxakis VP, Vaidakis NM, Christodoulou GN, Valergaki HC. Neuroleptic-induced catatonia or a mild form of neuroleptic malignant syndrome? *Neuropsychobiology*. 1990;23(1):38–40. doi: [10.1159/000118713](https://doi.org/10.1159/000118713) PMID: 2280828.
71. Takács R, Ungvari GS, Antosik-Wójcińska AZ, Gazdag G. Hungarian Psychiatrists' Recognition, Knowledge, and Treatment of Catatonia. *Psychiatr Q*. 2021;92(1):41–47. doi: [10.1007/s11126-020-09748-z](https://doi.org/10.1007/s11126-020-09748-z) PMID: 32445003.
72. Raveendranathan D, Narayanaswamy JC, Reddi SV. Response rate of catatonia to electroconvulsive therapy and its clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262(5):425–430. doi: [10.1007/s00406-011-0285-4](https://doi.org/10.1007/s00406-011-0285-4) Epub 2011 Dec 30. PMID: 22207031.
73. Tabbane K, Halayem S, Joobar R. Clozapine for the management of persistent catatonia. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41(6):E81–E82. doi: [10.1503/jpn.150352](https://doi.org/10.1503/jpn.150352) PMID: 27768562; PMCID: PMC5082514.
74. Sienaert P, van Harten P, Rhebergen D. The psychopharmacology of catatonia, neuroleptic malignant syndrome, akathisia, tardive dyskinesia, and dystonia. *Handb Clin Neurol*. 2019;165:415–428. doi: [10.1016/B978-0-444-64012-3.00025-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00025-3) PMID: 31727227.
75. Beach SR, Gomez-Bernal F, Huffman JC, Fricchione GL. Alternative treatment strategies for catatonia: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;48:1–19. doi: [10.1016/j.genhosppsych.2017.06.011](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.06.011) Epub 2017 Jun 24. PMID: 28917389.

76. Мосолов СН, Цукарзи ЭЭ, Алфимов ПВ. Алгоритмы биологической терапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;(1):27–36. Mosolov SN, Tsukarzi EE, Alfimov PV. Algoritmy biologicheskoy terapii shizofrenii. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2014;(1):27–36. (In Russ.).
77. Muneoka K, Kanahara N, Kimura S. Switching to aripiprazole for the treatment of residual mutism resulted in distinct clinical courses in two catatonic schizophrenia cases. *SAGE Open Med Case Rep*. 2017;5:2050313X17692936. doi: [10.1177/2050313X17692936](https://doi.org/10.1177/2050313X17692936) PMID: 28255444; PMCID: PMC5315413.
78. Смулевич 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16)
79. Suzuki K, Awata S, Matsuoka H. One-year outcome after response to ECT in middle-aged and elderly patients with intractable catatonic schizophrenia. *J ECT*. 2004;20(2):99–106. doi: [10.1097/00124509-200406000-00005](https://doi.org/10.1097/00124509-200406000-00005) PMID: 15167426.
80. Hatta K, Miyakawa K, Ota T, Usui C, Nakamura H, Arai H. Maximal response to electroconvulsive therapy for the treatment of catatonic symptoms. *J ECT*. 2007;23(4):233–235. doi: [10.1097/ycr.0b013e3181587949](https://doi.org/10.1097/ycr.0b013e3181587949) PMID: 18090694.
81. Мощевитин СЮ, Цыганков БД, Малин ДИ. Эффективность электросудорожной терапии в свете современных подходов к лечению фебрильных состояний шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1990;(4):114–121. Moshchevitin SYu, Cygankov BD, Malin DI. ECT effectiveness in actual approaches to febrile schizophrenia treatment. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1990;4:114–121. (In Russ.).
82. Тиганов АС. Руководство по психиатрии. Т. 1. М.: Медицина. 2012. Tiganov AS. Rukovodstvo po psikiatrii. T. 1. M.: Medicina. 2012. (In Russ.).
83. Нельсон АИ. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. Nel'son AI. Elektrosudorozhnaia terapiia v psikiatrii, narkologii i nevrologii. M.: BINOM. Laboratoria znanii, 2005. (In Russ.).
84. Dhossche DM, Wachtel LE, Goetz M, Sienaert P. Catatonia in psychiatric illnesses. In: *The Medical Basis of Psychiatry*. Fourth Edition. Springer: New York. 2016;517–535. doi: [10.1007/978-1-4939-2528-5_27](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2528-5_27)
85. Yi J, Torres J, Azner Y, Vaidya P, Schiavi A, Reti IM. Flumazenil pretreatment in benzodiazepine-free patients: a novel method for managing declining ECT seizure quality. *J ECT*. 2012;28(3):185–189. doi: [10.1097/YCT.0b013e3182507752](https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182507752) PMID: 22513511
86. Lippman S, Manshadi M, Wehry M, Byrd R, Past W, Keller W, Schuster J, Elam S, Meyer D, O'Daniel R. 1,250 electroconvulsive treatments without evidence of brain injury. *Br J Psychiatry*. 1985;147:203–204. doi: [10.1192/bjp.147.2.203](https://doi.org/10.1192/bjp.147.2.203) PMID: 4041696.
87. Scalia J, Lisanby SH, Dwork AJ, Johnson JE, Bernhardt ER, Arango V, McCall WV. Neuropathologic examination after 91 ECT treatments in a 92-year-old woman with late-onset depression. *J ECT*. 2007;23(2):96–98. doi: [10.1097/YCT.0b013e31804bb99d](https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31804bb99d) PMID: 17548979.
88. Devanand DP, Sackeim HA, Prudic J. Electroconvulsive therapy in the treatment-resistant patient. *Psychiatr Clin North Am*. 1991;14(4):905–923. PMID: 1771153.
89. Wijkstra J, Nolen WA. Successful maintenance electroconvulsive therapy for more than seven years. *J ECT*. 2005;21(3):171–173. doi: [10.1097/01.yct.0000176018.63613.d0](https://doi.org/10.1097/01.yct.0000176018.63613.d0) PMID: 16127307.
90. Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Kraus MF, Spiegel DR, Franco KN, Pozuelo L, Muñoz C. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):406–412. doi: [10.1176/jnp.2007.19.4.406](https://doi.org/10.1176/jnp.2007.19.4.406) PMID: 18070843.
91. Ene-Stroescu V, Nguyen T, Waiblinger BE. Successful treatment of catatonia in a young man with schizophrenia and progressive diffuse cerebral atrophy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(1):E21–2. doi: [10.1176/appi.neuropsych.13010007](https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13010007) PMID: 24515696.
92. de Lucena DF, Pinto JP, Hallak JE, Crippa JA, Gama CS. Short-term treatment of catatonia with amantadine in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):569–572. doi: [10.1097/JCP.0b013e31825ebf6e](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ebf6e) PMID: 22760350.
93. Muneoka K, Shirayama Y, Kon K, Kawabe M, Goto M, Kimura S. Improvement of mutism in a catatonic schizophrenia case by add-on treatment with amantadine. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43(4):151–152. doi: [10.1055/s-0029-1242821](https://doi.org/10.1055/s-0029-1242821) Epub 2009 Dec 16. PMID: 20571993.
94. Carpenter SS, Hatchett AD, Fuller MA. Catatonic schizophrenia and the use of memantine. *Ann Pharmacother*. 2006;40(2):344–346. doi: [10.1345/aph.1G297](https://doi.org/10.1345/aph.1G297) Epub 2005 Dec 27. PMID: 16380435.
95. Neppe VM. Management of catatonic stupor with L-dopa. *Clin Neuropharmacol*. 1988;11(1):90–91. doi: [10.1097/00002826-198802000-00011](https://doi.org/10.1097/00002826-198802000-00011) PMID: 2894895.
96. Bowers R, Ajit SS. Is there a role for valproic acid in the treatment of catatonia? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(2):197–198. doi: [10.1176/jnp.2007.19.2.197](https://doi.org/10.1176/jnp.2007.19.2.197) PMID: 17431072.
97. Krüger S, Bräunig P. Intravenous valproic acid in the treatment of severe catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(2):303–304. doi: [10.1176/jnp.13.2.303](https://doi.org/10.1176/jnp.13.2.303) PMID: 11449040.

98. McDaniel WW, Spiegel DR, Sahota AK. Topiramate effect in catatonia: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18(2):234–238. doi: [10.1176/jnp.2006.18.2.234](https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.2.234) PMID: 16720802.
99. Nakagawa M, Yamamura S, Motomura E, Shiroyama T, Tani H, Okada M. Combination therapy of zonisamide with aripiprazole on ECT- and benzodiazepine-resistant periodic catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(3):E9. doi: [10.1176/appi.neuropsych.11080191](https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11080191) PMID: 23037658.
100. Albucher RC, DeQuardo J, Tandon R. Treatment of catatonia with an anticholinergic agent. *Biol Psychiatry*. 1991;29(5):513–514. doi: [10.1016/0006-3223\(91\)90281-p](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90281-p) PMID: 2018827.
101. Yeh AW, Lee JW, Cheng TC, Wen JK, Chen WH. Clozapine withdrawal catatonia associated with cholinergic and serotonergic rebound hyperactivity: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(5):216–218. doi: [10.1097/01.wnf.0000145506.99636.1b](https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000145506.99636.1b) PMID: 15602101.
102. Spear J, Ranger M, Herzberg J. The treatment of stupor associated with MRI evidence of cerebrovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(8):791–794. PMID: 9283923.
103. Białek J, Jarema M. Leczenie zespołu katatonicznego fluoksetyna. Opis przypadku [Treatment of catatonic syndrome with fluoxetine. Case report]. *Psychiatr Pol*. 1999;33(1):83–89. (Polish). PMID: 10786217.
104. Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Possible antipsychotic effects of minocycline in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(1):304–307. doi: [10.1016/j.pnpbp.2006.08.013](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.08.013) Epub 2006 Oct 5. PMID: 17030375.
105. Stip E, Blain-Juste ME, Farmer O, Fournier-Gosselin MP, Lespérance P. Catatonia with schizophrenia: From ECT to rTMS. *Encephale*. 2018;44(2):183–187. doi: [10.1016/j.encep.2017.09.008](https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.09.008) Epub 2017 Dec 11. PMID: 29241672.

Сведения об авторах

Станислав Викторович Иванов, профессор, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9532-7150>

stanislv@gmail.com

Анатолий Болеславович Смелевич, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», заведующий кафедрой, кафедра психиатрии и психосоматики, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

absmulevich@list.ru

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

bori.pauline@gmail.com

Михаил Валерьевич Пискарев, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8109-5977>

piskarev-mv@mail.ru

Information about the authors

Stanislav V. Ivanov, Professor, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI “Mental Health Research Centre”, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9532-7150>

stanislv@gmail.com

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

absmulevich@list.ru

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

bori.pauline@gmail.com

Mikhail V. Piskarev, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8109-5977>

piskarev-mv@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Особенности психосоциального функционирования пациентов с биполярным аффективным расстройством: современные подходы к реабилитации

Ю.И. Тархова¹, В.К. Шамрей², Е.С. Курасов², А.П. Отмахов³, А.С. Калимов⁴, С.Г. Быкова⁵

¹ООО «Лахта Клиника», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургское ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵Санкт-Петербургское ГБУЗ «Психоневрологический диспансер № 9 Невского района», Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Юлия Игоревна Тархова, julia.tarhova1993@gmail.com

Резюме

Обоснование: биполярное аффективное расстройство (БАР) нередко протекает с персистирующими в межприступный период резидуальными симптомами, что приводит к проблемам в психосоциальном функционировании, нейрокогнитивному дефициту, снижению качества жизни пациентов. В настоящее время мишенью терапии является не только достижение клинической ремиссии, но и функциональной, что подразумевает восстановление социального и личностного функционирования. **Цель исследования:** на основании анализа научных исследований изучить существующие в настоящее время подходы к восстановлению психосоциального функционирования пациентов, страдающих БАР, и оценить эффективность их применения. **Материалы и методы:** систематизированный поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, eLibrary, по ключевым словам «биполярное аффективное расстройство», «психотерапия», «психообразование», «психосоциальная работа». **Заключение:** приведены результаты исследований методов реабилитации, используемых для облегчения процессов адаптации пациентов, их интеграции в социум, профилактики формирования и нарастания социальной и трудовой дезадаптации. С целью реабилитации пациентов используются такие методики, как психообразование, когнитивно-поведенческая психотерапия, семейная психотерапия. Остается открытым вопрос об эффективности данных реабилитационных мероприятий и необходимости их внедрения в схему курации пациентов, страдающих биполярным аффективным расстройством.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, психосоциальное функционирование, когнитивно-поведенческая психотерапия, психообразование

Для цитирования: Тархова Ю.И., Шамрей В.К., Курасов Е.С., Отмахов А.П., Калимов А.С., Быкова С.Г. Особенности психосоциального функционирования и современные подходы к реабилитации пациентов, страдающих биполярным аффективным расстройством. *Психиатрия*. 2022;20(3):124–133. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-124-133>

RESEARCH

UDC 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-124-133>

Features of Psychosocial Functioning of Patients with Bipolar Affective Disorder: Modern Methods of Patients' Rehabilitation

Julia I. Tarkhova¹, Vladislav K. Shamrey², Evgeniy S. Kurasov², Andrey P. Otmakhov³, Alexey S. Kalimov⁴, Serafima G. Bykova⁵

¹«Lahta Clinic», Saint Petersburg, Russia

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

³St. Petersburg State Healthcare Institution «Psychiatric Hospital of St. Nicholas», Saint Petersburg, Russia

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁵St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Psychoneurological Dispensary #9», Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Julia I. Tarkhova, julia.tarhova1993@gmail.com

Summary

Introduction: bipolar affective disorder frequently presents residual symptoms even in interictal period, what in its turn causes problems in psychosocial functioning, cognitive impairment and poor quality of life. Nowadays, the treatment targets are focused not only on clinical remission, but also on functional recovery and in personal recovery, patients' quality of life. Scientific review contains results of researches, aimed on therapy modalities, that can be effective in decreasing maladjustment, integration into society, prevention of social and labour deadadaptation. **Purpose:** to present an analysis of scientific data on currently existing approaches to the restoration of the psychosocial functioning of patients suffering from bipolar disorder and evaluate their effectiveness. **Materials and methods:** the keywords “bipolar affective disorder”, “psychosocial intervention”, “cognitive-behavioral therapy”, “psychoeducation” were used to search scientific articles in the databases PubMed, eLibrary. **Conclusion:** with a view to rehabilitation were used such modalities as psychoeducation, cognitive-behavioral therapy, family-

focused therapy. The question remains whether of these interventions are effective and should be integrated into treatment regimen of bipolar affective disorder.

Keywords: bipolar affective disorder, psychosocial functioning, cognitive-behavioral therapy, psychoeducation

For citation: Tarkhova J.I., Shamrey V.K., Kurasov E.S., Otmakhov A.P., Kalimov A.S., Bykova S.G. Features of Psychosocial Functioning of Patients with Bipolar Affective Disorder: Modern Methods of Patients' Rehabilitation. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):124–133. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-124-133>

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что наличие хронического психического расстройства с течением времени приводит к снижению уровня социального функционирования и уменьшению адаптационного ресурса пациента. В центре внимания, как правило, оказываются расстройства шизофренического спектра, тогда как аффективную патологию принято считать прогностически более благоприятной, редко приводящей к инвалидизации и существенному ухудшению социальной адаптации. Вследствие преобладания подобных взглядов медико-реабилитационные мероприятия в значительно большей степени проводятся среди пациентов, страдающих шизофренией, в то время как пациенты с аффективными расстройствами зачастую ограничены в такой помощи. Вместе с тем отсутствие адекватных реабилитационных мероприятий, специализированных для биполярного аффективного расстройства (БАР), может стать одной из причин снижения общего уровня социального функционирования и затруднений в трудовой деятельности и социализации пациентов.

На сегодняшний день «традиционный» взгляд на течение БАР как расстройства с бессимптомными периодами ремиссии практически утратил свою актуальность. Большая часть пациентов в эутимической фазе продолжают испытывать дискомфорт от резидуальных симптомов, не достигая преморбидного уровня психосоциального функционирования [1, 2]. Субклинические аффективные симптомы в ремиссии, нарушения сна и когнитивный дефицит напрямую связаны с последующим снижением производительности труда [3, 4].

В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на разработку и изучение эффективности психореабилитационных программ для пациентов с БАР и членов их семей [5]. Следует отметить, что полученные результаты отличаются неоднозначностью, что во многом определяется использованием различных методик. Вследствие этого интерпретация этих данных достаточно сложна, а вопрос психосоциальной реабилитации пациентов, страдающих биполярным аффективным расстройством, остается не до конца решенным.

Цель — на основании анализа современной научной литературы изучить существующие подходы к восстановлению психосоциального функционирования пациентов, страдающих БАР, и оценить эффективность их применения.

Материалы и методы исследования

Систематизированный поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, eLibrary по ключевым словам «биполярное аффективное расстройство»,

«психотерапия», «психообразование», «психосоциальная работа». Предпочтение отдавалось проспективным исследованиям, соответствующим необходимым методологическим стандартам, таким как достаточный объем выборки, валидность результатов, корректное описание воспроизводимых процедур, наличие контрольной группы и т.д. При анализе данных публикаций обращает на себя внимание большое количество используемых методик и программ, нацеленных на восстановление и улучшение социального функционирования пациентов, каждая из которых требует отдельного рассмотрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ современной литературы свидетельствует о том, что все подходы могут быть разделены на следующие основные направления: психообразовательные программы, когнитивно-поведенческая психотерапия, семейно-ориентированная психотерапия, а также специализированные программы реабилитации при БАР.

Психообразовательные программы

В современных исследованиях, посвященных психосоциальной реабилитации пациентов, страдающих БАР, наиболее часто рассматриваются психообразовательные программы как в качестве единственного инструмента, так и в качестве первой ступени многоэтапной реабилитации. Этот подход формирует у пациента доступное представление о болезни, необходимое для последующей эффективной реабилитации. При этом целью является клиническая и функциональная ремиссия: улучшение качества и длительности ремиссии, улучшение качества жизни.

В исследовании Рязанского государственного медицинского университета (2012) был проведен социологический опрос, направленный на оценку уровня осведомленности пациентов с диагнозом БАР о заболевании и методах его лечения [6]. Полученные результаты наглядно демонстрируют крайне низкую осведомленность пациентов как о клинических проявлениях, течении и вероятных последствиях психического расстройства, о целях и механизмах фармакотерапии, а также о собственной роли в процессе лечения. Большинство участников опроса (76,1%) сообщали о потребности в получении дополнительной информации о формах и видах возможной психиатрической помощи, что подчеркивает актуальность активного внедрения психообразовательных программ в план лечения пациентов с БАР. В свою очередь, результаты метаанализа M.L. Chatterton и соавт. (2017) указывают на большую

редукцию маниакальных симптомов и более значимое улучшение социального функционирования в длительных образовательных программах, в отличие от краткосрочных [7].

В другой работе, посвященной долгосрочному исследованию динамики состояния больных БАР в течение четырех лет с момента первого обращения, также была выявлена положительная корреляция между сочетанием привычно используемой терапии с психообразовательной программой по модели F. Colom и E. Vieta (2006). Положительные результаты в сравнении с группой контроля наблюдались по следующим показателям: длительность и количество госпитализаций в период проведения исследования, количество пациентов, которым потребовалась госпитализация в четырехлетний срок после окончания исследования. В процессе наблюдения было отмечено, что после первого года работы с психотерапевтом разрыв между показателями контрольной группы и группы, включенной в психообразовательную программу, неуклонно нарастал. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что дальнейшие поддерживающие сессии могли бы способствовать увеличению периода ремиссии, помогая пациентам закрепить продуктивные паттерны поведения, улучшить навыки распознавания предвестников повторного эпизода и, как следствие, научиться избегать рецидивов [7].

В исследование продолжительностью 18 мес. A. Javadpour и соавт. (2012) включили потенциально менее «перспективных» пациентов, то есть перенесших два эпизода БАР за последние два года или же три эпизода за последние пять лет. Авторы продемонстрировали отчетливый положительный результат применения индивидуальной программы психообразования для пациентов с БАР [8]. Программа состояла из восьми сессий, посвященных пониманию этиологии БАР, изучению симптомов мании, гипомании, признаков депрессии, повышению осведомленности пациентов о прогнозе психического расстройства, разъяснению механизмов действия психофармакотерапии. Отдельное внимание уделялось вероятным последствиям самостоятельной отмены поддерживающего лечения и формированию навыка распознавания первых признаков ухудшения психического состояния.

В научных публикациях имеются сведения о применении психообразовательной программы в формате группы. В работе, проведенной H. Kallestad и соавт. (2016), сравнивали эффективность трех индивидуальных психообразовательных сессий с 10 сессиями групповой программы, в обоих случаях, основанных на модели F. Colom и E. Vieta (2006) [9, 10]. Несмотря на то что значимой разницы между данными видами психосоциальной работы выявить не удалось, отмечалась разная динамика в зависимости от диагноза: пациенты с БАР I типа показывали лучшие результаты, по сравнению с БАР II типа.

Общеизвестным является тот факт, что многие психологические интервенции демонстрируют низкий

уровень эффективности, когда их используют у пациентов, перенесших к началу работы большое количество аффективных эпизодов (как депрессивных, так и маниакальных). В связи с этим важность раннего включения в психообразовательные программы отмечена в анализе F. Colom и соавт. (2010), показавших отсутствие динамики в результате групповой психообразовательной работы с пациентами, у которых в анамнезе более 15 эпизодов БАР [11]. В другом обзоре 16 исследований (K. Bond и соавт., 2015), где использовалось психообразование, прослеживалась четкая взаимосвязь с внедрением психообразования в схему лечения и уменьшением частоты рецидивов [12]. Продолжительность психообразовательной программы в среднем составляла 60 нед., а результаты в отношении профилактики представляли существенные различия: отсутствие рецидива у 45% пациентов основной группы в противовес 30% в группе контроля. Однако в других исследованиях результаты оказались сомнительными, с повышением показателей лишь в отдельных сферах психической деятельности [12].

Наряду с оценкой эффективности психообразовательных программ в качестве монотерапии, в современной литературе имеются публикации, посвященные возможности ее комбинированного применения с психотерапевтическим вмешательством.

A. González и соавт. (2014) провели исследование, где использовалась комбинация психообразования с когнитивно-поведенческими техниками (КПТ). Практическая часть состояла из 20 еженедельных сессий, а общая продолжительность наблюдения составила до пяти лет [13]. Инициальным этапом работы являлись психообразовательные сессии, научение пониманию внутренней картины заболевания, гигиене сна, методикам, помогающим справиться с тревогой, а также техники релаксации и другие инструменты, базирующиеся на когнитивно-поведенческой модели (такие как работа с автоматическими мыслями и иррациональными убеждениями, тренинг социальных навыков). В результате авторам удалось продемонстрировать значительную разницу между экспериментальной группой и группой контроля (только психообразовательные программы) по всем анализируемым показателям: уменьшение количества регоспитализаций, снижение фонового уровня тревоги, выраженности депрессии и редукция маниакальных симптомов. Данные показатели формировались в 6–12-месячный период и оставались стабильными на протяжении всего исследования. По истечении пяти лет 88,9% контрольной группы и лишь 20% экспериментальной выявляли стойкие аффективные нарушения или затруднения в психосоциальном функционировании.

В свою очередь, S.V. Parikh и соавт. (2015) не обнаружили значительной разницы в итогах исследования, когда проанализировали результативность 6-недельного цикла психообразования и 20 нед. индивидуальных сессий когнитивно-поведенческой психотерапии [14]. Дизайн психообразовательной программы был

специально подготовлен и структурирован на основе программы «жизненных целей», созданной M.S. Bauer и L. McBride в 2003 г. [15]. Первая ее часть является собственно образовательной и посвящена распознаванию психического расстройства и составлению плана действий при первых признаках ухудшения или столкновения с провоцирующими его факторами. Вторая часть была ориентирована на поиск индивидуально значимых реальных жизненных целей, которые не были достигнуты в связи с развитием БАР. После этого осуществлялась разработка проекта, состоявшего из перечня конкретных шагов, и обучение пациента различным когнитивным методикам, нацеленным на достижение установленных целей. Со второй группой был проведен только 20-недельный курс КПТ, который включал традиционные когнитивно-поведенческие техники, дополненные методиками с акцентом на понимание своего диагноза и особенностей течения БАР. Это позволило сделать вывод о том, что короткие курсы групповых психообразовательных занятий могут быть не менее эффективны, чем полный курс КПТ.

В исследовании Харьковского национального медицинского университета (2017), включившем 158 пациентов с БАР, была использована комплексная модель психообразовательной программы, которая состояла из информационного тренинга, навыков формирования приверженности к терапии и интерперсонального взаимодействия, а также приемов когнитивно-поведенческой психотерапии и проблемно-ориентированных дискуссий [16]. Сравнительный анализ социального функционирования после окончания программы показал снижение уровня общих поведенческих нарушений в основной группе на 87%, в то время как в контрольной — только на 66%. Другой показатель — нарушение выполнения социальной роли — изменился в сторону ухудшения на 75% в контрольной группе и только на 39% в основной. В частности, авторам удалось достичь формирования продуктивных копинг-стратегий и перехода дезадаптивного типа отношения к болезни к более функциональному, а также развития личностного ресурса за счет самореализации. Была проведена динамическая оценка качества жизни пациентов с БАР, результаты которой показали достоверное улучшение всех показателей удовлетворенности качеством жизни у пациентов основной группы в сравнении с группой контроля. Отмечалось улучшение в сфере межличностных отношений, совершенствование коммуникативных навыков, облегчение процессов социальной реинтеграции.

Обобщая приведенные выше сведения, можно сделать вывод о высоком уровне эффективности психообразования как элемента поддерживающей терапии при БАР [17]. Однако следует отметить, что большинство программ, продемонстрировавших положительные результаты в повышении уровня психосоциального функционирования, были комплексными и не ограничивались одним лишь психообразовательным компонентом. Интервенции, где психообразование применялось как

единственный инструмент реабилитации, оказались успешными в отношении формирования комплаенса, уменьшения риска рецидива, но они не ставили своей целью решение значительного количества проблем иного порядка, а именно: формирования рациональных поведенческих паттернов и копинг-механизмов, социальной реадaptации пациентов, повышения качества жизни и восстановления нейрокогнитивного статуса.

Когнитивно-поведенческая психотерапия

Концепция применения когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ) в своей основе базируется на том, что мысли, эмоции и поведенческие реакции взаимосвязаны между собой. Изменения настроения, когнитивные процессы, сопровождающие аффективный эпизод, определяют патологический рисунок поведения, формируя в конечном итоге своеобразный «порочный круг». Выявление и переструктурирование автоматических мыслей, устранение иррациональных, искаженных убеждений (умозаключений) разрывает патологический цикл измененного аффектом восприятия. КПТ, как правило, включает в себя вводную часть, ведение записей автоматических мыслей (техника «АВС», четырехстолбцовая таблица), дневник эмоций и активности, обучение навыку формирования адаптивного ответа, а также поведенческую активацию с самых ранних этапов терапии.

R.T. Costa и соавт. (2012) исследовали преимущества лечения пациентов с БАР с включением в план 14 сессий КПТ в сравнении с контрольной группой, получавшей лишь базовую поддерживающую фармакотерапию [18, 19]. По результатам комплексного тестирования (шкала депрессии Бека, шкала мании Янга, шкала тревоги Бека, оценка суицидного риска по шкале Бека) через 14 нед. от начала исследования группа КПТ продемонстрировала значимо выраженную (по сравнению с контрольной группой) динамику в снижении выраженности и частоты аффективных рецидивов всех видов. Следует подчеркнуть, что наиболее значимые изменения прослеживались в отношении редукции депрессивных проявлений.

Важным в этом же отношении является метаанализ K. Chiang и соавт. (2017), включивший 19 рандомизированных контролируемых исследований, в которых применялась основанная на когнитивно-поведенческих методиках терапия БАР, включая также когнитивную терапию на основе осознанности (Mindfulness-based cognitive therapy) и интегративную групповую психотерапию (Integrated group therapy). Полученные результаты позволяют рассматривать КПТ как эффективное дополнение к базовой лекарственной терапии в отношении уменьшения частоты рецидивов, снижения уровня депрессии, тяжести мании, а также повышения и сохранения достаточного уровня психосоциального функционирования. При этом следует отметить, что прослеживается тенденция к лучшим результатам лечения пациентов с БАР I типа [16].

Однако в ряде исследований этого терапевтического направления убедительных положительных

результатов добиться не удалось. Так, В.С. Gomes и соавт. (2011) исследовали эффективность 18 сессий КПТ в сравнении с фармакотерапией за период 12–24 мес. [20]. Несмотря на то что в среднем продолжительность интермиссии была короче в группе, с которой КПТ не проводилась, значимой разницы в длительности интерремиссионного периода, а также в количестве перенесенных за это время аффективных эпизодов с контрольной группой установить не удалось. В свою очередь, Т.Д. Мейер и соавт. (2012) в своей работе провели сравнительный анализ КПТ и поддерживающей психотерапии курсами равной длительности и кратности сессий. При этом оценивалась их эффективность, исходя из качества и продолжительности интермиссии [21]. Установлено, что присоединение КПТ продемонстрировало положительные результаты в отношении предотвращения развития аффективного эпизода (в большей степени — депрессивного типа), однако разница с группой контроля оказалась статистически незначима.

Таким образом, КПТ, являясь единственным направлением, имеющим внушительную доказательную базу и высокую структурированность терапевтического процесса, представляется перспективным инструментом при лечении БАР. Однако в имеющихся научных исследованиях по данной проблеме сохраняется высокая степень разнородности полученных данных, из чего можно заключить, что эффективность проведения адъювантной когнитивно-поведенческой терапии при БАР изучена недостаточно.

Семейно-ориентированная психотерапия

Не менее важной составляющей в структуре нарушений, приводящих к снижению уровня социального функционирования, являются дисфункциональные внутрисемейные взаимоотношения и стигматизация, исходящая от близких и родственников, а также самостигматизация [22, 23].

При изучении вопросов реабилитации пациентов с БАР отдельно следует рассмотреть направление семейно-ориентированной психотерапии, используемой для реабилитации взрослых и детей, страдающих аффективными расстройствами, а также для психотерапии опекающих их лиц. Схема этой терапии состоит из психообразовательной части, тренинга коммуникативных навыков и формирования функциональных копинг-стратегий. В своей работе D.J. Miklowitz и соавт. (2008) сравнили две группы, с одной из которых было проведено 12–15 сессий семейно-ориентированной психотерапии, базирующейся на КПТ и направленной на формирование у родственников пациента навыков совладания с психическим расстройством родственника. Ставилась цель сосредоточить фокус внимания на заботе о себе, снижении уровня стресса, депрессии и тревоги, редукции поведенческих реакций, связанных с риском для здоровья.

Другой группой (в течение 8–12 сессий) осуществлялась образовательная работа в виде демонстрации видеозаписи тематических лекций [24]. По завершении

исследования в обеих группах отмечались значимая редукция выраженности депрессии и изменение патологических поведенческих реакций на адаптивные, тенденция к «принятию» факта психического расстройства родственника. Необходимо подчеркнуть, что несмотря на то что пациенты с БАР не получали прямого психотерапевтического воздействия, положительная динамика в состоянии их родственников, участвовавших в исследовании, находила отражение и в их самочувствии в виде снижения выраженности депрессии и мании. Данные наблюдения показывают, как психообразовательная работа и когнитивная терапия с родственниками пациентов могут оказать терапевтическое влияние на состояние пациентов с БАР даже без их непосредственного участия в терапевтическом процессе.

В свою очередь, исследование М. Reinares и соавт. (2008) продемонстрировало неоднозначные результаты [25]. С основной группой было проведено 12 терапевтических сессий (продолжительностью 90 мин), состоящих из психообразовательной части, направленной на повышение осведомленности родственников пациентов о БАР, а также тренинг навыков совладания. Основным преимуществом данного подхода являлось увеличение периода ремиссии у пациентов, чьи родственники получали психообразование. Однако при более детальном анализе результатов особенностей развившегося впоследствии аффективного эпизода статистически значимой разницы с группой контроля для депрессивных и смешанных эпизодов авторами выявлено не было. Наиболее значимые различия просматривались лишь у пациентов, которые перенесли маниакальные и гипоманиакальные эпизоды. Авторами было высказано предположение, что данный факт обусловлен тем, что маниакальные и гипоманиакальные эпизоды обладают более выраженными поведенческими изменениями и легче распознаются лицами, осуществляющим уход, чем депрессии или смешанные состояния.

В исследовании А. Fiorillo и соавт. (2015) продемонстрированы более показательные результаты, при этом основная группа отличалась более высоким уровнем психосоциального функционирования и более стабильными внутрисемейными взаимоотношениями в сравнении с группой контроля. По завершении практической части работы существенная положительная динамика прослеживалась как в отношении уровня психосоциального функционирования и клинического статуса пациентов, так и в отношении уменьшения уровня напряжения и тревоги у родственников [26]. В этой связи D.J. Miklowitz и соавт. (2016) проанализировали сведения, накопленные за истекшие 30 лет изучения семейно-ориентированной психотерапии при БАР [27]. В восьми рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших взрослых пациентов и подростков с БАР, обнаружили высокую эффективность этого вида терапевтического вмешательства. Период достижения ремиссии и завершения аффективного эпизода

оказался короче, а рецидивы заболевания развивались реже, при этом выраженность мании и депрессии значительно уменьшалась.

Специализированные программы реабилитации

В отличие от медикаментозной терапии БАР, где существуют научно доказанные подходы к лечению, в сфере психосоциальной интервенции было принято немного попыток сформировать универсальный дизайн реабилитационных мероприятий, специфически адаптированный для профилактики дезадаптации при БАР. Одним из первых исследований, где была создана подобная схема, была программа когнитивной реабилитации T. Deckersbach и соавт. (2010) [28]. Основная ее концепция состояла в том, что восстановление когнитивных нарушений влечет за собой повышение психосоциального функционирования в целом. Основную группу составили 18 пациентов с резидуальными субдепрессивными симптомами после основного курса психофармакотерапии. Программа когнитивной реабилитации состояла из 14 сессий, продолжительностью 50 мин и проводилась в течение 4 мес. Терапевтический процесс был разделен на три отдельных модуля. В первом модуле пациентам предлагалось ежедневная оценка и описание настроения, отслеживание негативных автоматических мыслей в когнитивно-поведенческой технике и их дальнейшее переструктурирование во время сессий. Вместе с этим осуществлялась поведенческая активация (включая домашние задания, основанные на техниках «мастерства и удовольствия», структуризации социальных ритмов и т.д.). Отдельное внимание уделялось проработке проблем, связанных с потенциальной угрозой потери работы, если такие риски выявлялись на момент участия в программе. Второй и третий модуль состояли из техник, направленных на разработку навыков самоорганизации, планирования, «тайм-менеджмента» и также включали в себя использование домашних заданий, составление плана ежедневной активности, тренировку постановки реальных целей, тренинги управления вниманием, решения трудностей с инициацией трудовой деятельности. Другая часть программы была посвящена повышению функций памяти и внимания. В результате данного исследования отмечалось повышение общего уровня психосоциального функционирования и уменьшение степени выраженности депрессивной симптоматики. Так, в частности, пациенты демонстрировали статистически значимое и стабильное улучшение в сфере реализации своей профессиональной деятельности и более успешную трудовую реадaptацию.

Первым рандомизированным контролируемым исследованием в данном направлении была работа C. Torrent, C.M. Bonnin и соавт. (2015), в которой анализ эффективности программы функциональной ремедиации проводился в сравнении со стандартным психообразовательным циклом и группой контроля, получавшей только медикаментозную поддерживающую терапию [29].

Оценка исходного уровня функционирования и его изменений до завершения программы осуществлялась с помощью шкалы FAST (Functioning Assessment Short Test). Программа функциональной ремедиации состояла из 21 еженедельной сессии продолжительностью 90 мин. Содержание проводимых интервенций в основном было нацелено на восстановление сфер внимания, памяти и исполнительных функций, с акцентом на процессах повседневной активности. Вмешательство включало в себя психотерапевтическую работу во время сессий в режиме индивидуальных и групповых занятий, а также домашнюю практику в виде ведения записей и выполнения упражнений, характерных для классической когнитивно-поведенческой терапии. По завершении программы в группе пациентов, включенных в специализированную программу, отмечалось более значимая динамика процессов восстановления психосоциального функционирования, чем в группе психообразования, и значительно большее улучшение, нежели у пациентов, не подвергавшихся психосоциальной интервенции. Кроме того, в исследовании тех же авторов было установлено, что сформированные положительные изменения оставались стабильными и через 6 мес. без дальнейшего проведения психосоциальной терапии [30].

В отличие от первых программ «когнитивной ремедиации», функциональная ремедиация направлена на функциональное восстановление, в том числе за счет тренинга нейрокогнитивных навыков, что важно для поддержания ежедневной активности. Предполагается, что такой подход эффективен у пациентов с длительным анамнезом заболевания, умеренными и выраженными нарушениями функционирования.

В пилотном исследовании, проведенном в Нидерландах S. Zyto и соавт. (2016), использовалась относительно короткая программа функциональной ремедиации, состоявшая из комбинации групповых и индивидуальных занятий и включавшая в себя как пациентов с БАР I типа, так и опекающих их лиц [31]. Содержание программы базировалось на стратегиях, которые обычно используются для реабилитации пациентов с органическим поражением головного мозга, а тематически было адаптировано в соответствии с нейропсихологическими проблемами, сопровождающими БАР. В целом же вмешательство было направлено на восстановление мнестических функций, внимания, мышления и способностей к планированию. Задачами исследования являлись обеспечение пациентов информацией о возможных когнитивных проблемах в ходе повседневного функционирования, обучение стратегиям совладания с ними, навыкам, применимым к ежедневным потребностям, исходя из имеющегося дефицита. Работа с родственниками была ориентирована на принятие и осознание особенностей когнитивного статуса пациентов. В результате проведенной работы удалось достичь статистически значимого повышения уровня психосоциального функционирования как на момент непосредственного окончания программы, так и через

три месяца после ее завершения. Более всего отмечалось улучшение в сфере автономности и профессиональной деятельности пациентов.

Однако не все исследования в данном направлении оказались успешны. Так, в ходе рандомизированного контролируемого исследования длительностью 12 нед. К.М. Demant и соавт. (2015) не удалось добиться статистически значимого улучшения когнитивных функций или уровня психосоциального функционирования [32]. По мнению авторов, отрицательный результат мог быть связан с недостаточной продолжительностью программы интервенции, а также с тем, что пациенты, включенные в исследование, находились в состоянии неполной ремиссии и имели те или иные субсиндромальные аффективные нарушения.

В настоящее время продолжается поиск специализированных подходов, которые показали бы свою эффективность в восстановлении когнитивной дисфункции и общего уровня функционирования при БАР. С.В. Ott и соавт. в исследовании, продолжающемся с 2016 г., в цикле сессий ABCR (action-based cognitive remediation) используют ежедневные домашние тренировки в компьютерной программе Harry Neuron Pro, состоящей из 30 уровней сложности упражнений и позволяющей составить индивидуальный план занятий, исходя из первичной оценки степени когнитивной дисфункции [33]. Помимо тренировок в приложении на планшете, программа включает практическую работу во время семинаров в группах с акцентом на работу с метакогнициями, вербальной и зрительной памятью, вниманием и исполнительными функциями.

Таким образом, развитие и обновление подходов к восстановлению функционального статуса пациентов (так называемой функциональной ремиссии), качества жизни, а также разработка новых полиинструментальных программ являются чрезвычайно актуальным направлением научно-практической деятельности в реадaptации пациентов с БАР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ научных данных позволяет сделать вывод, что на сегодняшний день проблема сохранения уровня психосоциального функционирования и качества жизни пациентов с БАР имеет не меньшую актуальность, чем базовая медикаментозная терапия. Причины функциональной дезадаптации достаточно разнообразны: наличие резидуальных симптомов в периоде ремиссии, нарастающий нейрокогнитивный дефицит, социальная стигматизация и самостигматизация, дисфункциональные внутрисемейные отношения, формирование искаженной когнитивной модели и т.д.

Такое многообразие неблагоприятных факторов определяет большое число «мишеней» и «точек приложения» для психосоциальной интервенции. На сегодняшний день проведено значительное число исследований, направленных на поиск наиболее эффективного реабилитационного направления.

Результаты исследований по данной теме остаются довольно противоречивыми, что наделяет вопрос дальнейшей разработки системы психореабилитационных мероприятий при БАР высокой актуальностью. Более того, по справедливому замечанию С.М. Bonnin и соавт. (2019), целями разработки данного направления должны стать не только реабилитация и улучшение показателей психосоциального функционирования пациентов, но и предупреждение развития и нарастания этих нарушений с самых ранних этапов заболевания и, следовательно, сохранение качества жизни, максимально приближенного к преморбидному [34].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES:

1. Samalin L, Reinares M, de Chazeron I, Torrent C, Bonnin CM, Hidalgo-Mazzei D, Murru A, Pacchiarotti I, Geoffroy PA, Bellivier F, Llorca PM, Vieta E. Course of residual symptoms according to the duration of euthymia in remitted bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(1):57–64. doi: [10.1111/acps.12568](https://doi.org/10.1111/acps.12568)
2. Петрова НН, Ашенбреннер ЮВ. Биполярное аффективное расстройство первого типа и психосоциальное функционирование больных. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(1):10–14. Petrova NN, Ashenbrenner YuV. Bipolyarnoe affektivnoe rasstrojstvo pervogo tipa i psixosocialnoe funkcionirovanie bolnyh. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(1):10–14. (In Russ.).
3. Boland EM, Stange JP, Adams AM, LaBelle DR, Ong M, Hamilton JL, Connolly SL, Black CL, Cedeño AB, Alloy LB. Associations between sleep disturbance, cognitive functioning and work disability in Bipolar Disorder. *Psychiatry Res*. 2015;230(2):567–574. doi: [10.1016/j.psychres.2015.09.051](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.051)
4. Harvey AG, Schmidt DA, Scarna A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):50–57. doi: [10.1176/appi.ajp.162.1.50](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.50)
5. Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Nuechterlein KH, Snyder KS, Mintz J. Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(3):225–231. doi: [10.1001/archpsyc.1988.01800270033004](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800270033004)
6. Петров ДС. Роль психообразования лиц с аффективными расстройствами в рамках реабилитационной помощи. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2012;20(1):104–107. doi: [10.17816/PAVLOVJ20121104-107](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20121104-107)
Petrov DS. Rol' psixoobrazovaniya licz s affektivnymi rasstrojstvami v ramkax reabilitacionnoj pomoshhi. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2012;1;103–106. (In Russ.). doi: [10.17816/PAVLOVJ20121104-107](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20121104-107)
7. Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of

- bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210(5):333–341. doi: [10.1192/bjp.bp.116.195321](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.195321)
8. Javadpour A, Hedayati A, Dehbozorgi G, Azizi A. The impact of a simple individual psycho-education program on quality of life, rate of relapse and medication adherence in bipolar disorder patients. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(3):208–213. doi: [10.1016/j.ajp.2012.12.005](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.12.005)
 9. Kallestad H, Wullum E, Scott J, Stiles TC, Morken J. The long-term outcomes of an effectiveness trial of group versus individual psychoeducation for bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2016;202:32–38. doi: [10.1016/j.jad.2016.05.043](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.043)
 10. Colom F, Vieta E. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press. 2006.
 11. Colom F, Reinares M, Pacchiarotti I, Popovic D, Mazarini L, Martínez-Arán A, Torrent C, Rosa A, Palomino-Otiniano R, Franco C, Bonnin CM, Vieta E. Has number of previous episodes any effect on response to group psychoeducation in bipolar patients? A 5-year follow-up post-hoc analysis. *Acta Neuropsychiatr*. 2010;22(2):50–53. doi: [10.1111/j.1601-5215.2010.00450.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2010.00450.x)
 12. Bond K, Anderson IM. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord*. 2015;17(4):349–362. doi: [10.1111/bdi.12287](https://doi.org/10.1111/bdi.12287)
 13. González Isasi A, Echeburúa E, Limiñana JM, González-Pinto A. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy for patients with refractory bipolar disorder: A 5-year controlled clinical trial. *Eur Psychiatry*. 2014;29(3):134–141. doi: [10.1016/j.eurpsy.2012.11.002](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.11.002)
 14. Parikh SV, Hawke LD, Velyvis V, Zaretsky A, Beaulieu S, Patelis-Siotis I, MacQueen G, Young LT, Yatham LN, Cervantes P. Combined treatment: impact of optimal psychotherapy and medication in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17(1):86–96. doi: [10.1111/bdi.12233](https://doi.org/10.1111/bdi.12233)
 15. Bauer MS, McBride L. *Structured Group Psychotherapy for Bipolar Disorder: The Life Goals Program*, 2nd ed. New York: Springer. 2003.
 16. Кожина АМ, Резуненко ОЮ. Современные стратегии в реабилитации пациентов с биполярным аффективным расстройством. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2017;8(1):78–83. Kozhyna AM, Rezunencko OY. Modern strategies in the rehabilitation of patients with bipolar affective disorder *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2017;8(1):78–83. (In Russ.).
 17. Chiang K-J, Tsai J-C, Liu D, Lin C, Chiu H, Chou K. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176849. doi: [10.1371/journal.pone.0176849](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176849)
 18. Costa RT, Cheniaux E, Rangé BP, Versiani M, Nardi AE. Group cognitive behavior therapy for bipolar disorder can improve the quality of life. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(9):862–868. doi: [10.1590/s0100-879x2012007500109](https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500109)
 19. Costa RT, Cheniaux E, Rosaes PA, Carvalho MR, Freire RC, Versiani M, Rangé BP, Nardi AE. The effectiveness of cognitive behavioral group therapy in treating bipolar disorder: a randomized controlled study. *Braz J Psychiatry*. 2011;33(2):144–149. doi: [10.1590/s1516-44462011000200009](https://doi.org/10.1590/s1516-44462011000200009)
 20. Gomes BC, Abreu LN, Brietzke E, Caetano SC, Kleinman A, Nery FG, Lafer B. A randomized controlled trial of cognitive behavioral group therapy for bipolar disorder. *Psychother Psychosom*. 2011;80(3):144–150. doi: [10.1159/000320738](https://doi.org/10.1159/000320738)
 21. Meyer TD, Hautzinger M. Cognitive behaviour therapy and supportive therapy for bipolar disorders: relapse rates for treatment period and 2-year follow-up. *Psychol Med*. 2012;42(7):1429–1439. doi: [10.1017/S0033291711002522](https://doi.org/10.1017/S0033291711002522)
 22. Довженко ТВ, Царенко ДМ, Юдеева ТЮ. Факторы риска и хронификации биполярного аффективного расстройства: биологические и психосоциальные аспекты. *Консультативная психология и психотерапия*. 2019;27(4):81–97. doi: [10.17759/cpp.2019270406](https://doi.org/10.17759/cpp.2019270406)
 23. Довженко ТВ, Царенко ДМ, Юдеева ТЮ. Risk Factors and Chronicity of Bipolar Affective Disorder: Biological and Psychosocial Aspects *Counseling Psychology and Psychotherapy* 2019;27(4):81–97. (In Russ.). doi: [10.17759/cpp.2019270406](https://doi.org/10.17759/cpp.2019270406)
 24. Михеева МГ, Молдованов НА. Осведомленность общественности о биполярном аффективном расстройстве. *Смоленский медицинский альманах*. 2019;4:140–142. Mixeeva MG, Moldovanov NA. Osvedomlennost' obshhestvennosti o bipolar'nom affektivnom rasstrojstve. *Smolenskij medicinskij al'manax* 2019;4:140–142. (In Russ.).
 25. Miklowitz DJ. *Bipolar Disorder: A Family-Focused Treatment Approach*, 2nd ed. New York: Guilford Press, 2008.
 26. Reinares M, Colom F, Sánchez-Moreno J, Torrent C, Martínez-Arán A, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Salamero M, Vieta E. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord*. 2008;10(4):511–519. doi: [10.1111/j.1399-5618.2008.00588.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00588.x)
 27. Fiorillo A, Del Vecchio V, Luciano M, Sampogna G, De Rosa C, Malangone C, Volpe U, Bardicchia F, Ciampini G, Crocamo C, Iapichino S, Lampis D, Moroni A, Orlandi E, Piselli M, Pompili E, Veltro F, Carrà G, Maj M. Efficacy of psychoeducational family intervention for bipolar I disorder: A controlled, multicentric, real-world study. *J Affect Disord*. 2015;172:291–299. doi: [10.1016/j.jad.2014.10.021](https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.021)
 28. Miklowitz DJ, Chung B. *Family-Focused Therapy for Bipolar Disorder: Reflections on 30 Years of Research*.

Fam Process. 2016;55(3):483–499. doi: [10.1111/famp.12237](https://doi.org/10.1111/famp.12237)

28. Deckersbach T, Nierenberg AA, Kessler R, Lund HG, Ametrano RM, Sachs G, Rauch SL, Dougherty D. RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(5):298–307. doi: [10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x)
29. Torrent C, Bonnin Cdel M, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, Crespo JM, Ibáñez Á, García-Portilla MP, Tabarés-Seisdedos R, Arango C, Colom F, Solé B, Pacchiarotti I, Rosa AR, Ayuso-Mateos JL, Anaya C, Fernández P, Landín-Romero R, Alonso-Lana S, Ortiz-Gil J, Segura B, Barbeito S, Vega P, Fernández M, Ugarte A, Subirà M, Cerrillo E, Custal N, Menchón JM, Saiz-Ruiz J, Rodao JM, Isella S, Alegría A, Al-Halabi S, Bobes J, Galván G, Saiz PA, Balanzá-Martínez V, Selva G, Fuentes-Durá I, Correa P, Mayoral M, Chiclana G, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Salamero M, Vieta E. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry.* 2013;170(8):852–859. doi: [10.1176/appi.ajp.2012.12070971](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070971)
30. Bonnin CM, Torrent C, Arango C, Amann BL, Solé B, González-Pinto A, Crespo JM, Tabarés-Seisdedos R, Reinares M, Ayuso-Mateos JL, García-Portilla MP, Ibáñez Á, Salamero M, Vieta E, Martínez-Arán A; CIBERSAM Functional Remediation Group. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry.* 2016;208(1):87–93. doi: [10.1192/bjp.bp.114.162123](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.162123)
31. Zyto S, Jabben N, Schulte PF, Regeer BJ, Kupka RW. A pilot study of a combined group and individual functional remediation program for patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2016;194:9–15. doi: [10.1016/j.jad.2016.01.029](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.029)
32. Demant KM, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Effects of Short-Term Cognitive Remediation on Cognitive Dysfunction in Partially or Fully Remitted Individuals with Bipolar Disorder: Results of a Randomised Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127955. doi: [10.1371/journal.pone.0127955](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127955)
33. Ott CV, Vinberg M, Bowie CR, Christensen EM, Knudsen GM, Kessing LV, Miskowiak KW. Effect of action-based cognitive remediation on cognition and neural activity in bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):487. doi: [10.1186/s13063-018-2860-8](https://doi.org/10.1186/s13063-018-2860-8)
34. Bonnin CDM, Reinares M, Martínez-Arán A, Jiménez E, Sánchez-Moreno J, Solé B, Montejo L, Vieta E. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients with Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(8):467–477. doi: [10.1093/ijnp/pyz018](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz018)

Сведения об авторах

Юлия Игоревна Тархова, врач-психиатр, психотерапевт, ООО «Лакта Клиника», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1954-3796>

julia.tarhova1993@gmail.com

Владислав Казимирович Шамрей, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>

Shamreyv.k@yandex.ru

Евгений Сергеевич Курасов, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделением неврозов, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3616-6574>

doc4678@mail.ru

Андрей Павлович Отмахов, главный врач, СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1082-2388>

otmakhov@kashenko-spb.ru

Алексей Сергеевич Калимов, психолог, аспирант, факультет психологии, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5490-4898>

aleximow@gmail.com

Серафима Георгиевна Быкова, медицинский психолог, СПб ГБУЗ «Психоневрологический диспансер № 9 Невского района», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4073-9101>

pklinica@yandex.ru

Information about the authors

Julia I. Tarkhova, Psychiatrist, Psychotherapist, "Lahta Clinic", Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1954-3796>

julia.tarhova1993@gmail.com

Vladislav K. Shamrey, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, Department of Psychiatry, "S.M. Kirov Military Medical Academy", Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>

Shamreyv.k@yandex.ru

Evgeniy S. Kurasov, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neuroses, "S.M. Kirov Military Medical Academy", Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3616-6574>

doc4678@mail.ru

Andrey P. Otmakhov, Chief Doctor, St. Petersburg State Healthcare Institution "Psychiatric Hospital of St. Nicholas", Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1082-2388>

otmakhov@kashenko-spb.ru

Alexey S. Kalimov, Psychologist, Postgraduate Student, Faculty of Psychology, St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5490-4898>

aleximow@gmail.com

Serafima G. Bykova, Medical Psychologist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Psychoneurological Dispensary #9", Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4073-9101>

pklinica@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 15.03.2022
Received 15.03.2022

Дата рецензии 03.05.2022
Revised 03.05.2022

Дата принятия 24.05.2022
Accepted for publication 24.05.2022

©Олейчик И.В. и др., 2022

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.895

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-134-142>

Особенности клинического применения нового атипичного антипсихотика третьего поколения брекспипразола: опыт и перспективы

Игорь Валентинович Олейчик, Татьяна Игоревна Шишковская, Петр Александрович Баранов, Ирина Юрьевна Никифорова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Игорь Валентинович Олейчик, i.oleichik@mail.ru

Резюме

Обоснование: индивидуализированный подбор препаратов с оптимальным профилем эффективности и переносимости — основная задача современной психофармакотерапии. Знание особенностей отдельных препаратов позволяет учесть потребности каждого конкретного пациента. **Цель обзора** — обобщить информацию по применению нового атипичного антипсихотика третьего поколения брекспипразола в лечении различных психических расстройств. **Материал и метод:** по ключевым словам «брекспипразол», «психозы», «лечение» проведен поиск научных публикаций по базам данных PubMed и PsychInfo за последние 10 лет. **Заключение:** в обзоре обсуждаются характеристики атипичного антипсихотика брекспипразола. Предполагается, что этот препарат напоминает по своим клиническим свойствам антипсихотики третьего поколения арипипразол и карипразин, но при этом лишен их недостатков. Существует обширный опыт использования брекспипразола при шизофрении и рекуррентном депрессивном расстройстве. Также сообщается об отдельных пилотных исследованиях и клинических случаях, в которых брекспипразол применялся при других заболеваниях: болезни Альцгеймера, посттравматическом стрессовом расстройстве, пограничном расстройстве личности, биполярном аффективном расстройстве. По данным публикаций можно сделать вывод, что препарат эффективен как при купировании острых психотических состояний при шизофрении, так и в качестве поддерживающей терапии; с успехом используется в целях аугментации при лечении рекуррентного депрессивного расстройства и перспективен в плане применения в других областях психиатрии. При использовании брекспипразола регистрировалась минимальная выраженность экстрапирамидных и метаболических расстройств, а также симптомов гиперстимуляции, что характеризует благоприятный профиль безопасности препарата.

Ключевые слова: брекспипразол, психофармакотерапия, шизофрения, рекуррентное депрессивное расстройство

Для цитирования: Олейчик И.В., Шишковская Т.И., Баранов П.А., Никифорова И.Ю. Особенности клинического применения нового атипичного антипсихотика третьего поколения брекспипразола: опыт и перспективы. *Психиатрия*. 2022;20(3):134–142. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-134-142>

REVIEW

UDC 616.895

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-134-142>

Features of Clinical Use of Brexpiprazole, the New Atypical Antipsychotic of the Third Generation: Experience and Perspectives

Igor V. Oleichik, Tatiana I. Shishkovskaya, Pyotr A. Baranov, Irina Yu. Nikiforova

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Igor V. Oleichik, i.oleichik@mail.ru

Summary

Background: personalized approach considering the effectiveness and safety of the medication is the main goal of contemporary psychopharmacotherapy. Knowing special characteristics of any given drug allows a practitioner to choose the tactic meeting needs of the particular patient. **The aim** of this narrative review was to summarize the data about use Brexpiprazole of in pharmacotherapy of different mental disorders. **Method:** using the keywords "brexpiprazole", "psychoses", "treatment" we performed a scientific publications search in PubMed and PsychInfo databases over the last 10 years. **Results:** brexpiprazole is supposed to resemble such third generation antipsychotics as aripiprazole and cariprazine, lacking their drawbacks. There is a history of using brexpiprazole in schizophrenia and unipolar depression. Pilot studies and clinical cases were presented on the possible perspectives in use of brexpiprazole, such as Alzheimer disease, posttraumatic stress disorder, borderline personality disorder and bipolar affective disorder. On the basis of the reviewed data we conclude that brexpiprazole is effective for cupping and maintenance treatment of schizophrenia, for augmentation in recurrent depressive disorder and is also perspective in

other fields of psychiatry. Brexpiprazole has a favorable safety profile with low incidence of metabolic, extrapyramidal and hyperstimulation symptoms.

Keywords: brexpiprazole, psychopharmacotherapy, schizophrenia, recurrent depressive disorder

For citation: Oleichik I.V., Shishkovskaya T.I., Baranov P.A., Nikiforova I.Yu. Features of the Clinical Use of Brexpiprazole, the New Atypical Antipsychotic of the Third Generation: Experience and Perspectives. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):134–142. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-134-142>

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику атипичных антипсихотиков, использование которых в гораздо меньшей степени вызывает развитие экстрапирамидных симптомов и вторичной негативной симптоматики по сравнению с традиционными нейролептиками, с энтузиазмом встречено врачебным сообществом, так как профиль переносимости у атипичных антипсихотиков значительно лучше, чем у препаратов предыдущего поколения, а эффективность клинического действия является сопоставимой.

Однако, по мере накопления опыта применения данной группы препаратов, выяснилось, что это не совсем так. Несмотря на меньшую частоту и интенсивность экстрапирамидных симптомов, возникающих на фоне применения атипичных антипсихотиков, они вызывают выраженные метаболические нарушения, которые значительно сокращают продолжительность жизни пациентов за счет последующего развития эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, использование ряда атипичных антипсихотиков, которые не обладают сколь-либо выраженным седативным эффектом или имеют отчетливое стимулирующее действие, повышает риск обострения психоза и возникновения аутоагрессивных тенденций. В связи с этим в последние годы активно ведется поиск новых антипсихотических препаратов, которые были бы лишены перечисленных выше недостатков. Одно из направлений поиска — выявление принципиально новых рецепторных мишеней (луматеперон [1], ксаномелин [2] и проч.), а другое — попытки усовершенствовать уже существующие препараты с изученным механизмом действия.

Пример последнего подхода — создание антипсихотических препаратов третьего поколения (арипипразола, брекспипразола и карипразина), которые, в отличие от предыдущих поколений антипсихотиков, обладают парциальным агонизмом к D2- и D3-рецепторам, что обеспечивает ряд уникальных свойств (возможность влияния как на позитивную, так и на негативную симптоматику, коррекции когнитивных и депрессивных симптомов, благоприятный профиль переносимости и безопасности).

Цель обзора — проанализировать научные публикации о применении в клинической практике новейшего антипсихотика третьего поколения брекспипразола.

Создание данного препарата во многом связано с попыткой видоизменения молекулы арипипразола с целью минимизировать или исключить главные побочные эффекты последнего: акатизию, агитацию и тревогу (так называемый «синдром трех А»),

существенно ограничивавшие применение данного препарата. Брекспипразол является парциальным агонистом дофаминовых D2- и серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов, а также антагонистом 5-HT_{2A}- и ряда норадреналиновых рецепторов [3, 4]. Подобный рецепторный профиль предполагает снижение вероятности развития вторичной негативной симптоматики, а также уменьшение выраженности когнитивной дисфункции [5, 6].

Настоящее сообщение, в отличие от ранее опубликованного обзора А.Б. Шмуклера [7], содержит данные не только об эффективности и безопасности применения препарата при терапии шизофрении, но и результаты его использования по иным показаниям, которые могут считаться весьма перспективными.

Применение брекспипразола при шизофрении

Брекспипразол зарегистрирован в РФ 23.03.2021 г. Шизофрения является в настоящее время единственным показанием для применения брекспипразола в РФ. В научных публикациях имеются данные об использовании препарата на различных этапах течения эндогенного процесса.

Данные о возможности купирования острых психотических состояний с помощью монотерапии брекспипразолом противоречивы. А. Antoun Reyad и соавт. [8] по результатам метаанализа делают вывод об эффективности брекспипразола при подобных состояниях. Однако на представленных авторами графиках видно, что во многих исследованиях различия с плацебо нельзя признать значимыми на основании доверительных интервалов. В большей степени это касается подшкалы негативных симптомов шкалы позитивных и негативных симптомов шизофрении (PANSS), в меньшей — подшкалы позитивных симптомов и общего балла PANSS. В исследовании LIGHTHOUSE [9] различия в динамике состояния по шкале PANSS между группой плацебо-контроля и пациентами, принимавшими брекспипразол, выявлялись лишь на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$). В то же время данные исследования VECTOR [10] свидетельствуют о клинической эффективности препарата в дозах 2–4 мг в сутки уже в течение первых двух недель терапии по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с обострением шизофрении, при этом улучшение касалось как позитивной, так и негативной симптоматики по шкале PANSS. В другой работе, посвященной терапии обострения шизофрении [11], было достоверно установлено, что брекспипразол превосходит плацебо в отношении купирования возбуждения и враждебности [11].

В работе L. Citrome и соавт. [11] брекспипразол продемонстрировал более высокую эффективность

при лечении пациентов с обострением шизофрении (22,9 против 19,3 балла редукции общего балла по PANSS) по сравнению с арипипразолом, хотя разница и не достигает степени достоверности, вероятно, в силу небольшого числа больных.

В то же время брекспипразол представляет большой интерес при проведении поддерживающей терапии шизофрении. Весьма благоприятный профиль побочных эффектов препарата объясняет повышение стойкой приверженности пациентов лечению [12, 13]. Показано, что у многих пациентов, находящихся на длительной поддерживающей терапии брекспипразолом, наблюдается функциональное восстановление (recovery) и улучшение качества жизни [14]. Особую значимость представляют данные долгосрочных исследований W.W. Fleischacker и соавт. [15], в ходе которых получены впечатляющие результаты: количество рецидивов за год на терапии брекспипразолом составило всего 13%, уступая лишь данным по долгосрочной противорецидивной терапии пролонгированной формой арипипразола (Abilify Maintena).

Исследовалась возможность применения брекспипразола в амбулаторных условиях на начальных этапах заболевания (длительностью менее пяти лет). Речь шла о пациентах, состояние которых было относительно стабильным на фоне проводимой антипсихотической терапии, но при назначении брекспипразола в состоянии больных наблюдалась дальнейшая положительная динамика [16]. В исследовании N. Meade и соавт. [17] в отдельную группу были выделены пациенты, страдающие шизофренией со значительной выраженностью симптоматики (более 95 баллов по шкале PANSS). Представляется важным тот факт, что в этой группе показатели эффективности терапии были несколько выше, чем в группе пациентов с менее выраженной симптоматикой. Кроме того, приведен клинический случай, когда отчетливый положительный ответ на терапию брекспипразолом наблюдался у пациента с резистентной шизофренией, которому ранее безуспешно проводилось лечение клозапином [18].

В статье S.R. Marder и соавт. [19] подробно рассматривается эффективность брекспипразола в отношении отдельных групп симптомов шизофрении, выделенных на основании факторов Мардера: негативные, позитивные, когнитивные симптомы, дезорганизация мышления, возбуждение/агрессия и тревога/депрессия. Показатели эффекта были умеренными, но при лечении острого психотического состояния через 6 нед. после начала терапии брекспипразол превзошел плацебо по всем показателям. Для тех пациентов, состояние которых оценивалось в течение 52 нед. лечения, брекспипразол показал средний уровень эффективности в отношении позитивных симптомов, возбуждения/агрессии и дезорганизации мышления. Для остальных групп симптомов эффект был выражен в меньшей степени, но превосходил плацебо вплоть до окончания срока наблюдения (58 нед.). В ряду атипичных антипсихотиков подобный мультимодальный характер

эффекта показан на данный момент только для брекспипразола (по другим препаратам таких данных нет).

Считается целесообразным дальнейшее исследование специфических эффектов брекспипразола, в частности его прогнозируемого прокогнитивного действия [20]. Помимо этого, на основании данных функциональной магнитно-резонансной томографии предполагается эффективность препарата в отношении нарушений импульсного контроля (согласно дефиниции МКБ-11) в рамках шизофрении [21].

Применение брекспипразола при депрессии

Выраженный антагонизм брекспипразола к 5HT_{2A}-рецепторам потенциально определяет антидепрессивное действие препарата (в США препарат зарегистрирован для лечения большого депрессивного расстройства) [7]. В РФ брекспипразол пока не зарегистрирован в качестве средства для лечения или аугментации терапии при депрессии. В нескольких метаанализах зарубежных исследователей препарат перечислен в ряду других антипсихотических средств, которые показали свою эффективность в рамках аугментационной стратегии терапии депрессий [22–25]. В данных исследованиях речь идет в основном о рекуррентном депрессивном расстройстве и первом депрессивном эпизоде. В отношении применения брекспипразола при депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства имеется только одна публикация результатов пилотного исследования [26].

В работе C. Weiss и соавт. [27] у пациентов, страдающих депрессией, с помощью полуструктурированного интервью оценивали субъективный уровень тревоги и раздражительности, а также эмоционального и физического состояния, социального и когнитивного функционирования. Значительная часть обследованных пациентов сообщала о положительной динамике психического состояния при присоединении брекспипразола к лечению. В исследовании J.C. Nelson и соавт. [28] объективная оценка симптомов депрессии осуществлялась с использованием шкалы оценки депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, MADRS). Во внимание принимался как общий балл, так и оценки по шести основным симптомам («наблюдаемая печаль», «высказываемая печаль», «внутреннее напряжение», «заторможенность/апатия», «неспособность чувствовать», «пессимистические мысли»). Показано, что пациенты, получавшие брекспипразол в дополнение к терапии антидепрессантами, продемонстрировали значительное улучшение показателей всех вышеперечисленных симптомов, а также нескольких дополнительных («суицидальные мысли» и «снижение аппетита»).

В работе M.E. Thase и соавт. [29] прицельно изучалась эффективность брекспипразола у пациентов с тревожным типом депрессии: оценивались баллы по шкале MADRS у пациентов с проявлениями «тревожного дистресса» по DSM-5 и у больных, страдающих тревожной депрессией (по результатам оценки по шкале Гамильтона — 7 или более баллов по фактору

соматизации). Показано, что пациентам с тревожной депрессией брекспипразол помогает в большей степени, чем больным с другими вариантами депрессивного аффекта. Исследование М. Fava и соавт. [30] продемонстрировало, что обсуждаемый препарат может быть эффективен при дисфорических депрессиях (в эту группу пациенты отнесены на основании самоопросника, который включает оценку субъективно ощущаемой раздражительности), но для этого необходимы несколько большие дозы, чем при лечении депрессий без подобных проявлений. Еще одна работа посвящена изучению влияния брекспипразола на объективные (по данным полисомнографии) и субъективные (на основании самоопросника) аспекты нарушений сна при депрессии; по обоим параметрам была показана положительная динамика [31].

Отдельно следует сказать об исследовании, касающемся применения брекспипразола в комплексной терапии большого депрессивного расстройства у пожилых пациентов: при хорошей переносимости препарат был достаточно эффективен, в том числе в рамках долгосрочного лечения [32].

Важный аспект изучения свойств брекспипразола представляет оценка результатов его назначения пациентам, у которых наблюдалась недостаточная эффективность терапии антидепрессантами. Речь идет о случаях, когда несмотря на проводимое лечение сохранялось 50 и более процентов симптомов депрессии от изначального уровня [33], а присоединение брекспипразола позволяло улучшить результаты терапии. В одном из обзоров литературы показано, что при применении брекспипразола улучшается состояние пациентов, которые прошли уже несколько безуспешных курсов лечения антидепрессантами [34]. Авторами сделан вывод о том, что препарат может выступать в качестве средства для лечения депрессивных расстройств, которые соответствуют критериям резистентных к терапии.

Другие перспективные направления для применения брекспипразола

Для многих препаратов из группы атипичных антипсихотиков доказана возможность применения при самых разных нозологических формах психических нарушений, в связи с чем ставится вопрос о том, что само название «антипсихотик» в применении к данным лекарственным средствам представляется не вполне адекватным. Это справедливо и в отношении брекспипразола: потенциал этого препарата предстоит исследовать подробнее.

Исходя из характеристик рецепторного профиля препарата, уже сейчас признается, что брекспипразол может считаться перспективным в плане возможного использования по самым разным показаниям, помимо уже зарегистрированных [35]. В частности, обсуждается возможность применения брекспипразола при психозах и состоянии возбуждения, возникающих при болезни Альцгеймера. В этих случаях необходимы лекарственные средства, которые не обладают

нежелательными побочными эффектами, не повышают риск развития сердечно-сосудистых нарушений и связанной с ними смерти [36, 37]. Эффективность препарата в этой сфере демонстрируется в отдельных клинических наблюдениях [38]. Интересна также возможность использования брекспипразола при психозах, наблюдающихся при болезни Паркинсона, как препарата, который не усугубляет экстрапирамидную симптоматику — положительный опыт его назначения в подобном случае также описан в публикации [39].

Проводилось также исследование, посвященное возможности применения брекспипразола при мании в рамках биполярного аффективного расстройства, но значимых различий с плацебо обнаружено не было [40]. Однако авторы отмечают, что в их выборке препарат был наиболее эффективным в группе пациентов с большей тяжестью симптоматики и низкой критикой, поэтому делается вывод о целесообразности дальнейших подобных исследований именно в данной группе пациентов.

Брекспипразол упоминается в статье о возможных подходах к лечению синдрома хронической усталости в постковидном периоде [41].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании результатов применения брекспипразола в лечении пограничного расстройства личности убедительной эффективности препарата у этой категории пациентов продемонстрировано не было [42].

В проанализированных публикациях имеются описания казуистики успешного применения брекспипразола при синдроме отмены каннабиноидов [43] и при болезни Гентингтона [44], а также приведены два случая применения препарата в комплексной терапии терапевтически резистентного ПТСР у жертв домашнего насилия [45].

Безопасность и переносимость брекспипразола

При применении брекспипразола были исследованы практически все побочные эффекты, которые часто встречаются при приеме антипсихотиков и выраженность которых во многом определяет приверженность терапии [46].

Акатизия при приеме брекспипразола встречается значительно реже по сравнению с другими атипичными антипсихотиками. Более низкая частота развития акатизии характерна только для илоперидона и пролонгированных форм арипипразола и палиперидона [47, 48]. При этом следует отметить, что, по данным L. Citrome и соавт. [11], акатизия наблюдается на терапии брекспипразолом в два раза реже, чем при лечении арипипразолом (у 9,4% больных против 19,3% соответственно).

Аритмогенный потенциал. В исследовании H. Okayasu и соавт., посвященном влиянию атипичных антипсихотиков, включая брекспипразол, на изменения параметров электрокардиограммы [49], показано, что у брекспипразола есть дозозависимый эффект на скорректированный интервал QT, что теоретически связано с риском жизнеугрожающих

аритмий. Тем не менее, ссылаясь на руководство Модсли по психофармакологии, авторы сообщают, что клинических данных на этот счет нет, и в отношении внезапной сердечной смерти брекспипразол может считаться безопасным.

Метаболические изменения. В нескольких сравнительных исследованиях [50, 51] показано, что при применении брекспипразола отмечается небольшая в абсолютных цифрах, но статистически значимая прибавка в весе. Относительно более благоприятным профилем в этом отношении обладают луразидон и зипразидон, при этом все данные препараты можно считать лекарствами с незначительным метаболическим побочным действием.

Уровень пролактина. Изучение изменения уровня пролактина в период приема брекспипразола в различных дозах показало низкую вероятность развития гиперпролактинемии как при краткосрочной, так и при долговременной терапии [52, 53]. Более того, в тех исследованиях, где авторы наблюдали за пациентами, переведенными на прием брекспипразола после лечения другими атипичными антипсихотиками, обнаружено, что уровень пролактина при этом снижается [54].

Проведено несколько исследований, посвященных безопасности и переносимости терапии брекспипразолом при различных заболеваниях, таких как рекуррентное депрессивное расстройство [33, 55–57] и шизофрения [58, 59].

Безопасность и переносимость терапии брекспипразолом депрессивного расстройства

Обобщая приведенные авторами данные [33, 56, 57], можно сказать, что при терапии большого депрессивного расстройства из побочных явлений наиболее часто встречается акатизия (от 6 до 17% пациентов в разных исследованиях) и неусидчивость (16% пациентов). Нежелательные эффекты, связанные со стимулирующим влиянием препарата, такие как бессонница и акатизия, наблюдаются немногим чаще, чем противоположные им сонливость и утомляемость [56]. Выраженность побочных действий оценивается как низкая или умеренная. Прибавка веса была в среднем небольшой (2–4 кг) и, вероятно, может быть связана с некоторым улучшением аппетита на фоне терапии [28]. Препарат не вызывает усиления суицидальных тенденций: в группе принимавших брекспипразол таких случаев было меньше, чем в группе плацебо [33]. Значимых различий в соматическом статусе, в том числе в данных биохимического анализа крови (включая уровень глюкозы, холестерина, триглицеридов и пролактина), между пациентами, принимавшими в дополнение к антидепрессантам брекспипразол или плацебо, обнаружено не было [55]. За весь период исследования только в двух случаях пациенты, принимавшие брекспипразол, сообщали о сексуальной дисфункции; в большинстве же наблюдений больные, скорее, сообщали об улучшении качества супружеских отношений на фоне разрешения депрессии [33].

Безопасность и переносимость терапии шизофрении брекспипразолом

По данным обзора J.M. Kane и соавт. [58], при лечении шизофрении с кратковременным назначением брекспипразола не было обнаружено побочных эффектов, которые встречались бы с частотой более 5% и могли считаться значимыми. Что касается более длительных периодов лечения, то наиболее частыми нежелательными явлениями были усиление выраженности позитивных симптомов шизофрении (до 11%), бессонница (8%) и акатизия (5,2%). Данные показатели могут быть расценены как весьма умеренные в сравнении с другими антипсихотиками третьего поколения. Кроме того, у небольшого количества пациентов отмечались головная боль и набор веса (до 2 кг). Акатизия регистрировалась лишь у 5,8% пациентов при краткосрочном наблюдении и у 4,6% — при длительном лечении.

В то же время в уже упоминавшемся 6-недельном исследовании VECTOR [10] частота возникновения как симптомов гиперстимуляции, так и седативного эффекта была равна таковой в группе плацебо. В работе A. Malla и соавт. [16] после 16-недельной терапии больных с первым эпизодом шизофрении лишь 6,1% пациентов выбыли из исследования вследствие возникновения нежелательных явлений (преобладали бессонница, седация, сонливость, тошнота), однако выраженность расстройств в большинстве случаев была легкой или умеренной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, брекспипразол представляется перспективным во многих отношениях препаратом: он обнаруживает хорошую эффективность как при купировании, так и при поддерживающей терапии шизофрении, а также в лечении рекуррентного депрессивного расстройства. В соответствии с вышесказанным можно предполагать особую роль препарата в лечении депрессивных состояний при шизофрении (очевидно, что необходимы исследования в данном направлении). Важным отличием обсуждаемого лекарственного средства от других антипсихотиков третьего поколения является относительная редкость и умеренная выраженность симптомов гиперстимуляции (так называемого «синдрома трех А») и в целом благоприятный профиль побочных эффектов, что повышает приверженность пациентов лечению и может сделать препарат одним из ведущих в современной психофармакотерапии эндогенных психических расстройств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Greenwood J, Acharya RB, Marcellus V, Rey JA. Lumateperone: A Novel Antipsychotic for Schizophrenia. *Ann Pharmacother.* 2021;55(1):98–104. doi: [10.1177/1060028020936597](https://doi.org/10.1177/1060028020936597)
2. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor

- Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2021;384(8):717–726. doi: [10.1056/NEJMoa2017015](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017015)
3. Ekinci A, Ekinci O. Brexpiprazole: A Partial Dopamine Agonist for the Treatment of Schizophrenia. *Rev Recent Clin Trials.* 2018;13(1):37–44. doi: [10.2174/1574887112666170821114831](https://doi.org/10.2174/1574887112666170821114831)
 4. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, Yamashita H, Ito N, McQuade RD, Mørk A, Pehrson AL, Hentzer M, Nielsen V, Bundgaard C, Arnt J, Stensbøl TB, Kikuchi T. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;350(3):589–604. doi: [10.1124/jpet.114.213793](https://doi.org/10.1124/jpet.114.213793) Epub 2014 Jun 19. PMID: 24947465.
 5. Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M, Sumiyoshi C, Jayathilake K, Meltzer HY. Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry.* 2001;158(10):1722–1725. doi: [10.1176/appi.ajp.158.10.1722](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1722) PMID: 11579010.
 6. Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, Nohara S, Kurachi M, Uehara T, Sumiyoshi S, Sumiyoshi C, Meltzer HY. The effect of tandospirone, a serotonin(1A) agonist, on memory function in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;49(10):861–868. doi: [10.1016/s0006-3223\(00\)01025-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01025-8) PMID: 11343682.
 7. Шмуклер АБ. Парциальный агонист дофаминовых рецепторов брекспипразол — возможности терапии пациентов с шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2020;30(3):49–54. Shmukler AB. Parcialnyj agonist dofaminovyh receptorov brekspiprazol — vozmozhnosti terapii pacientov s shizofreniej. *Social and Clinical Psychiatry.* 2020;30(3):49–54. (In Russ.).
 8. Antoun Reyad A, Girgis E, Mishriky R. Efficacy and safety of brexpiprazole in acute management of psychiatric disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020;35(3):119–128. doi: [10.1097/YIC.0000000000000308](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000308)
 9. Marder SR, Eriksson H, Zhao Y, Hobart M. Post hoc analysis of a randomised, placebo-controlled, active-reference 6-week study of brexpiprazole in acute schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.* 2020;32(3):153–158. doi: [10.1017/neu.2020.8](https://doi.org/10.1017/neu.2020.8)
 10. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH, Sanchez R, Eriksson H. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2015;172(9):870–880. doi: [10.1176/appi.ajp.2015.14101275](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101275) Epub 2015 Apr 16. PMID: 25882325.
 11. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31(4):192–201. doi: [10.1097/YIC.0000000000000123](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000123)
 12. Ward K, Citrome L. Brexpiprazole for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:247–257. doi: [10.2147/NDT.S169369](https://doi.org/10.2147/NDT.S169369)
 13. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: A 52-week, open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(6):445–453. doi: [10.1111/pcn.12654](https://doi.org/10.1111/pcn.12654)
 14. Correll CU, He Y, Therrien F, MacKenzie E, Meehan SR, Weiss C, Hefting N, Hobart M. Effects of Brexpiprazole on Functioning in Patients With Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Short- and Long-Term Studies. *J Clin Psychiatry.* 2022;83(2):20m13793. doi: [10.4088/JCP.20m13793](https://doi.org/10.4088/JCP.20m13793) PMID: 35235720.
 15. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD, Carson WH, Sanchez R, Nyilas M, Weiller E. Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(1):11–21. doi: [10.1093/ijnp/pyw076](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw076) PMID: 27566723; PMCID: PMC5412583.
 16. Malla A, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole in adult outpatients with early-episode schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31(6):307–314. doi: [10.1097/YIC.0000000000000140](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000140)
 17. Meade N, Shi L, Meehan SR, Weiss C, Ismail Z. Efficacy and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia presenting with severe symptoms: Post-hoc analysis of short- and long-term studies. *J Psychopharmacol.* 2020;34(8):829–838. doi: [10.1177/0269881120936485](https://doi.org/10.1177/0269881120936485)
 18. Orsolini L, Bellagamba S, Salvi V, Volpe U. A case report of clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy. *Asian J Psychiatry.* 2022;72:103–121. doi: [10.1016/j.ajp.2022.103121](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103121)
 19. Marder SR, Meehan SR, Weiss C, Chen D, Hobart M, Hefting N. Effects of Brexpiprazole Across Symptom Domains in Patients With Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Short- and Long-Term Studies. *Schizophr Bull Open.* 2021;2(1). doi: [10.1093/schizbullopen/sgab014](https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgab014)
 20. Torrisi SA, Laudani S, Contarini G, De Luca A, Gera-ci F, Managò F, Papaleo F, Salomone S, Drago F, Leggio GM. Dopamine, Cognitive Impairments and Second-Generation Antipsychotics: From Mechanistic Advances to More Personalized Treatments. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(11):365. doi: [10.3390/ph13110365](https://doi.org/10.3390/ph13110365) PMID: 33167370; PMCID: PMC7694365.
 21. van Erp TG, Baker RA, Cox K, Okame T, Kojima Y, Eramo A, Potkin SG. Effect of brexpiprazole on control of impulsivity in schizophrenia: A randomized functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry*

- Res Neuroimaging*. 2020;301:111085. doi: [10.1016/j.pscychresns.2020.111085](https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2020.111085) Epub 2020 May 5. PMID: 32450497.
22. Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety/tolerability of antipsychotics in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. Published online May 5, 2022:1–19. doi: [10.1017/S0033291722000745](https://doi.org/10.1017/S0033291722000745)
 23. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, Veldic M, Seshadri A, Biernacka JM, Frye MA, Wang Z, Singh B. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:385–400. doi: [10.1016/j.jad.2021.12.134](https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.134) Epub 2022 Jan 2. PMID: 34986373; PMCID: PMC9328668.
 24. Mishra A, Sarangi SC, Maiti R, Sood M, Reeta K. Efficacy and Safety of Adjunctive Serotonin-Dopamine Activity Modulators in Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Pharmacol*. 2022;62(6):721–732. doi: [10.1002/jcph.2022](https://doi.org/10.1002/jcph.2022)
 25. Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J, Tondo L, Baldessarini RJ. Efficacy and Tolerability of Combination Treatments for Major Depression: Antidepressants plus Second-Generation Antipsychotics vs. Esketamine vs. Lithium. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):890–900. doi: [10.1177/02698811211013579](https://doi.org/10.1177/02698811211013579)
 26. Brown ES, Khaleghi N, Van Enkevort E, Ivleva E, Nakamura A, Holmes T, Mason BL, Escalante C. A pilot study of brexpiprazole for bipolar depression. *J Affect Disord*. 2019;249:315–318. doi: [10.1016/j.jad.2019.02.056](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.056) Epub 2019 Feb 19. PMID: 30802696.
 27. Weiss C, Meehan SR, Brown TM, Gupta C, Mørup MF, Thase ME, McIntyre RS, Ismail Z. Effects of adjunctive brexpiprazole on calmness and life engagement in major depressive disorder: post hoc analysis of patient-reported outcomes from clinical trial exit interviews. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):128. doi: [10.1186/s41687-021-00380-4](https://doi.org/10.1186/s41687-021-00380-4) PMID: 34894307; PMCID: PMC8665966.
 28. Nelson JC, Weiller E, Zhang P, Weiss C, Hobart M. Efficacy of adjunctive brexpiprazole on the core symptoms of major depressive disorder: A post hoc analysis of two pooled clinical studies. *J Affect Disord*. 2018;227:103–108. doi: [10.1016/j.jad.2017.09.054](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.054)
 29. Thase ME, Weiller E, Zhang P, Weiss C, McIntyre RS. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and anxiety symptoms: post hoc analyses of three placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;15:37–45. doi: [10.2147/NDT.S185815](https://doi.org/10.2147/NDT.S185815)
 30. Fava M, Weiller E, Zhang P, Weiss C. Efficacy of Brexpiprazole as Adjunctive Treatment in Major Depressive Disorder With Irritability. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(2):276–278. doi: [10.1097/JCP.0000000000000678](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000678)
 31. Krystal AD, Mittoux A, Meisels P, Baker RA. Effects of Adjunctive Brexpiprazole on Sleep Disturbances in Patients With Major Depressive Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016;18(5). doi: [10.4088/PCC.15m01914](https://doi.org/10.4088/PCC.15m01914)
 32. Lepola U, Hefting N, Zhang D, Hobart M. Adjunctive brexpiprazole for elderly patients with major depressive disorder: An open-label, long-term safety and tolerability study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(10):1403–1410. doi: [10.1002/gps.4952](https://doi.org/10.1002/gps.4952)
 33. Hobart M, Skuban A, Zhang P, Augustine C, Brewer C, Hefting N, Sanchez R, McQuade RD. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Brexpiprazole 2 mg/d as Adjunctive Treatment of Adults With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4):17m12058. doi: [10.4088/JCP.17m12058](https://doi.org/10.4088/JCP.17m12058) PMID: 29873953.
 34. Fornaro M, Fusco A, Anastasia A, Cattaneo CI, De Berardis D. Brexpiprazole for treatment-resistant major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(16):1925–1933. doi: [10.1080/14656566.2019.1654457](https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1654457)
 35. Howland RH. Brexpiprazole: Another Multipurpose Antipsychotic Drug? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2015;53(4):23–25. doi: [10.3928/02793695-20150323-01](https://doi.org/10.3928/02793695-20150323-01)
 36. Stummer L, Markovic M, Maroney M. Brexpiprazole in the treatment of schizophrenia and agitation in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2020;10(4):205–217. doi: [10.2217/nmt-2020-0013](https://doi.org/10.2217/nmt-2020-0013)
 37. Caraci F, Santagati M, Caruso G, Cannavò D, Leggio GM, Salomone S, Drago F. New antipsychotic drugs for the treatment of agitation and psychosis in Alzheimer's disease: focus on brexpiprazole and pimavanserin. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-686. doi: [10.12688/f1000research.22662.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.22662.1) PMID: 32695312; PMCID: PMC7344175.
 38. Hamuro A, Wakaura Y. Brexpiprazole improves behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with dementia in the oldest old. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(12):1226–1227. doi: [10.1177/0004867420937789](https://doi.org/10.1177/0004867420937789)
 39. Sanagawa A, Shiraishi N, Sekiguchi F, Akechi T, Kimura K. Successful Use of Brexpiprazole for Parkinson's Disease Psychosis Without Adverse Effects. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(6):685–687. doi: [10.1097/JCP.0000000000001127](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001127)
 40. Vieta E, Sachs G, Chang D, Hellsten J, Brewer C, Peters-Strickland T, Hefting N. Two randomized, double-blind, placebo-controlled trials and one open-label, long-term trial of brexpiprazole for the acute treatment of bipolar mania. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):971–982. doi: [10.1177/0269881120985102](https://doi.org/10.1177/0269881120985102) Epub 2021 Mar 10. PMID: 33691517; PMCID: PMC8366183.
 41. Manu P. Repurposing Drugs for Post-COVID-19 Fatigue Syndrome: Methylphenidate, Duloxetine, and

- Brexipiprazole. *Am J Ther.* 2022;29(2):229–230. doi: [10.1097/MJT.0000000000001471](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001471)
42. Grant JE, Valle S, Chesivoir E, Ehsan D, Chamberlain SR. A double-blind placebo-controlled study of brexpiprazole for the treatment of borderline personality disorder. *Br J Psychiatry.* 2022;220(2):58–63. doi: [10.1192/bjp.2021.159](https://doi.org/10.1192/bjp.2021.159)
 43. Kung FH, Lin HY, Tai YM, Chang HA, Chiao HY, Huang YC, Tzeng NS. Brexpiprazole in the Treatment of Cannabis Withdrawal Psychotic Disorder. *Am J Ther.* 2022;29(4):492–493. doi: [10.1097/MJT.0000000000001425](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001425) PMID: 34264885.
 44. Mimura Y, Funayama M, Oi H, Takata T, Takeuchi H, Mimura M. Effectiveness of brexpiprazole in the treatment in a patient with Huntington's disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(4):278–279. doi: [10.1111/pcn.12982](https://doi.org/10.1111/pcn.12982)
 45. O'Connor M. Adjunctive therapy with brexpiprazole improves treatment resistant complex post traumatic stress disorder in domestic family violence victims. *Australas Psychiatry.* 2020;28(3):264–266. doi: [10.1177/1039856219889303](https://doi.org/10.1177/1039856219889303)
 46. Perkins DO. Predictors of Noncompliance in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(12):1121–1128. doi: [10.4088/JCP.v63n1206](https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1206)
 47. Chow CL, Kadouh NK, Bostwick JR, VandenBerg AM. Akathisia and Newer Second-Generation Antipsychotic Drugs: A Review of Current Evidence. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2020;40(6):565–574. doi: [10.1002/phar.2404](https://doi.org/10.1002/phar.2404)
 48. Demyttenaere K, Detraux J, Racagni G, Vansteelandt K. Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2019;33(6):549–566. doi: [10.1007/s40263-019-00625-3](https://doi.org/10.1007/s40263-019-00625-3)
 49. Okayasu H, Shinozaki T, Takano Y, Sugawara N, Fujii K, Yasui-Furukori N, Ozeki Y, Shimoda K. Effects of Antipsychotics on Arrhythmogenic Parameters in Schizophrenia Patients: Beyond Corrected QT Interval. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:239–249. doi: [10.2147/NDT.S287042](https://doi.org/10.2147/NDT.S287042) PMID: 33542628; PMCID: PMC7851579.
 50. Greger J, Aladeen T, Lewandowski E, Wojcik R, Westphal E, Rainka M, Capote H. Comparison of the Metabolic Characteristics of Newer Second Generation Antipsychotics: Brexpiprazole, Lurasidone, Asenapine, Cariprazine, and Iloperidone With Olanzapine as a Comparator. *J Clin Psychopharmacol.* 2021;41(1):5–12. doi: [10.1097/JCP.0000000000001318](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001318) PMID: 33177350.
 51. Kearns B, Cooper K, Cantrell A, Thomas C. Schizophrenia Treatment with Second-Generation Antipsychotics: A Multi-Country Comparison of the Costs of Cardiovascular and Metabolic Adverse Events and Weight Gain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:125–137. doi: [10.2147/NDT.S282856](https://doi.org/10.2147/NDT.S282856)
 52. Ivkovic J, Lindsten A, George V, Eriksson H, Hobart M. Effect of Brexpiprazole on Prolactin. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(1):13–19. doi: [10.1097/JCP.0000000000000979](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000979)
 53. Clayton AH, Ivkovic J, Chen D, George V, Hobart M. Effect of Brexpiprazole on Prolactin and Sexual Functioning. *J Clin Psychopharmacol.* 2020;40(6):560–567. doi: [10.1097/JCP.0000000000001297](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001297)
 54. Nakamura M, Nagamine T. Brexpiprazole as a New Serotonin-Dopamine Receptor Modulator: Considering the Clinical Relevance for Metabolic Parameters and Prolactin Levels. *Innov Clin Neurosci.* 2019;16(9–10):30–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32082947>
 55. Hobart M, Zhang P, Skuban A, Brewer C, Hefting N, Sanchez R, McQuade RD. A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Adjunctive Therapy in Adults With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(3):203–209. doi: [10.1097/JCP.0000000000001034](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001034) PMID: 30946704; PMCID: PMC6494030.
 56. Hobart M, Skuban A, Zhang P, Josiassen MK, Hefting N, Augustine C, Brewer C, Sanchez R, McQuade RD. Efficacy and safety of flexibly dosed brexpiprazole for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a randomized, active-referenced, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(4):633–642. doi: [10.1080/03007995.2018.1430220](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1430220) Epub 2018 Jan 25. PMID: 29343128.
 57. Nelson J, Zhang P, Skuban A, Hobart M., Weiss C. Overview of Short-Term and Long-Term Safety of Brexpiprazole in Patients with Major Depressive Disorder and Inadequate Response to Antidepressant Treatment. *Curr Psychiatry Rev.* 2016;12(3):278–290. doi: [10.2174/1573400512666160816095900](https://doi.org/10.2174/1573400512666160816095900)
 58. Kane JM, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, Correll CU. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;174(1–3):93–98. doi: [10.1016/j.schres.2016.04.013](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.013) Epub 2016 May 14. PMID: 27188270.
 59. Forbes A, Hobart M, Ouyang J, Shi L, Pfister S, Hakala M. A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21(5):433–441. doi: [10.1093/ijnp/pyy002](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy002)

Сведения об авторах

Игорь Валентинович Олейчик, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

i.oleichik@mail.ru

Татьяна Игоревна Шишковская, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

tszyszkowska@gmail.com

Петр Александрович Баранов, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>

pab1960@mail.ru

Ирина Юрьевна Никифорова, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3486-7126>

inikiforova.art@gmail.com

Information about the authors

Igor V. Oleichik, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

i.oleichik@mail.ru

Tatiana I. Shishkovskaya, Junior Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

tszyszkowska@gmail.com

Pyotr A. Baranov, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>

pab1960@mail.ru

Irina Yu. Nikiforova, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3486-7126>

inikiforova.art@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 12.08.2022
Received 12.08.2022

Дата рецензии 31.08.2022
Revised 31.08.2022

Дата принятия 01.09.2022
Accepted for publication 01.09.2022

Немедикаментозные методы санаторно-курортного лечения психических расстройств

Анна Александровна Кузюкова, Андрей Петрович Рачин, Татьяна Венедиктовна Кончугова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Анна Александровна Кузюкова, anna_kuzyukova@mail.ru

Резюме

Обоснование: учитывая большую частоту встречаемости психических расстройств в общемедицинской сети, а также в связи с недостаточным успехом биологической терапии психических заболеваний и нередко ее плохой переносимостью, представляет интерес рассмотрение немедикаментозных методов лечения этих состояний. Проведенный анализ литературы показал, что до последнего времени, как правило, проводятся лишь исследования по отдельным методикам без рассмотрения всего спектра возможных процедур, которые потенциально можно использовать для терапии, либо представленные сведения носят весьма формальный характер. **Целью** настоящей работы явилось рассмотрение широкого спектра немедикаментозных методов лечения психических расстройств, используемых в условиях санаторно-курортной отрасли, и оценка имеющихся доказательств их эффективности и безопасности согласно современным принципам доказательной медицины, а также новых перспектив применения известных методик. **Материалы и методы:** для поиска информации о немедикаментозных методах терапии психических расстройств и их эффективности изучались современные руководства по санаторно-курортному лечению и медицинской реабилитации, электронные базы данных РИНЦ и MedLine по ключевым словам (названия соответствующих методов и психических дисфункций, такие как тревога, депрессия, когнитивные расстройства, расстройства адаптации, стрессовые состояния, психосоматика); уровень доказательности эффективности и безопасности оценивался по национальному стандарту РФ ГОСТ Р 56034-2014. **Заключение:** приведена характеристика подавляющего большинства методов коррекции психических расстройств, используемых в санаторно-курортной области. Изложенная информация касается не только расстройств, связанных со стрессом и традиционно относящихся к пограничной психиатрии, но и заболеваний более тяжелого регистра, в том числе когнитивных нарушений. В зависимости от этиологии и клинических особенностей психического заболевания описанные методики могут применяться в качестве основного либо дополнительного метода лечения. Некоторые методы имеют высокий доказательный уровень эффективности, в отношении других открыта перспектива дальнейшего изучения их результативности в терапии отдельных психических расстройств. Полученные при анализе научных публикаций сведения могут быть полезны как для исследователей, так и для практических врачей и организаторов здравоохранения в области психиатрии при решении задач, направленных на повышение эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов с психическими заболеваниями.

Ключевые слова: психические расстройства, немедикаментозное лечение, физиотерапии, бальнеотерапия, лечебная физкультура, рефлексотерапия, массаж

Для цитирования: Кузюкова А.А., Рачин А.П., Кончугова Т.В. Немедикаментозные методы санаторно-курортного лечения психических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(3):143–158. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-143-158>

TO HELP A PRACTITIONER

UDC 616.89; 615.82; 615.83; 615.84; 615.86

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-143-158>

Non-Medicamentous Spa Treatment of Mental Disorders

Anna A. Kuzyukova, Andrey P. Rachin, Tatyana V. Konchugova

FSBI "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Anna A. Kuzyukova, anna_kuzyukova@mail.ru

Summary

Rationale: considering the high frequency of occurrence of mental disorders in the general medical network, as well as due to the not always sufficient success of biological therapy of mental diseases and not uncommon poor tolerability, it is of interest to consider non-drug methods of spa treatment of these conditions. The analysis of the literature has shown that until recently, regarding non-drug methods of correction of mental disorders, as a rule, only studies on individual methods are given without considering the entire range of possible procedures that can potentially be used for therapy, or the information provided is very

formal. **The purpose** of this work was to consider non-drug methods of treatment of mental disorders used in the conditions of the sanatorium-resort industry and, according to modern principles of evidence-based medicine, to assess the available evidence of their effectiveness and safety; as well as new prospects for the use of well-known techniques. **Materials and methods:** to search for possible non-drug methods of mental disorders correction and their mechanism of action, modern guidelines for balneology treatment and medical rehabilitation, electronic databases of the RSCI and MedLine were studied, the latter also searched for publications of studies confirming the effectiveness of the studied methods, which was carried out by keywords (names of relevant methods and mental dysfunctions, such as anxiety, depression, cognitive disorders, adaptation disorders, stress states, psychosomatics); the levels of evidence of effectiveness and safety were evaluated according to the National Standard of the Russian Federation GOST R 56034-2014. **As a result** of the work carried out, the vast majority of methods of correction of mental disorders used in the sanatorium-resort area are covered. The information presented concerns not only stress-related disorders traditionally related to borderline psychiatry, but also diseases of a more severe register and cognitive impairments; depending on the etiology and clinic of mental illness, the described techniques may be applicable as the main or additional treatment methods; some of them have a high evidence-based level of effectiveness, the other seems promising for further study in terms of therapy of individual mental disorders. **Conclusion:** the information provided may be of interest both for the scientific and practical fields of psychiatry, when solving problems aimed at improving the effectiveness of treatment and improving the quality of life of patients with mental illnesses.

Keywords: mental disorders, non-medicamentous spa treatment, physiotherapy, balneotherapy, physical therapy, reflexotherapy, massage

For citation: Kuzyukova A.A., Rachin A.P., Konchugova T.V. Non-Medicamentous Spa Treatment of Mental Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):143–158. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-143-158>

ВВЕДЕНИЕ

Немедикаментозные методы коррекции психических расстройств в настоящее время представляют собой интерес по ряду причин. Пограничные психические расстройства широко распространены в лечебно-профилактических учреждениях. По данным А.Б. Смулевича (2014), частота встречаемости психических расстройств в общей медицине достигает 19–50%, что в 1,5–5 раз выше популяционных показателей; наиболее часто встречаются заболевания, в основе которых лежит сниженный эмоциональный фон: депрессивные (8–31%), тревожные (11,6–19%) и соматоформные (18–35,5%) расстройства, а также алкогольная зависимость (2,2–10,1%) [1]. В санаторно-курортной практике выявляется до 48% больных с психосоматическими заболеваниями и неврозами, у которых имеется тревожно-депрессивная симптоматика [2]. В случаях пограничной психической патологии (особенно при психогенных расстройствах легкого уровня) немедикаментозные вмешательства предпочтительнее биологического воздействия ввиду их лучшей переносимости и безопасности, меньшего риска формирования аллергических реакций и взаимодействия с другими лекарственными препаратами. При эндогенной психической патологии и существенно нарушающих жизнедеятельность психогениях дополнительное назначение немедикаментозных методов к биологической терапии повышает ее эффективность, позволяя сократить дозировки основных препаратов и сроки лечения. Помимо вышеизложенного, биологическая терапия имеет свой лимит: так, например, медикаментозная терапия может лишь на время замедлить нейродегенеративную патологию позднего возраста; по данным ряда исследований, эффективность антидепрессантов в лечении депрессий не превышает 60–80% [3]. До сих пор существуют тяжелые фармакологически резистентные формы депрессивных состояний, шизофрении и других психических расстройств,

индивидуальная непереносимость психотропных препаратов. В связи с тенденцией к постарению населения тема профилактики и своевременной коррекции когнитивных нарушений представляет большой интерес. Все вышеизложенное делает актуальным рассмотрение альтернативных биологической терапии методов лечения, направленных на улучшение функционирования пациентов с психическими заболеваниями.

При изучении немедикаментозных методов лечения, используемых в санаторно-курортной отрасли, мы столкнулись с тем, что в описаниях отдельных методик встречаются указания об их эффективном применении для лечения тех или иных психических нарушений. Однако анализ литературы по данному направлению показал, что представленные сведения носят разрозненный характер: чаще всего речь идет об отдельных методах, без рассмотрения широкого спектра возможных процедур. В разделах руководств по санаторно-курортному лечению и медицинской реабилитации, посвященных терапии психических расстройств, приводимая информация носит достаточно формальный характер, не охватывает все возможные направления, нередко отсутствуют данные, подтверждающие эффективность конкретной методики при той или иной психической патологии.

Цель настоящей работы — рассмотреть методы немедикаментозной терапии психических расстройств и представить оценки доказательности их эффективности и безопасности в лечении отдельных заболеваний и нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач изучались современные отечественные руководства по санаторно-курортному лечению и реабилитации, проводился анализ научной литературы в электронных базах данных РИНЦ и MedLine. По ключевым словам «немедикаментозное лечение», «психические расстройства» («названия

Таблица 1. Шкала оценки уровня достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)*

Table 1. Scale of assessment the levels of reliability of evidence (LRE) for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitative interventions)* [4]

УДД/Levels of reliability of evidence	Тип доказательного исследования/Type of evident study
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа/A systematic review of RCT using metaanalysis
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа/Selected RCT and systematic reviews of studies of any design, excepted RCTs, using meta-analysis
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования/Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»/Non-compared studies, description of a clinical case or series of cases, case-control studies
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов/Having only a justification of the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or the experts opinions

Примечание: * цит. по национальному стандарту РФ ГОСТ Р 56034-2014/Cit. according to the National standard of the Russian Federation GOST R 56034-2014 [4].

Таблица 2. Шкала оценки уровня убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)*

Table 2. Scale of assessment of the levels of persuasiveness recommendations for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)* [4]

УУР/The levels of persuasiveness recommendations	Уровень убедительности рекомендации/Recommendation evidency level
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)/Strong recommendation (all considered performance criteria (outcomes) are important, all studies have high or satisfactory methodological quality, their conclusions on the outcomes of interest are consistent)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)/Conditional recommendation (not all considered performance criteria (outcomes) are important, not all studies have high or satisfactory methodological quality and/or their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)
C	Слабая рекомендация, т.е. отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)/Weak recommendation, i.d.lack of evidence of proper quality (all considered performance criteria (outcomes) are unimportant, all studies have low methodological quality and their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)

Примечание: * цит. по национальному стандарту РФ ГОСТ Р 56034-2014/Cit. according to the National standard of the Russian Federation GOST R 56034-2014 [4].

конкретных методов и психических нарушений») проводился поиск публикаций исследований, подтверждающих эффективность изучаемых методов при таких состояниях, как тревога, депрессия, когнитивные расстройства, нарушения адаптации, стрессовые состояния, психосоматические расстройства. Уровень доказательности результативности метода указывался по национальному стандарту РФ ГОСТ Р 56034-2014 [4], параметры оценки приведены в табл. 1 и 2.

Представлен обзор немедикаментозных методов коррекции психических расстройств с акцентом на методики, применяемые в условиях санаторно-курортного лечения, относящиеся к безопасным и в большинстве своем неинвазивным (физио-, бальнео-, рефлекс- и климатотерапия, лечебная физкультура и массаж); с описанием их механизма действия и приведением уровней доказательности их эффективности при той или иной психической патологии

как в качестве монотерапии, так и при сочетанном использовании с биологическим лечением. Проводимые в условиях санаторно-курортного лечения исследования показывают большую эффективность сочетанного использования различных переформированных и физических факторов внешней среды, нежели изолированное воздействие одним из них. Доказано, что комплексная терапия различными методами оказывает взаимоусиливающее влияние, повышает адаптационные возможности пациента и саногенез [5].

Физические методы лечения в широком смысле подразумевают воздействие на организм естественными (природными) и переформированными (созданными человеком) лечебными физическими факторами. К естественным факторам относятся климато-, бальнео- и грязелечебные; к переформированным — электро-, магнито-, фото-, механо-, термо-, гидро- и радиолечебные. В более узком понимании физиотерапия

представляет собой лечебное воздействие различными видами токов, полей и излучений. Для коррекции психических расстройств используются электро-, магнито- и фототерапия.

Методы физиотерапии

Электротерапия — это лечебное воздействие на организм различными видами постоянного или импульсного электрического тока.

Электротерапия непрерывным током. Транскраниальная электротерапия постоянным током — это транскраниальное лечебное воздействие постоянным непрерывным током малой силы и напряжения (гальванизация, лекарственный электрофорез) и сверхслабых микротоков, интенсивность которых приближается к физиологической электрической проводимости нервных импульсов (микрополяризация).

Под действием токов малой силы и напряжения в центральной нервной системе происходит избирательное вовлечение в системный эффект дистантно расположенных структурных образований (за счет изменения соотношения ионов K, Ca, Na, Mg, изменения кислотно-щелочных реакций вследствие перемещения H-ионов к катоду, OH-ионов — к аноду) с повышением рецепторной чувствительности и активацией синаптической передачи, улучшающей восприятие корковыми и подкорковыми структурами информации. Гальванизация уравнивает процессы возбуждения и торможения в головном мозге, уменьшая вегетативную дисрегуляцию (урежает частоту сердечных сокращений, снижает повышенное артериальное давление, стимулирует трофику в органах и тканях, увеличивает уровень АТФ), оказывает седативный, миорелаксирующий и сосудорасширяющий эффекты [6, 7]. Лекарственный электрофорез включает в себя метод сочетанного воздействия на ЦНС постоянного непрерывного тока и лекарственных препаратов (транквилизаторов, ноотропов, аналептиков), которые вводятся в ионизированном виде, повышающем их биологическую активность.

Эффективность терапии больших депрессивных эпизодов непрерывным электрическим током малой мощности, сопоставимая с терапией препаратами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, доказана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [8, 9]. Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Данные литературы свидетельствуют, что добавление к лекарственной терапии тревожных и депрессивных расстройств электротерапии постоянным непрерывным током оказывает потенцирующее влияние и повышает ее эффективность [9, 10]. Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Д.Б. Чайванов и Н.Н. Каркищенко дали следующую характеристику механизма действия **транскраниальной микрополяризации** — сверхслабый микроток «оказывает воздействие как на корковые, так и на подкорковые структуры, вызывая изменение

физиологических (ЭЭГ, вызванные потенциалы) и биологических (плотность синапсов, их локализация) показателей корковых и подкорковых отделов головного мозга», подчеркивая, что «постоянный ток является фактором, стимулирующим рост нейрональных структур» [11]. Показано положительное влияние микрополяризации на кратковременную память и концентрацию внимания, депрессивные состояния, редукцию галлюцинаторной симптоматики [12, 13]. Микрополяризация эффективна в качестве нейрореконструктивной технологии, способной влиять на нейропластические процессы в головном мозге и содействовать перестройкам межполушарных взаимодействий [14]. Нейропротекторное действие реализуется за счет улучшения взаимодействия между нейронами, что приводит к восстановлению центральной регуляции функций организма, способствует улучшению нарушенных функциональных связей в центральных регуляторных системах [12, 15]. Сравнительные исследования показывают эффективность метода при реабилитации пациентов с последствиями повреждения головного мозга, таких как травмы и инсульты (при них, помимо улучшения нейронального взаимодействия, отмечается более быстрое уменьшение отека в очаге повреждения) и при задержках психического развития у детей, детском церебральном параличе [12, 14–17]. Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Импульсная электротерапия

По определению Т.В. Кончужовой и Д.Т. Кульчитской, «транскраниальная импульсная электротерапия представляет собой методики (электросон, трансцеребральная электроаналгезия, мезодиэнцефальная модуляция, трансцеребральная интерференцтерапия) воздействия импульсным током на церебральные структуры»; «наибольшему влиянию импульсного тока подвергаются мезодиэнцефальные структуры, расположенные вблизи основания головного мозга (таламус, гипоталамус, гипофиз, ретикулярная формация ствола мозга, лимбическая система), в результате значительно изменяется их функциональное состояние, улучшаются корково-подкорковые взаимоотношения, улучшается вегетативное обеспечение различных функций организма»; «под влиянием импульсных токов реализуются различные эффекты (седативный, спазмолитический, улучшающий питание тканей — трофостимулирующий, секреторный, анальгетический, сосудорасширяющий)» [18, 19]. Под действием импульсных токов происходит усиление нейросекреторной активности: воздействие на гипоталамо-гипофизарные структуры повышает выработку тропных гормонов передней доли гипофиза, которые, в свою очередь, активируют эндокринные железы и подкорковые центры регуляции, в результате повышаются общие адаптационные способности организма. Формирование седативного эффекта осуществляется за счет усиления процессов торможения (снижения функциональной гиперреактивности гипоталамуса, фронтальных отделов мозга, ретикулярной

формации с ее обширными связями); угнетения синтеза и выделения катехоламинов и их предшественников в мозге и синапсах, что способствует предупреждению развития тревожного эмоционально-мотивационного синдрома при стрессе и эмоциональном перенапряжении и обеспечивает полноценную эмоциональную деятельность человека и функций важнейших систем жизнеобеспечения [18].

Противоболевой эффект импульсных токов носит многокомпонентный характер и в раннем периоде терапии реализуется за счет повышающей порог болевого восприятия седации и усиления выработки подкорковыми структурами эндогенных эндорфинов и энкефалинов, тогда как на более позднем этапе обезболивающее действие обусловлено уменьшением явлений ишемии и гипоксии [18, 19].

Импульсные токи способствуют улучшению окислительно-восстановительных процессов, под их влиянием происходит улучшение процессов дезактивации при интоксикациях различного генеза, улучшение центрального и регионарного кровообращения, микроциркуляции, а также различных видов обменных и трофических процессов, создающих благоприятные условия для ускорения процессов регенерации. Показаниями к применению данных методик являются функциональные нарушения обменных процессов (переутомление, в том числе перетренированность у спортсменов, метеопатические реакции, синдром хронической усталости), нарушение ночного сна, логоневроз, выраженные проявления острого и хронического стресса и дезадаптации, сопровождающиеся нервно-эмоциональным напряжением; соматические заболевания, в происхождении которых значительная роль отводится стрессу (синдром раздраженного кишечника, нейродермит, экзема, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и др. [18–20]).

В научной литературе приводятся сведения об электроимпульсной терапии как о безопасном и эффективном методе (с более чем 40-летней историей) терапии депрессий, тревожных состояний и нарушений сна, который нередко используется в качестве монотерапии данных расстройств [20, 21]. В тоже время данные метаанализа демонстрируют, что ни одно из многочисленных исследований не удовлетворяет критерием их включения в системные обзоры [21].

К транскраниальным импульсным токам сохраняется интерес и в настоящее время; недавние исследования демонстрируют обнадеживающие результаты, свидетельствующие об их эффективности при терапии генерализованного тревожного расстройства и депрессий. Однако учеными отмечается, что для большей убедительности требуется более качественное проведение клинических исследований на большем числе испытуемых [22–24]. Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.

Проведенные в последнее время сравнительные исследования демонстрируют положительное влияние импульсного низкочастотного электростатического поля не только на эмоциональный фон, но и на когнитивные функции у пациентов с хронической ишемией головного мозга [25]. Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.

Дарсонвализация воротниковой зоны — это лечебное воздействие импульсным переменным током высокой частоты, высокого напряжения и малой силы; во время контакта электрода с кожным покровом в биологических тканях возникают колебания электрически заряженных молекул, под действием искрового разряда раздражаются терминальные участки чувствительных нервных волокон кожи, вызывая по механизму аксон-рефлекса изменение микроциркуляции и тем самым реализуя сосудорасширяющий, спазмолитический, анальгетический, веноотонизирующий и трофостимулирующий (улучшающий питание тканей) лечебные эффекты [6]. Процедура используется в составе комплексной методики терапии расстройств сна и мигрени [19]. Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.

Магнитотерапия

По данным Н.В. Болотовой (2020), трансцеребральная магнитотерапия (син.: транскраниальная магнитотерапия, ТкМТ) представляет собой «воздействие на структуры головного мозга низкочастотным магнитным полем», в результате которого «активируется трансмембранное перемещение ионов, создается градиент потенциала и статический эффект действия адсорбции ионов на поверхностное натяжение мембран» [5]. Переменное магнитное поле вызывает активацию АТФазы в клеточных мембранах Na, K и усиливает работу ионных насосов, что существенно модулирует синаптическую передачу в нейронах головного мозга. Действуя на свободные заряды, магнитное поле повышает участие ионов в химических реакциях, возрастание активности ионов является предпосылкой стимуляции клеточного метаболизма. В результате повышаются адаптационные возможности организма, улучшаются показатели микроциркуляции, нейрогенный тонус сосудов, показатели эндотелиальной активности, осуществляются седативный, психорелаксирующий, иммуномодулирующий, сосудорасширяющий, спазмолитический, гипотензивный и нейротрофический эффекты.

Транскраниальная магнитотерапия эффективна в комплексной терапии депрессий, тревожных состояний и нарушений сна [26, 27]. (Уровень убедительности доказательств — В, уровень убедительности рекомендаций — 2.) Дополнительное применение транскраниальной магнитотерапии к биологическому лечению непсихотических тревожных расстройств оказывает потенцирующее влияние и повышает эффективность метода [28]. Уровень убедительности доказательств — С, уровень убедительности рекомендаций — 3.

В обзорах литературы и небольших сравнительных исследованиях упоминается о способности

транскеребральной магнитотерапии положительно влияют на когнитивные функции у пациентов с перинатальным поражением ЦНС, дегенеративными заболеваниями, сосудистой патологии за счет улучшения нейропластичности, стимулирования образования новых связей [29, 30]. Уровень убедительности доказательств — С, уровень убедительности рекомендаций — 4.

По мнению Т.В. Кулишовой и А.Н. Каркавиной, общая магнитотерапия — это «лечебное применение вращающегося магнитного поля малой индукции на весь организм или большую его часть»; «метод обладает широким спектром терапевтического действия и оказывает эффекты: саногенетический, иммуномодулирующий, гипотензивный, трофический регенераторный, обезболивающий, противовоспалительный, антиоксидантный, седативный, стресс-лимитирующий, адаптогенный»; «оказывает оздоровительное действие, улучшает умственную и физическую работоспособность, ускоряет восстановление после физических и психических нагрузок, повышает функциональные резервы организма человека» [31].

В небольших рандомизированных сравнительных исследованиях показана эффективность общей магнитотерапии в снижении уровня тревоги и депрессии, улучшении общего эмоционального фона при артериальной гипертензии, ревматоидном артрите и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [31–33]. Уровень убедительности доказательств — С, уровень убедительности рекомендаций — 3.

Фототерапия — вид лечения различными диапазонами света (энергии фотонов), механизм действия которого при нервно-психических расстройствах до сих пор остается недостаточно изученным. Для лечебных целей используются солнечный свет, яркие искусственные источники света с определенной длиной волны (лазеры, светодиоды).

Терапия ярким светом (bright-light therapy) оказывает физиологическое воздействие, ресинхронизируя биологические часы (циркадная система), повышая бдительность во время бодрствования и глубину сна (гомеостатическая система); воздействует на серотониновый и другие моноаминергические пути [34]. В настоящее время доказана эффективность воздействия яркого белого света на сезонные и несезонные депрессии, которая в ряде случаев не уступает антидепрессантам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а в некоторых случаях превосходит их (в частности, флуоксетин), особенно в скорости улучшения самочувствия, которое проявляется в течение первой недели [34]. Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1. Присоединение фототерапии усиливает антидепрессивный эффект антидепрессантов [35, 36]. Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 2.

В настоящее время светотерапия рассматривается как потенциально перспективный метод для терапии

нейродегенеративных заболеваний. Исследования последних лет показывают возможность улучшать при помощи светотерапии не только эмоциональный фон, но и когнитивные функции у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [37].

Фотохромотерапия представляет собой лечебное воздействие на организм световых волн видимого диапазона. По данным А.Е. Терешина и В.В. Кирьяновой (2019), «одним из универсальных механизмов реализации лечебных эффектов является доказанное воздействие фототерапии на дыхательную цепь митохондрий», «фотохромотерапия способствует повышению внутримозгового кровотока, нейропротекции и активации нейропластичности мозговой ткани»; отмечается «эффективность влияния различных вариантов фотохромотерапии на когнитивные функции и эмоционально-волевую сферу при сосудистых поражениях и травмах головного мозга» [38]. Вышеуказанное делает данный метод перспективным для дальнейшего изучения в плане возможной коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений [29, 38–42].

Лечебное применение факторов механической природы

Как следует из пояснительной записки к проекту Приказа Министерства труда и социальной защиты РФ «Об утверждении профессионального стандарта “Специалист по массажу”» (03.11.2015), массаж — «это физиотерапевтический метод, представляющий собой совокупность приемов упорядоченного дозированного механического воздействия (включающего механическую деформацию и вибрацию в инфразвуковом диапазоне) на различные участки человеческого тела, без проникновения через кожные покровы и без мобилизации относительно друг друга». Лечебный эффект массажа связывают с воздействием на механорецепторы кожи, которое приводит к усилению потока афферентной импульсации в ЦНС, тем самым изменяющего возбудимость последней (в зависимости от применяемой методики могут развиваться активирующий либо, наоборот, релаксационный эффекты). Под влиянием массажа улучшается регуляторная и координирующая функции ЦНС, стимулируются репаративно-регенеративные процессы [5]. Массаж может оказывать значительное влияние на многочисленные нейробиологические показатели, такие как паттерн ЭЭГ (повышать активность альфа-ритма, снижать дельта-волновую активность), снижать уровень кортизола в слюне и повышать уровень фактора роста нервов (BDNF) в плазме, а также на психологические оценки (снижать уровень тревоги и депрессии, улучшать показатели психосоциального благополучия) [43]. В результате оказываемого воздействия реализуются тонизирующий, седативный, сосудорасширяющий, трофостимулирующий, иммуностимулирующий, анальгетический и другие эффекты [5]. Массаж показан при нервном перенапряжении, утомлении и может использоваться в качестве рекреационного метода, направленного на отдых и восстановление сил.

Сравнительные исследования в паллиативной терапии при онкологии показывают безопасность массажа и его эффективность в плане снижения тревоги и общего утомления [44]. Уровень убедительности доказательств — С, уровень убедительности рекомендаций — 3. Массаж можно использовать как альтернативный метод при терапии генерализованного тревожного расстройства [45, 46]. Уровень убедительности доказательств — С, уровень убедительности рекомендаций — 3. Массаж может уменьшить тяжесть поведенческих и психологических симптомов деменции, снизить уровень испытываемого такими пациентами дистресса [47]. Уровень убедительности доказательств — В, уровень убедительности рекомендаций — 2.

Аэроионотерапия — метод физиотерапии, представляющий собой лечебное воздействие электрически заряженных частиц воздуха (аэроионов) на организм человека. Применяется как естественная (климатотерапия), так и искусственная ионизация воздуха. По данным Г.Н. Пономаренко (2020), электрически заряженные частицы «запускают кожно-висцеральные рефлексы и индуцируют выделение в коже биологически активных веществ — серотонина и гистамина, с которыми связывают влияние аэроионов на вегетативную регуляцию деятельности внутренних органов и высшую нервную деятельность (повышение внимания, концентрации, снижение агрессивности и проч.)» [5]. Метод используется в комплексной терапии расстройств адаптации с целью выравнивания эмоционального фона (снижения уровня тревоги и депрессии, улучшения качества сна, неприятных телесных ощущений). Сравнительные исследования показывают положительное влияние комплексных методик, в состав которых входит аэроионотерапия, на астеническую симптоматику, тревожно-депрессивные состояния, хроническую усталость [48, 49]. Уровень убедительности доказательств — С, уровень убедительности рекомендаций — 4.

Водолечение — направление физиотерапии, в котором в лечебных целях используются водные процедуры.

Гидротерапия — это наружное применение пресной воды в виде обливаний, обтираний, душей, купаний, бань и других мероприятий. Эффекты водных процедур реализуются за счет воздействия температурного, механического и химического факторов на поверхность кожи, которая представляет собой мощную рецепторную систему: на 1 см² кожи размещается более 100 болевых точек, 12–15 холодных, 1–2 тепловых и около 25 точек давления [5].

При проведении гидротерапии температурный фактор играет важную роль в оказываемых эффектах на ЦНС и на организм в целом. Процедуры с индифферентной температурой воды (приближенной к температуре тела) оказывают тормозящее, успокаивающее действие на ЦНС, улучшают сон, стабилизируют артериальное давление, активизируют окислительно-восстановительные процессы в организме, нормализуют

мышечный тонус [5]. Под действием холодной воды в начале процедуры отмечается спазм мелких сосудов кожи, защищающий организм от переохлаждения, вследствие которого через механизмы нервно-эндокринной регуляции ускоряются обменные процессы, что ведет к повышению температуры в более глубоких тканях и внутренних органах. В дальнейшем происходит компенсаторное увеличение микроциркуляции в коже, что проявляется ее гиперемией и сопровождается приятным ощущением тепла и бодрости. Воздействие холодной водой оказывает возбуждающее действие на ЦНС, урежает частоту и повышает силу сердечных сокращений, повышает артериальное давление, приводит к углублению и урежению дыхания, стимулирует обмен жиров и углеводов за счет сгорания безазотистых соединений, усиливает мышечный тонус, снижает отек [5, 50]. Процедуры с холодной водой оказывают общеоздоравливающий эффект (стимулируют иммунитет, повышают стрессоустойчивость) и улучшают настроение, что делает их привлекательными в плане профилактики и комплексной терапии депрессивных эпизодов, астении, хронической усталости и других состояний, сопровождающихся понижением жизненного тонуса. Тепловые процедуры, так же как и холодные, вначале провоцируют кратковременный спазм мелких сосудов кожи (однако в данном случае он препятствует поступлению в организм излишнего количества тепла, тем самым предупреждая перегревание). В дальнейшем развивается гиперемия кожи за счет расширения сосудов. Тепловое воздействие оказывает седативный, релаксационный эффект, снижает артериальное давление, расслабляет мышцы, уменьшает спастичность [5].

Используемые в банях, душах и ваннах контрастные тепловые воздействия (холодом и теплом попеременно) стимулируют обмен веществ в организме, положительно влияют на работу сердечно-сосудистой системы, благоприятно отражаются на эмоциональном фоне, повышают устойчивость к стрессу.

Механический фактор при гидротерапии реализуется за счет гидростатического давления воды, наиболее интенсивно представленного в определенных видах душа (например, душ Шарко), наименее — в обычных ваннах. Под действием струй воды происходит раздражение механорецепторов кожи, местное выделение вазоактивных веществ (простагландинов, брадикинина и др.), сопровождающееся усиленной афферентной импульсацией, приводящей к активации восходящих отделов ретикулярной формации ствола мозга и корковых структур [5]. С целью усиления механического воздействия на поверхность кожи пресные ванны могут дополняться вибрацией (вибрационные ванны) или созданием вихревых потоков воды (вихревые ванны).

Химический фактор наиболее представлен в газовых и ароматических ваннах. Газовые ванны — это лечебное воздействие на тело пресной водой, перенасыщенной газом. Терапевтическое воздействие носит многокомпонентный характер и реализуется за счет непосредственной стимуляции пузырьками

газа кожных механорецепторов, одновременно из-за разницы температур воды и растворенного в ней газа осуществляется контрастное температурное влияние. Как отмечает Г.Н. Пономаренко (2020) [5], входящий в состав газа кислород хорошо резорбируется кожей и «вызывает ускорение кровотока, повышает гликолиз и липолиз во внутренних органах и тканях, активирует процессы возбуждения в коре головного мозга», в результате «реализуются тонизирующий (жемчужные ванны), метаболический и трофический (кислородные ванны) эффекты» [5]. Показанием к назначению газовых ванн считаются различные нетяжелые невротические и депрессивные состояния с явлениями астении и утомления.

Ароматические ванны —готавливаются путем растворения в пресной воде ароматических веществ, которые оказывают местное раздражающее влияние на немиелинизированные нервные окончания дермы, вызывая в зависимости от вида вещества активирующий либо, наоборот, успокаивающий тормозящий эффекты на ЦНС. Ароматические вещества стимулируют дегрануляцию тучных клеток с местным выделением в межклеточное пространство биологически активных веществ, обладающих вазоактивными сосудорасширяющим действием, приводя к усилению кровотока в коже с локальным повышением температуры [5]. В результате реализуются седативный, сосудорасширяющий, тонизирующий, анальгетический, иммуномодулирующий, противозудный и метаболический эффекты. Ароматические ванны показаны при утомлении, они способствуют нормализации сна, снижению уровня тревоги и напряжения [5].

Сравнительные исследования показывают эффективность гидротерапии (ароматические ванны) у соматических пациентов в составе комплексных методик в плане положительного влияния на эмоциональный фон, снижение уровня тревоги, улучшения качества сна [51, 52]. Уровень убедительности доказательств — С, уровень убедительности рекомендаций — 3.

Отмечено положительное влияние бани и кратковременных холодовых процедур на снижение окислительного стресса, тем самым подтверждается их общеоздоравливающее воздействие [53, 54]. Уровень убедительности доказательств — С, уровень убедительности рекомендаций — 3.

Бальнеотерапия (лат. *balneum* — ванна) — лечение минеральными водами, которые применяются как наружно, так и внутрь. Для коррекции психоэмоционального состояния в санаторно-курортных условиях используются йодобромные, углекислые, сероводородные и другие минеральные ванны.

По данным проведенного метаанализа, посвященного альтернативным способам терапии генерализованного тревожного расстройства, было выявлено одно качественное исследование продолжительностью 8 нед. с численностью пациентов 237, в котором бальнеотерапия превосходила по клинической

эффективности пароксетин [55]. Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Механизм действия йодобромных ванн связывают со способностью йода усиливать секрецию тиреоидных гормонов, тем самым активировать обмен веществ, а ионов брома — оказывать седативное, тормозящее влияние на корковые структуры головного мозга, в результате чего происходит выравнивание процессов возбуждения и торможения, улучшается качество сна. Помимо этого, за счет непосредственного воздействия ионов брома на нервные окончания реализуются обезболивающий и противозудный эффекты.

Сероводород, входящий в состав сероводородных ванн, в поверхностных слоях кожи превращается в сульфиды, которые оказывают местный обезболивающий эффект и снижают тактильную чувствительность, а также являются структурными элементами белковых молекул, участвующих в синтезе незаменимых аминокислот (метионина и цистеина) и глутатиона, играющего важную роль в антиоксидантной системе и процессах детоксикации [5].

Йодобромные ванны эффективны в лечении соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, депрессивных и тревожных расстройств [5]. Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Помимо седативного, успокаивающего эффекта отмечена способность бромных и сероводородных ванн улучшать когнитивные функции у пациентов с хронической ишемией головного мозга, оказывать стимулирующее влияние на выработку нейротрофического фактора мозга (BDNF) [25, 56]. Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 2.

Сухие углекислые ванны эффективны в восстановлении физической работоспособности у лиц, профессиональная деятельность которых связана с физическими и психоэмоциональными нагрузками [57]. Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.

Использование минеральных вод для внутреннего применения. Показано положительное влияние регулярного приема минеральной воды на проявления астении с достоверной коррекцией таких стрессовых показателей, как уровень инсулина и кортизола в сравнении с контрольной группой [49, 58]. Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.

Пелоидотерапия (применение лечебных грязей различной минерализации) помимо локального терапевтического воздействия повышает общие адаптационные способности организма. Целенаправленные исследования, изучающие влияние пелоидов на эмоциональный фон и когнитивные функции, отсутствуют. Данный метод чаще всего используется в составе комплексного воздействия на организм при различных соматических и неврологических заболеваниях; помимо

положительного влияния на конкретное заболевание отмечается улучшение эмоционального фона и общего функционирования [51].

Криотерапия

Криотерапия — совокупность физических методов лечения, основанных на использовании холодового фактора для отведения тепла от тканей, органов или всего тела человека, в результате чего температура снижается в пределах криоустойчивости (5–10 °C) без выраженных сдвигов терморегуляции организма [5]. Криотерапия улучшает показатели клеточного и гуморального иммунитета (снижает уровень провоспалительных цитокинов), уменьшает процессы перекисного окисления липидов в тканях, на ее фоне происходит снижение уровня кортизола и увеличение уровня норадреналина, данный эффект связывают с ее антидепрессивным действием [54, 59, 60]. Как отмечает Н.А. Шевчук (Shevchuk N.A., 2007), «воздействие холода активизирует симпатическую нервную систему и повышает уровень бета-эндорфинов и норадреналина в крови, а также увеличивает синаптическое высвобождение норадреналина в головном мозге; «из-за высокой плотности холодовых рецепторов в коже нахождение в условиях холода посылает подавляющее количество электрических импульсов от периферических нервных окончаний в мозг, что может привести к антидепрессивному эффекту» [50]. После процедур общей криотерапии отмечается улучшение эмоционального фона.

Сравнительные исследования показывают способность криотерапии улучшать общее состояние пациентов с депрессией и позволяют рассматривать возможность использования данного метода в качестве дополнительного при фармакотерапии депрессий [61]. Уровень убедительности доказательств — С, уровень убедительности рекомендаций — 3.

В одном из обзоров литературы, посвященном влиянию общей криотерапии на пациентов позднего возраста, показано значительное улучшение кратковременной памяти при одновременном снижении уровня интерлейкина-6 (провоспалительного цитокина) с увеличением высвобождения BDNF (нейротрофического фактора мозга) у пожилых пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. У здоровых пожилых людей под влиянием общей криотерапии увеличивались уровни эритропоэтина и интерлейкина-3. У пациентов с ревматоидным артритом снижался уровень интерлейкина-6 и улучшалась эластичность эритроцитов. Данные факты позволяют сделать вывод, что общая криотерапия, по-видимому, является перспективным немедикаментозным методом, обладающим плейотропным действием. Данный метод обладает высоким потенциалом для повышения работоспособности и облегчения хронических состояний у пожилых людей в рамках программы активного отдыха в сочетании с регулярными физическими упражнениями. В условиях, связанных с когнитивной дисфункцией, включая болезнь Альцгеймера и другие формы деменции, многие

свойства общей криотерапии обладают перспективным терапевтическим потенциалом [60].

Лечебная физкультура (ЛФК)

Лечебная физкультура — это лечение пациентов при помощи методически подобранных и специально организованных физических упражнений [5]. ЛФК положительно влияет на настроение и психоэмоциональный тонус, сон, когнитивные функции. Физические упражнения повышают неспецифическую резистентность организма, его реактивность и устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды, способствуют активации сниженных под влиянием болезни основных физиологических процессов, повышают стрессоустойчивость. Под влиянием систематических физических упражнений с проприорецепторов в головной мозг поступает мощный поток информации, формирующий двигательную доминанту, которая, в свою очередь, по типу отрицательной обратной связи подавляет патологическую вегетативную доминанту и патологическую активность эмоциональных зон ЦНС. В результате выравнивается имеющийся вегетативный дисбаланс и эмоциональный фон. Под действием физических упражнений происходит активация симпатoadrenalовой системы, которая рефлекторным образом оказывает положительное влияние на функционирование внутренних органов, повышая работоспособность сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма [5]. К разновидностям ЛФК относятся лечебная и утренняя гимнастика, лечебный двигательный режим, лечебная ходьба и др. Для получения положительного эффекта физическая нагрузка должна соответствовать степени тренированности пациента, его возрасту и функциональным резервам. Умеренные, но более продолжительные по времени процедуры более эффективны, чем усиленные и выполняемые в быстром темпе [62].

В зависимости от применяемых методик ЛФК может либо оказывать активизирующий и тонизирующий эффекты, либо усиливать тормозные процессы в корковых структурах головного мозга (статические и расслабляющие упражнения), вызывая релаксационный эффект.

Физические упражнения являются доказанным методом терапии депрессий [62]. Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1. Более значительные эффекты были обнаружены при умеренной интенсивности, аэробных упражнениях и вмешательствах, контролируемых специалистами по физическим упражнениям [62].

Физические упражнения улучшают состояние пациентов с тревогой, они рекомендуются в качестве дополнительного средства для терапии легких и умеренных тревожных состояний [63, 64]. Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Гиподинамия является одним из факторов риска недементных когнитивных расстройств и деменции. В многочисленных исследованиях показаны как

протективный эффект комбинированных физических упражнений у когнитивно-сохранных лиц пожилого возраста [65, 66], так и общая положительная динамика состояния когнитивной сферы у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами. Результаты систематических обзоров свидетельствуют о том, что наибольшим преимуществом обладают мультимодальные тренировки, включающие как аэробную, так и силовую нагрузку [65].

Занятия ЛФК входят в клинические рекомендации по профилактике болезни Альцгеймера. Всем пациентам с умеренными когнитивными расстройствами рекомендуется оптимальная физическая активность с целью улучшения общего состояния и когнитивной сферы [66]. Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Рефлексотерапия

Рефлексотерапия — метод, берущий свое начало из традиционной китайской медицины, в котором осуществляется воздействие на биологически активные точки организма при помощи иглоукалывания, прижигания, электрических токов, лазерного излучения и т.п. Биологически активные точки отличаются от остальных участков организма большой плотностью нервных окончаний. Воздействие на них приводит к рефлекторным изменениям в других участках организма. Лечебный эффект осуществляется за счет устранения дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы.

Проведенные анализы многочисленных исследований свидетельствуют в пользу положительного эффекта акупунктуры на снижение уровня тревоги и депрессии, в тоже время его авторами отмечается низкое качество большинства публикуемых исследований с рекомендацией проведения более качественных испытаний в данном направлении [67, 68]. Уровень убедительности доказательств — С, уровень убедительности рекомендаций — 2.

Климатотерапия

Климатотерапия — это совокупность методов лечения, использующих дозированное воздействие климатических факторов и специальных климатопродур на организм; включает в себя: гелиотерапию, аэротерапию, талассотерапию. Климат оказывает мощное терапевтическое влияние, связанное с активацией адаптационных механизмов, направленных на приспособление к новым условиям жизнедеятельности, температурным изменениям. В результате происходят сдвиги в функционировании дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма, изменяется обмен веществ, иммунная реактивность с развитием общеукрепляющего эффекта, повышающего защитные силы организма [5].

Аэротерапия (от греч. *air* — воздух) — это лечебное воздействие воздуха открытых пространств на больного, включает продолжительную аэротерапию и воздушные ванны. Как и в случаях гидротерапии, воздушные ванны в начале приема сопровождаются

рефлекторной реакцией спазма сосудов кожи с ощущением озноба, вслед за которой следует активация терморегуляторных систем, направленная на повышенную выработку тепла. В результате улучшается оксигенация органов и тканей, усиливаются окислительные тканевые процессы, повышается основной обмен, формируются закаливающий, иммуностимулирующий, термоадаптивный, метаболический и тонизирующий эффекты [5]. Показанием для применения воздушных ванн являются состояния, сопровождающиеся дисфункцией вегетативной нервной системы, в том числе с психосоматическим компонентом (начальная форма гипертонии, язвенная болезнь вне обострения), с эмоциональной нестабильностью, нарушениями сна, повышенной утомляемостью.

Проведенные рандомизированные клинические исследования на 112 пациентах с депрессией показали положительное влияние ежедневных 20-минутных прогулок в условиях умеренного климатического пояса на улучшение общего настроения и уменьшение симптомов депрессии [69]. Уровень убедительности доказательств — В, уровень убедительности рекомендаций — 3.

Гелиотерапия (от греч. *helios* — солнце) — это применение солнечного излучения с лечебной и профилактической целями (общие и местные солнечные ванны) [5]. Поглощение УФЛ-кванта кожными покровами сопровождается фотохимическим актом — изменением конформации биополимеров, запускается сложный отставленный во времени процесс с образованием стабильных фотопродуктов [5]. Гелиотерапия оказывает психостимулирующий, витаминообразующий и иммуностимулирующий эффекты; показана при депрессии и сезонных аффективных расстройствах [34–36]. Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 2. По данным систематического обзора 49 докладов, посвященных терапии ярким дневным светом сезонных аффективных расстройств, проводившейся в течение недели в условиях умеренного климатического пояса, установлено, что утренняя светотерапия обладает антидепрессивной эффективностью и ее также можно использовать как вспомогательное средство для лечения инсомнии [69]. Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Талассотерапия (от греч. *thalassa* — море) — лечебное применение природных факторов моря и климата морского побережья, в том числе лечебное применение морской воды — окунание, купание, плавание в море, обтирание морской водой [5]. Как и в других случаях гидротерапии, лечебный эффект морских купаний реализуется за счет комплекса термических, механических и химических факторов. Разница между температурой воздуха и воды активизирует терморегуляторные механизмы, волны оказывают гидромассажное действие, необходимость удержания в определенном положении во время купания повышает мышечный тонус; образующийся после купания «солевой плащ»

улучшает эластичность кожи. Помимо непосредственного воздействия морской воды, важное терапевтическое влияние так же оказывают морской воздух и ультрафиолетовое солнечное излучение. Морские купания стимулируют действуют на ЦНС, повышают симпатический тонус, оказывают благоприятное влияние на все органы и системы, повышают жизненный тонус и адаптационные возможности организма, реализуют закаляющий, метаболический и трофический эффекты, показаны при состояниях, сопровождающихся дисфункцией вегетативной нервной системы [5].

Г.Н. Пономаренко (2020), отмечает, что «красота моря и прибрежный ландшафт вместе с плеском волн (0–1 балл — седативный эффект) и шумом прибоя (2–3 балла — тонизирующее действие) оказывают положительное психоэмоциональное воздействие» [5]. Данные систематического обзора и 22 когортных ретроспективных исследований, проведенных в течение пяти лет на 20 тыс. жителей приморских территорий, установили положительную связь пребывания на берегах акваторий с уровнями психического здоровья и физической активности [69]. Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

В краткосрочных и продолжительных исследованиях отмечено положительное влияние климатотерапии на эмоциональный фон (снижение показателей тревоги и депрессии) [69, 70]. Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывает представленный обзор, спектр используемых в санаторно-курортной отрасли немедикаментозных способов коррекции психических расстройств достаточно обширен. Часть описанных методов имеет большую доказательную базу и широко применяется в настоящее время, некоторые из методик требуют дальнейшего изучения и представляются довольно перспективными. В зависимости от этиологии и клинических проявлений психических расстройств своевременная их коррекция с привлечением в качестве дополнительного либо основного терапевтического метода существующих преформированных и природных факторов внешней среды, отличающихся безопасностью и хорошей переносимостью, способствует повышению качества и эффективности лечения за счет активации неспецифических процессов саногенеза и повышения адаптационных резервов организма, позволяя в одних случаях снизить дозировки лекарственных препаратов, а в других — отказаться от их применения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Смуглевич АБ. Лекции по психосоматике / под ред. академика РАН А.Б. Смуглевича. Москва:

- Медицинское информационное агентство. 2014: 340 с.
- Smulevich AB. Lekcii po psichosomatike / pod red. akademika RAN AB Smulevicha. Moskva: Medicinskoie informacionnoe agentstvo. 2014:340 p. (In Russ.).
2. Суховершин АВ, Панин АВ. Клиническая трансперсональная психотерапия пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами на курорте Белокуриха. *Тюменский медицинский журнал*. 2011;(1):45–46. eLIBRARY ID: 20588984
- Suchovershin AV, Panin AV. Klinicheskaya transpersonalnaya psichoterapiya pacientov s trevozno-depressivnimi rasstroistvami na kurorte Belokuricha. *Tyumenskii medicinskii zurnal*. 2011;(1):45–46. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20588984.
3. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. *РМЖ*. 2005;(12):852. eLIBRARY ID: 20156495.
- Mosolov SN. Klinicheskoe primenenie sovremennich antidepressantov. *RMJ*. 2005;(12):852. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20156495.
4. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические рекомендации (протоколы лечения) РФ ГОСТ Р 56034-2014. Дата введения 2015-06-01. <https://docs.cntd.ru/document/1200110991> (дата обращения: 13.07.2021).
- Nacionalnii standart Rossiiskoi federacii. Klinicheskije recomendacii (protokoli lecheniya) RF-GOSTR56034-2014. Data vvedeniya 2015-06-01. (In Russ.). <https://docs.cntd.ru/document/1200110991> (date of request: 13.07.2021).
5. Пономаренко ГН. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / под ред. ГН Пономаренко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020:688 с. (Серия «Национальные руководства»). ISBN 978-5-9704-5554-8
- Ponomarenko GN. Fiziceskaya i reabilitacionnaya amedicina: nacionalnoe rukovodstvo / pod red. GN Ponomarenko. Moskva: GEOTAR-Media. 2020:688 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-5554-8
6. Улащик ВС. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. Москва: Книжный дом. 2008:640 с.
- Ulachik VS. Fizioterapiya. Universalnaya medicinskaya enciklopedia. Moskva: Knizniidom. 2008:640 p. (In Russ.).
7. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borriore L, Moreno ML, Fernandes RA, Veronezi BP, Nogueira BS, Aparicio LVM, Razza LB, Chamorro R, Tort LC, Fraguas R, Lotufo PA, Gattaz WF, Fregni F, Benseñor IM. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2523–2533. doi: 10.1056/NEJMoa1612999
8. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, Boggio PS, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA*

- Psychiatry*. 2013;70(4):383–391. doi: [10.1001/2013.jamapsychiatry.32](https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32)
9. Silva RM, Brunoni AR, Miguel EC, Shavitt RG. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation as an add-on treatment for obsessive-compulsive disorder: a randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(5):1028–1034. doi: [10.1038/s41386-020-00928-w](https://doi.org/10.1038/s41386-020-00928-w)
 10. Sampaio-Junior B, Tortella G, Borriero L, Moffa AH, Machado-Vieira R, Cretaz E, Fernandes da Silva A, Fraguas R, Aparício LV, Klein I, Lafer B, Goerigk S, Benseñor IM, Lotufo PA, Gattaz WF, Brunoni AR. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation as an Add-on Treatment for Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):158–166. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2017.4040](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4040) PMID: 29282470.
 11. Чайванов ДБ, Каркищенко НН. Математическая модель биофизических процессов при транскраниальной микрополяризации. *Биомедицина*. 2011;3:6–11. eLIBRARY ID: 17048283
Chaivanov DB, Karkischenko NN. Mathematical model of biophysical processes at transcranial micropolarization. *Biomedicine*. 2011;3:6–11. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17048283.
 12. Vartanyan GA, Lohov MI, Popova LA. Physiological analysis of the effect of micropolarization on trace processes. *Neurosci Behav Physiol*. 1980;10(4):365–373. doi: [10.1007/BF01184052](https://doi.org/10.1007/BF01184052)
 13. Shelyakin AM, Preobrazhenskaya IG, Pissar'kova EV, Pakhomova ZhM, Bogdanov OV. Effects of transcranial micropolarization of the frontal cortex on the state of motor and cognitive functions in extrapyramidal pathology. *Neurosci Behav Physiol*. 1998;28(4):468–471. doi: [10.1007/BF02464808](https://doi.org/10.1007/BF02464808)
 14. Горелик АЛ, Нарышкин АГ, Скоромец ТА, Егоров АЮ, Мартынов ИВ. Опыт применения транскраниальной микрополяризации в комплексном лечении черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского*. 2016;4(1):50–56. eLIBRARY ID: 28090478
Gorelik AL, Narishkin AG, Skoromec TA, Egorov AU, Martinov IV. Obit primeneniya transcranialnoi micropolarizacii v complexnom lechenii cherepnomo-zgovoi travmi. *Zurnal nevrologii im. B.M. Mankovskogo*. 2016;4(1):50–56. (In Russ.). eLIBRARY ID: 28090478
 15. Шелякин АМ, Преображенская ИГ, Тюлькин ОН. Микрополяризация головного мозга: неинвазивный метод коррекции морфофункциональных нарушений при острых очаговых поражениях головного мозга и их последствиях. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2006;106(10):27–37. Sheliakin AM, Preobrazhenskaia IG, Tiul'kin ON. Micropolarization of the brain: a noninvasive method for correction of morphological and functional disturbances in acute focal brain lesions and their consequences. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006;106(10):27–37. (In Russ.).
 16. Ильичев ВП., Мартынов ИВ, Сапронов ГИ, Механтьева ЛЕ. Опыт комплексного применения нейромодуляционных технологий в реабилитации пострадавших с тяжелой травмой головного мозга. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2017;20(1):33–38. eLIBRARY ID: 29043333
Ilichev VP, Martinov IV, Sapronov GI, Mechantieva LE. Obit kompleksnogo primeneniya neiromodulacionnich tehnologii v reabilitacii postradavshih s tiazeloj travmoi golovnogho mozga. *Prikladni iinformacionnii aspekti medicini*. 2017;20(1):33–38. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29043333
 17. Усманов СА, Маджидова ЕН, Ахмедова ДС, Мухаммадсолих ШБ. Психоречевые нарушения у детей с перинатальными поражениями нервной системы и их коррекция на фоне транскраниальной микрополяризации. *Новый день в медицине*. 2020;30(2):238–241. eLIBRARY ID: 43138048
Usmanov SA, Madjidova YN, Akhmedova DS, Mukhammadsolikh ShB. Dynamics Of Clinical And Neurological Indicators In Children With Speech Disorders On The Background Of Transcranial Micropolarization. *Novii den v medicine*. 2020;30(2):238–241. (In Russ.). eLIBRARY ID: 43138048
 18. Кончугова ТВ, Кульчицкая ДБ, Агасаров ЛГ. Перспективы нейротропной электротерапии в повышении адаптивных возможностей спортсменов (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019;3:169–176. eLIBRARY ID: 38241332
Konchugova TV, Kulchitskaya DB, Agasarov LG. Prospects of neurotropic electrotherapy in increasing the adaptive capacities of athletes (literature review). *Journal of New Medical Technologies, eEdition*. 2019;3:169–176. (In Russ.). eLIBRARY ID: 38241332
 19. Крадинова ЕА, Кулик ЕИ, Назарова ЕВ. Физические факторы в комплексном лечении пограничных психических расстройств. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2018;24(2):77–82. eLIBRARY ID: 36313123
Kradinova EA, Kulik EI, Nazarova EV. Physical Factors in Complex Treatment of Borderline Mental Disorders. *Vestnic fizioterapii i kurortologii*. 2018;24(2):77–82. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36313123
 20. Kirsch DL, Nichols F. Cranial electrotherapy stimulation for treatment of anxiety, depression, and insomnia. *Psychiatr Clin North Am*. 2013;36(1):169–176. doi: [10.1016/j.psc.2013.01.006](https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.01.006)
 21. Kavirajan HC, Lueck K, Chuang K. Alternating current cranial electrotherapy stimulation (CES) for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD010521. doi: [10.1002/14651858.CD010521.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010521.pub2)
 22. Yennurajalingam S, Kang DH, Hwu WJ, Padhye NS, Masino C, Dibaj SS, Liu DD, Williams JL, Lu Z, Bruera E. Cranial Electrotherapy Stimulation for the Management of Depression, Anxiety, Sleep Disturbance, and Pain in Patients with Advanced Cancer: A Preliminary

- Study. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(2):198–206. doi: [10.1016/j.jpainsymman.2017.08.027](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.08.027)
23. Morriss R, Xydopoulos G, Craven M, Price L, Fordham R. Clinical effectiveness and cost minimisation model of Alpha-Stim cranial electrotherapy stimulation in treatment seeking patients with moderate to severe generalised anxiety disorder. *J Affect Disord.* 2019;253:426–437. doi: [10.1016/j.jad.2019.04.020](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.020)
 24. Liu EJ, Zhang WL, Wang JB, Zhao FG, Bai YP. Acupuncture combined with cranial electrotherapy stimulation on generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Chinese Acupuncture & Moxibustion.* 2020;40(11):1187–1190. doi: [10.13703/j.0255-2930.20190917-k0004](https://doi.org/10.13703/j.0255-2930.20190917-k0004)
 25. Черевашенко ЛА, Серебряков АА, Куликов НН, Терешин АТ, Черевашенко ИА. Опыт применения йодобромных ванн и импульсного низкочастотного электростатического поля в санаторно-курортной реабилитации больных с хронической ишемией головного мозга. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2018;(5):212–221. doi: [10.24411/2075-4094-2018-16069](https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16069)
Cherevaschenko LA, Serebryakov AA, Kulikov NN, Tereshin AT, Cherevaschenko IA. Experience of iodide-bromine bath and pulsed low-frequency electrostatic field in sanatorium-resort rehabilitation of patients with chronic brain ischemia. *Journal of New Medical Technologies. eEdition.* 2018;(5):212–221. (In Russ.). doi: [10.24411/2075-4094-2018-16069](https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16069)
 26. Горяев АГ, Кулишова ТВ. Результаты катамнестического исследования качества сна и качества жизни больных с хронической инсомнией после комплексного санаторно-курортного лечения с включением транскраниальной магнитотерапии. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2020;26(4):21–25. doi: [10.37279/2413-0478-2020-26-4-21-25](https://doi.org/10.37279/2413-0478-2020-26-4-21-25)
Goriaev AG, Kulishova TV. Results of a Catamnestic Study of the Quality of Sleep And Quality of Life of Patients with Chronic Insomnia After Complex Spa Treatment With Transcranial Magnetotherapy. *Vestnik fizioterapii i kurortologii.* 2020;26(4):21–25. (In Russ.). doi: [10.37279/2413-0478-2020-26-4-21-25](https://doi.org/10.37279/2413-0478-2020-26-4-21-25)
 27. Крадинова ЕА, Мошкова ЕД, Назарова ЕВ. Эффективность дифференцированного применения физиобальнеотерапии при пограничных психических расстройствах у матерей детей с церебральным параличом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2019;96(3):16–24. doi: [10.17116/kurort201996031x](https://doi.org/10.17116/kurort201996031x)
Kradinova EA, Moshkova ED, Nazarova EV. Efficiency of the differentiated use of physiotherapy for borderline mental disorders in mothers of children with cerebral palsy. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy.* 2019;96(3):16–24. (In Russ.). doi: [10.17116/kurort201996031x](https://doi.org/10.17116/kurort201996031x)
 28. Ширяев ОЮ, Рогозина МА, Дилина АМ, Харькина ДН. Транскраниальная магнитотерапия непсихотических тревожных расстройств в психиатрической практике. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2008;11(1):220–224. eLIBRARY ID: 12959595
Shiryaev OV, Rogozina MA, Dilina AM, Charkina DN. Transcranial magnitotherapy nepsychoticheskikh trevoznich rasstroistv v psichiatricheskoj praktike. *Prikladnii informacionnii aspekti medicini.* 2008;11(1):220–224. (In Russ.). eLIBRARY ID: 12959595
 29. Яковлева ЕП, Гребенникова ВВ, Арнаутова ЕН, Кутюва СД, Цыганкова ТН. Возможности транскраниальной магнитотерапии, транскраниальной электростимуляции и цветоритмотерапии в лечении психоэмоциональных и когнитивных нарушений у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. В сб.: *Профессиональное здоровье и трудовое долголетие. Материалы Международной научно-практической конференции.* 2018:205–208. doi: [10.17187/9T02-3527.97](https://doi.org/10.17187/9T02-3527.97) eLIBRARY ID: 35264695
Yakovleva EP, Grebennikova VV, Arnautova EN, Kutovaya SD, Cygankova TN. Vozmozhnosti transkranial'noj magnitoterapii, tranaskranial'noj elektrostimulyacii i cvetoritmoterapii v lechenii psihoemocional'nyh i kognitivnyh narushenij u bol'nyh s hronicheskoy cerebrovaskulyarnoj nedostatochnost'yu. V sb.: *Professional'noe zdorov'e i trudovoe dolgoletie. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii.* 2018:205–208. (In Russ.). doi: [10.17187/9T02-3527.97](https://doi.org/10.17187/9T02-3527.97) eLIBRARY ID: 35264695
 30. Киспаева ТТ. Физиотерапевтическая коррекция когнитивных нарушений в клинике нервных болезней. *Медицина и экология.* 2009;52(3):9–14.
Kispaeva TT. Physiotherapeutic correction of Cognitive Disorder in Clinic of Nervous System Diseases. *Medicina I ekologiya.* 2009;52(3):9–14. (In Russ.).
 31. Кулишова ТВ, Каркавина АН, Дорожинская ЕВ, Любушкина ЕА, Баранова ЛН. Фундаментальные исследования в области общей магнитотерапии. *Вестник алтайской науки.* 2014;2–3(20–21):50–54. eLIBRARY ID: 22478275
Kulishova TV, Karkavina AN, Dorozhinskaja EV, Lubushkina EA, Baranova LN. Fundamental research in the field of general magnetotherapy. *Vestnik Altaiskoi nauki.* 2014;2–3(20–21):50–54. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22478275
 32. Баранова ЛН. Динамика психоэмоционального статуса у работников локомотивных бригад с артериальной гипертонией на фоне общей магнитотерапии. *Медицина и образование Сибири.* 2014;3:39. eLIBRARY ID: 22147988
Baranova LN. Dynamics of psychoemotional status at employees of locomotive crews with arterial hypertension against general magnetotherapy. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2014;3:39. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22147988
 33. Александров АВ, Ненашева НВ, Дегтярев ВК, Александрова НВ, Мозговая ЕЭ, Александров ВА,

Никитин МВ. Динамика отдельных параметров психологического статуса больных ревматоидным артритом и остеоартрозом под влиянием общей магнитотерапии. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6:81. eLIBRARY ID: 27694831

Aleksandrov AV, Nenasheva NV, Degtyarev VK, Aleksandrova NV, Mozgovaya EE, Aleksandrov VA, Nikitin MV. The Dynamics of individual parameters of the psychological status of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis under the influence of general magnetic therapy. *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2016;6:81. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27694831

34. Maruani J, Geoffroy PA. Bright Light as a Personalized Precision Treatment of Mood Disorders. *Front Psychiatry*. 2019;10:85. doi: [10.3389/fpsy.2019.00085](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00085)
35. Penders TM, Stanciu CN, Schoemann AM, Ninan PT, Bloch R, Saeed SA. Bright Light Therapy as Augmentation of Pharmacotherapy for Treatment of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016;18(5). doi: [10.4088/PCC.15r01906](https://doi.org/10.4088/PCC.15r01906)
36. Sit DK, McGowan J, Wiltrout C, Diler RS, Dills JJ, Luther J, Yang A, Ciolino JD, Seltman H, Wisniewski SR, Terman M, Wisner KL. Adjunctive Bright Light Therapy for Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(2):131–139. doi: [10.1176/appi.ajp.2017.16101200](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101200)
37. Liu YL, Gong SY, Xia ST, Wang YL, Peng H, Shen Y, Liu CF. Light therapy: a new option for neurodegenerative diseases. *Chin Med J (Engl.)*. 2020;134(6):634–645. doi: [10.1097/CM9.0000000000001301](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001301)
38. Терешин АЕ, Кирьянова ВВ, Решетник ДА, Ефимова МЮ, Савельева ЕК. Фотохромотерапия узкополосным оптическим излучением с длиной волны 530 нм в когнитивной реабилитации пациентов с очаговыми поражениями головного мозга. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2019;11(1):27–38. doi: [10.17816/mechnikov201911127-38](https://doi.org/10.17816/mechnikov201911127-38)
Tereshin AE, Kiryanova VV, Reshetnik DA, Efimova MYu, Saveyeva EK. Photochromotherapy Using Narrow-Band Optical Radiation of 530 Nm Wavelength in Cognitive Rehabilitation of Patients with Focal Brain Lesions. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(1):27–38. (In Russ.). doi: [10.17816/mechnikov201911127-38](https://doi.org/10.17816/mechnikov201911127-38)
39. Barrett DW, Gonzalez-Lima F. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans. *Neuroscience*. 2013;230:13–23. doi: [10.1016/j.neuroscience.2012.11.016](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.016)
40. De la Torre JC. Treating cognitive impairment with transcranial low level laser therapy. *J Photochem Photobiol*. 2017;168:149–155. doi: [10.1016/j.jphotobiol.2017.02.008](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.02.008)
41. Naeser MA, Martin PI, Ho MD, Krengel MH, Bogdanova Y, Knight JA, Yee MK, Zafonte R, Frazier J, Hamblin MR, Koo BB. Transcranial, Red/Near-Infrared Light-Emitting Diode Therapy to Improve Cognition in Chronic Traumatic Brain Injury. *Photomed Laser Surg*. 2016;34(12):610–626. doi: [10.1089/pho.2015.4037](https://doi.org/10.1089/pho.2015.4037)
42. Vargas E, Barrett DW, Saucedo CL, Huang LD, Abraham JA, Tanaka H, Haley AP, Gonzalez-Lima F. Beneficial neurocognitive effects of transcranial laser in older adults. *Lasers Med Sci*. 2017;32(5):1153–1162. doi: [10.1007/s10103-017-2221-y](https://doi.org/10.1007/s10103-017-2221-y)
43. Wu JJ, Cui Y, Yang YS, Kang MS, Jung SC, Park HK, Yeun HY, Jang WJ, Lee S, Kwak YS, Eun SY. Modulatory Effects of Aromatherapy Massage Intervention on Electroencephalogram, Psychological Assessments, Salivary Cortisol and Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Complementary Therapies in Medicine*. 2014;22(3):456–462. doi: [10.1016/j.ctim.2014.04.001](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.04.001)
44. Kinkead B, Schettler PJ, Larson ER, Carroll D, Sharenko M, Nettles J, Edwards SA, Miller AH, Torres MA, Dunlop BW, Rakofsky JJ, Rapaport MH. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. *Cancer*. 2018;124(3):546–554. doi: [10.1002/cncr.31064](https://doi.org/10.1002/cncr.31064)
45. Sherman KJ, Ludman EJ, Cook AJ, Hawkes RJ, Roy-Byrne PP, Bentley S, Brooks MZ, Cherkin DC. Effectiveness of therapeutic massage for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2010;27(5):441–450. doi: [10.1002/da.20671](https://doi.org/10.1002/da.20671)
46. Rapaport MH, Schettler P, Larson ER, Edwards SA, Dunlop BW, Rakofsky JJ, Kinkead B. Acute Swedish Massage Monotherapy Successfully Remediate Symptoms of Generalized Anxiety Disorder: A Proof-of-Concept, Randomized Controlled Study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(7):e883–891. doi: [10.4088/JCP.15m10151](https://doi.org/10.4088/JCP.15m10151)
47. Zhao H, Gu W, Zhang M. Massage Therapy in Nursing as Nonpharmacological Intervention to Control Agitation and Stress in Patients with Dementia. *Altern Ther Health Med*. 2020;26(6):29–33.
48. Бериханова РР, Миненко ИА. Возможности нелекарственной коррекции климактерических нарушений у женщин с метаболическим синдромом: фокус на протромбогенный потенциал крови и провоспалительный статус. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):53–60. doi: [10.15829/1560-4071-2019-4-53-60](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-53-60)
Berihanova RR, Minenko IA. Possibilities of non-drug correction of menopausal disorders in women with metabolic syndrome: focus on prothrombogenic potential of the blood and pro-inflammatory status. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):53–60. (In Russ.). doi: [10.15829/1560-4071-2019-4-53-60](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-53-60)
49. Напсо ЗК. Научные принципы композитарности природных курортных факторов в реабилитации взрослых и детей с синдромом компьютерной

- усталости. *Научно-практический журнал «Гуманизация образования»*. 2012;(5):38–42.
- Napso ZK. Scientific Principles Kompozitarnosti Natural Resort Factors In Rehabilitation Of Children And Adults With The Syndrome Computer Fatigue. *Nauchno-prakticheskii zurnal "Gumanizaciya obrazovaniya"*. 2012;(5):38–42. (In Russ.).
50. Shevchuk NA. Adapted cold shower as a potential treatment for depression. *Med Hypotheses*. 2008;70(5):995–1001. doi: [10.1016/j.mehy.2007.04.052](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.04.052)
 51. Барашков ГН, Котенко НВ, Гигинейшвили ГР, Ланберг ОА. Применение гидродинамических фитоароматических ванн в сочетании с пелоидотерапией у женщин в период менопаузального перехода. *Вестник восстановительной медицины*. 2019;94(6):17–21.
Barashkov GN, Kotenko NV, Gigineshvili GR, Lanberg OA. Hydrodynamic phytoaromatic baths and peloidotherapy in women during menopausal transition period. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019;94(6):17–21. (In Russ.).
 52. Ушакова НТ. Состояние вегетативного и психоэмоционального статуса у больных первичной дисменореей и его коррекция с использованием немедикаментозных технологий. *Журнал новых медицинских технологий*. 2013;20(2):392–394.
Ushakova NT. State of vegetative and psycho-emotional status in the patient with primary dysmenorrhea and its correction by means of non-medication technology. *Journal of New Medical Technologies*. 2013;20(2):392–394. (In Russ.).
 53. Sutkowy P, Woźniak A, Boraczyński T, Mila-Kierzenkowska C, Boraczyński M. The effect of a single Finnish sauna bath after aerobic exercise on the oxidative status in healthy men. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(2):89–94. doi: [10.3109/00365513.2013.860616](https://doi.org/10.3109/00365513.2013.860616)
 54. Sutkowy P, Woźniak A, Boraczyński T, Mila-Kierzenkowska C, Boraczyński M. Postexercise impact of ice-cold water bath on the oxidant-antioxidant balance in healthy men. *Biomed Res Int*. 2015;2015:706141. doi: [10.1155/2015/706141](https://doi.org/10.1155/2015/706141)
 55. Barić H, Đorđević V, Cerovečki I, Trkulja V. Complementary and Alternative Medicine Treatments for Generalized Anxiety Disorder: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther*. 2018;35(3):261–288. doi: [10.1007/s12325-018-0680-6](https://doi.org/10.1007/s12325-018-0680-6)
 56. Владимирский ЕВ, Каракулова ЮВ, Цепилов СВ. Динамика показателей когнитивной сферы и нейротрофических факторов в процессе бальнеотерапии при дисциркуляторной энцефалопатии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019;96(2):4–10. doi: [10.17116/kurort2019960214](https://doi.org/10.17116/kurort2019960214)
Vladimirskiy EV, Karakulova YuV, Tsepilov SV. Dynamics of the cognitive sphere indicators and neurotrophic factors in the course of balneotherapy of dyscirculatory encephalopathy. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2019;96(2):4–10. (In Russ.). doi: [10.17116/kurort2019960214](https://doi.org/10.17116/kurort2019960214)
 57. Тер-Акопов ГН, Белкин ЮА, Месропян СК. Перспективы применения сухих углекислых ванн в спорте высших достижений. *Современные вопросы биомедицины*. 2017;1(1):8.
Ter-Akopov GN, Belkin YuA, Mesropyan SK. Prospects of using dry carbonic acid bath in sports of higher achievements. *Sovremennye voprosy biomeditsiny*. 2017;1(1):8. (In Russ.).
 58. Шведунова ЛН, Кайсинова АС, Пачин СА, Парамонова ЕМ, Ходова ТВ. Эффективность четырехкратного внутреннего приема минеральной воды в комплексе курортного лечения больных с общим дезадаптационным синдромом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(3):290–292.
Shvedunova LN, Kaisynova AS, Pachin SA, Paramonova YeM, Hodova TV. The Efficiency of Mineral Water Fourfold Internal Taking In Combination With Health Resort Treatment of the Patients Suffered From General Disadaptive Syndrome. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2011;18(3):290–292. (In Russ.).
 59. Агаджанян НА, Быков АТ, Медалиева РХ. Проблемы криотерапии и состояние психоэмоциональной сферы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;17(3):129–132.
Agadzhanian NA, Bykov AT, Medalieva RH. Cryotherapy Problems and Psycho-Emotional State. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2010;17(3):129–132. (In Russ.).
 60. Kujawski S, Newton JL, Morten KJ, Zalewski P. Whole-body cryostimulation application with age: A review. *J Therm Biol*. 2021;96:102861. doi: [10.1016/j.jtherbio.2021.102861](https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2021.102861)
 61. Rymaszewska J, Lion KM, Pawlik-Sobecka L, Pawłowski T, Szcześniak D, Tryпка E, Rymaszewska JE, Zabłocka A, Stanczykiewicz B. Efficacy of the Whole-Body Cryotherapy as Add-on Therapy to Pharmacological Treatment of Depression-A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2020;11:522. doi: [10.3389/fpsy.2020.00522](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00522)
 62. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res*. 2016;77:42–51. doi: [10.1016/j.jpsychires.2016.02.023](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.023)
 63. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Firth J, Cosco T, Veronese N, Salum GA, Schuch FB. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. *J Psychiatry Res*. 2017;249:102–108. doi: [10.1016/j.psychres.2016.12.020](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.020)
 64. Stonerock GL, Hoffman BM, Smith PJ, Blumenthal JA. Exercise as Treatment for Anxiety: Systematic Review and Analysis. *Ann Behav Med*. 2015;49(4):542–56. doi: [10.1007/s12160-014-9685-9](https://doi.org/10.1007/s12160-014-9685-9)

65. Northey JM, Cherbuin N, Pampa KL, Smeed DJ, Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(3):154–160. doi: [10.1136/bjsports-2016-096587](https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587)
66. Barha CK, Davis JC, Falck RS, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T. Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. *Front Neuroendocrinol.* 2017;46:71–85. doi: [10.1016/j.yfrne.2017.04.002](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.04.002)
67. Armour M, Smith CA, Wang LQ, Naidoo D, Yang GY, MacPherson H, Lee MS, Hay P. Acupuncture for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(8):1140. doi: [10.3390/jcm8081140](https://doi.org/10.3390/jcm8081140)
68. Goyatá SL, Avelino CC, Santos SV, Souza Junior DI, Gurgel MD, Terra Fde S. Effects from acupuncture in treating anxiety: integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2016;69(3):602–609. doi: [10.1590/0034-7167.2016690325i](https://doi.org/10.1590/0034-7167.2016690325i)
69. Разумов АН, Ежов ВВ, Довгань ИА, Пономаренко ГН. Лечебные эффекты климатотерапии: наукометрический анализ доказательных исследований. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2020;97(6):59–67. doi: [10.17116/kurort20209706159](https://doi.org/10.17116/kurort20209706159)
Razumov AN, Ezhov VV, Dovgan IA, Ponomarenko GN. Therapeutic effects of climatotherapy: scientometric analysis of evidence-based studies. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy.* 2020;97(6):59–67. (In Russ.). doi: [10.17116/kurort20209706159](https://doi.org/10.17116/kurort20209706159)
70. Kanayama H, Kusaka Y, Hirai T, Inoue H, Agishi Y, Schuh A. Climatotherapy in Japan: a pilot study. *Int J Biometeorol.* 2017;61(12):2141–2143. doi: [10.1007/s00484-017-1418-x](https://doi.org/10.1007/s00484-017-1418-x)
71. Bielini E, Jaroszewska A, Łukowski A, Takayama N. The Effects of a Forest Therapy Programme on Mental Hospital Patients with Affective and Psychotic Disorders. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;17(1):118. doi: [10.3390/ijerph17010118](https://doi.org/10.3390/ijerph17010118)

Сведения об авторах

Анна Александровна Кузюкова, кандидат медицинских наук, ФГБУ НМИЦ РК, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9275-6491>

anna_kuzyukova@mail.ru

Андрей Петрович Рачин, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, ФГБУ НМИЦ РК, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

7851377@gmail.com

Татьяна Венедиктовна Кончугова, профессор, доктор медицинских наук, ФГБУ НМИЦ РК, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

KonchugovaTV@nmicrk.ru

Information about the authors

Anna A. Kuzyukova, Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

anna_kuzyukova@mail.ru

Andrey P. Rachin, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Science Work, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

7851377@gmail.com

Tatiana V. Konchugova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

KonchugovaTV@nmicrk.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

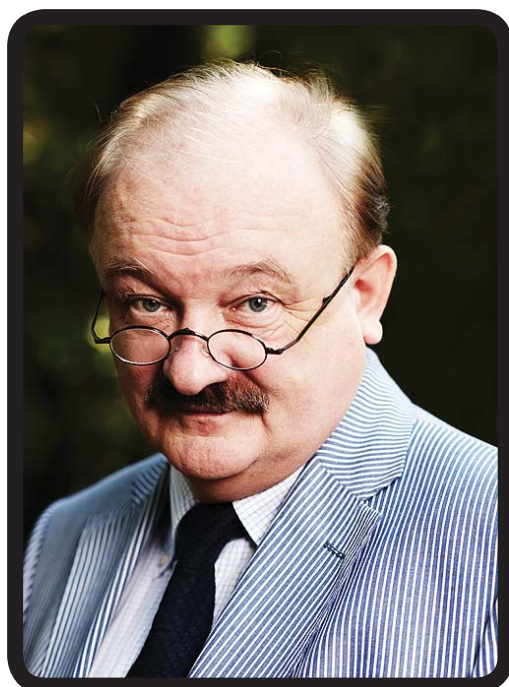
Дата поступления 29.07.2021
Received 29.07.2021

Дата рецензии 24.02.2022
Revised 24.02.2022

Дата принятия 01.03.2022
Accepted for publication 01.03.2022

Памяти профессора Петра Викторовича Морозова

In Memory of Professor Petr V. Morozov



Психиатрическое сообщество понесло тяжелую утрату — 17 июля 2022 года скоропостижно скончался профессор-психиатр Петр Викторович Морозов, широко известный в российских и зарубежных медицинских кругах своими достижениями в научной, просветительской и международной деятельности.

Одно только перечисление регалий и видов занятости профессора П.В. Морозова свидетельствует о необычайной широте его интересов и признании профессиональных заслуг Петра Викторовича разными объединениями психиатрической общественности.

Петр Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и кафедры психиатрии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, вице-президент Российского общества психиатров

по международным вопросам, ректор суздальских школ молодых психиатров, куратор Академии ВПА–Сервье для молодых специалистов стран СНГ, основатель и главный редактор журнала имени П.Б. Ганнушкина «Психиатрия и психофармакотерапия», генеральный секретарь Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА; World Psychiatric Association, WPA)

Петр Викторович Морозов — потомственный психиатр, продолжатель династии знаменитых российских медиков. Он не только сын известнейшего профессора кафедры психиатрии РМАПО, учителя огромного множества врачей-психиатров, члена-корреспондента РАМН Виктора Михайловича Морозова, но еще и внук академика РАН СССР профессора-вирусолога Михаила Акимовича Морозова, создателя вирусной теории шизофрении и хорошо известных разработок по борьбе с вирусной инфекцией, которые оказались актуальными и в период пандемии COVID-19.

Счастливым обладателем генотипа славного рода Морозовых, Петр Викторович с юности обнаруживал незаурядные и поливалентные способности, успешно развив их, приложив самостоятельные усилия и немалый труд в достижении карьерных высот.

Обладая таким бэкграундом и получив блестящее образование во многом в семье, Петр Викторович был в полной мере *selfmade-man*, став профессионалом высшего уровня. Он был знатоком и ценителем художественной литературы, музыки, театра, знал несколько иностранных языков, свободно владея французским и английским, отличался музыкальной и поэтической одаренностью. Творческая активность сопровождала его смолоду и в течение всей жизни.

В молодости Петр Морозов входил в состав одного из первых отечественных вокально-инструментальных ансамблей, исполнял песни на собственные стихи, сочинил две рок-оперы, писал сонеты. Если не всем удавалось в то время бывать на концертах популярного ансамбля, то у многих в памяти всплывают кадры из фильма «Белорусский вокзал», где молодые Петр и его товарищи исполняют свою песню для героев фильма.

Петр Викторович в течение всей жизни оставался необыкновенно яркой личностью, притягивающей к себе друзей и коллег в самых разных жизненных обстоятельствах. Наделенный чертами «ренессансной личности» нашего времени, Петр Викторович был известен своими незаурядными способностями и разноректорными интересами.

Научный путь профессора П.В. Морозова начался обучением в ординатуре и аспирантуре Института психиатрии АМН СССР, за этим последовала успешная защита двух диссертаций — кандидатской и докторской. Психопатологическая разработка дисморфофобии юношеского возраста до сих пор остается ориентиром в диагностике и дальнейшем научном познании этого расстройства при шизофрении. Докторская диссертация на тему «Клинико-биологические международные исследования проблемы классификации психических заболеваний» написана в русле современных тенденций комплексного — клинического и фундаментального — изучения психических заболеваний. Петр Викторович несколько лет заведовал одним из научных отделов НЦПЗ.

Как известно, Петр Викторович Морозов на протяжении многих лет представлял российскую медицину и психиатрию во Всемирной организации здравоохранения, будучи старшим медицинским советником отдела психического здоровья Всемирной организации здравоохранения и возглавляя программу по биологической психиатрии и психофармакологии.

Длительное сотрудничество с представителями известных фармкомпаний также было одной из сторон деятельности Петра Викторовича по продвижению новых видов терапии психических заболеваний. В 1987–1989 гг. он был членом исполкома Европейской коллегии нейропсихофармакологов (ECNP).

Способность развивать параллельно разные виды профессиональной и творческой активности постоянно характеризовала индивидуальность профессора П.В. Морозова. Педагогическая деятельность Петра Викторовича не ограничивалась кафедральным преподаванием психиатрии. Существенным дополнением к нему с обретением полной независимости и оригинальности подходов в работе с молодыми специалистами стало создание Всероссийской школы молодых психиатров в Суздале и руководство ею в качестве ректора. Авторитетность этой образовательной структуры обеспечивалась не только привлечением наиболее успешных исследователей и талантливых лекторов, но и культурологическим аспектом программ и артистичным их воплощением.

Логическим следствием этой активности стало избрание профессора П.В. Морозова председателем комиссии по работе с молодыми учеными Российского общества психиатров, а с 2015 г. Петр Викторович был вице-президентом Российского общества психиатров по международным вопросам. Благодарную память о Петре Викторовиче Морозове сохраняют «...птенцы гнезда Петрова», слушатели Академии ВПА–Сервье,

организованной им для молодых специалистов стран СНГ. Предоставляя возможность молодым врачам-психиатрам и ученым участвовать в международных форумах, Петр Викторович побуждал их к составлению аналитических отчетов об этих событиях. Лучшие из этих отчетов публиковались, в частности, в журнале «Психиатрия». Этот аспект деятельности профессора П.В. Морозова не только был направлен на повышение уровня молодых специалистов, но в конечном итоге способствовал прогрессу отечественной психиатрии.

Петр Викторович и сам в течение всей жизни был преисполнен благодарности своим учителям, прежде всего своему отцу, выдающемуся советскому/российскому психиатру профессору Виктору Михайловичу Морозову, но также почитал и ценил всех, у кого ему пришлось учиться или с кем в последующем на равных сотрудничать. Это отчетливо видно в цитировании работ представителей школы А.В. Снежневского и приверженности принципам клинической науки. Совсем еще недавно Петр Викторович выступил на юбилее академика А.Б. Смулевича с ярким исследованием жизни и научного творчества старейшины отечественной психиатрии и сделал это с блеском, остроумием и благодарной почтительностью.

Международная деятельность всегда составляла значительную долю профессиональной (и не только профессиональной) активности Петра Викторовича Морозова. Помимо работы в ВОЗ он был в последующем членом Кураториума психиатров дунайских стран (DANUBE) и сопредседателем Франко-российского психиатрического общества, членом секции по классификации и диагностике Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА), а с 2011 г. — членом правления и представителем ВПА по Восточной Европе.

В течение многих лет Петр Викторович достойно представлял нашу страну в различных международных организациях, являясь креативным инициатором и модератором многих проектов сотрудничества в области психиатрии.

В 2020 г. на сессии Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА; World Psychiatric Association, WPA) абсолютным большинством голосов Петр Викторович Морозов был избран на высокий пост генерального секретаря ВПА. За 70 лет существования ВПА впервые эту важнейшую позицию в ВПА занял российский профессор-психиатр, удостоенный такого доверия и признания заслуг. Избрание профессора П.В. Морозова генеральным секретарем ВПА свидетельствует о признании отечественной психиатрии международным психиатрическим сообществом. Петр Викторович награжден медалью Крепелина–Альцгеймера Мюнхенского университета за «лечение больных и научные достижения».

Неоценима роль профессора П.В. Морозова в поддержке и публичном отстаивании позиций российской психиатрии в современном мире. Петр Викторович упорно протестовал против нарастающей в мировой психиатрии тенденции игнорирования психопатологии

в современных классификациях психических заболеваний, настаивая на обязательности клинического, а не только формализованного шкального обоснования диагностики психических заболеваний, таргетирования терапии и реабилитации пациентов.

Убедительной аргументации этих положений всегда способствовал свойственный Петру Викторовичу исторический подход к анализу и оценке явлений и приверженность точности сведений об авторах терминов или концепций, датах и других деталях, немаловажных для установления приоритета. Публикацию своих исследований по поводу авторства первых описаний психопатологических расстройств Петр Викторович доверял и журналу «Психиатрия». Профессор П.В. Морозов был не только автором и рецензентом журнала «Психиатрия», но и безотказным консультантом в журнальной работе.

Склонность к историческому анализу обнаруживалась у Петра Викторовича еще с юности. На протяжении всей жизни он сохранял увлечение пушкинистикой, изучением разных страниц истории нашей страны, прежде всего событий ВОВ, но предметом его исторических изысканий могла стать и малоизвестная картина в региональном музее. Уделяя внимание анализу современных общественно значимых процессов в мире, Петр Викторович становился участником такого рода событий, членом общественных организаций, таких как движение «Врачи без границ», встреч ветеранов войны, бывших узников концлагерей, как его отец, и их потомков. Открытый всему новому, профессор П.В. Морозов откликнулся на создание Союза охраны психического здоровья активным сотрудничеством и креативным участием в его проектах.

Профессор П.В. Морозов увлеченно занимался просветительской деятельностью и, нужно признать, не только в области психиатрии. Наряду с чтением лекций и проведением вебинаров, Петр Викторович успешно осуществлял издательскую деятельность, став основателем нескольких журналов. В 1981–1986 гг. он был главным редактором журнала «Biological Approaches to Mental Health», с 1990 по 1996 гг. — главным редактором франко-русского журнала «Синапс», в 1994–1999 гг. — главным редактором российско-голландского «Русского медицинского журнала». Основанное Петром Викторовичем медицинское издательство «MEDIAMEDICA» выпускало около 30 периодических изданий, в 12 медицинских журналах (психиатрия, неврология, педиатрия, пульмонология, хирургия и др.) он был главным редактором. С 1999 г. он основатель и главный редактор журнала им. П.Б. Ганнушкина «Психиатрия и психофармакотерапия», а с 2012 г. — основатель и главный редактор научно-публицистической газеты «Дневник психиатра». Это издание Петр Викторович сделал своего рода летописью психиатрии

с глубоким историческим погружением в прошлое нашей специальности и отражением современных противоречивых процессов в этой области.

В 1998–2005 гг. Петр Викторович Морозов — автор и ведущий медицинской программы «Консилиум» на федеральном телеканале «Культура». Обладая несомненным литературным даром и владением слогом, он стал автором 10 книг и более 250 публикаций, изданных на девяти языках. Петр Викторович издал труды и лекции профессора Виктора Михайловича Морозова, представив изучающим психиатрию и уже опытным врачам уникальные по своей ценности клинические размышления самого талантливого ученика классика российской психиатрии Петра Борисовича Ганнушкина. Петр Викторович стал издателем и соавтором коллективной монографии о вирусной гипотезе этиологии психических заболеваний, выдвинутой еще его замечательными предками. В серии «Библиотека Союза охраны психического здоровья» ИД «Городец» вышел ряд книг П.В. Морозова («Выдающиеся психиатры XX века», «Титаны психиатрии XX столетия», «Антология избранных текстов отечественных психиатров»). Информационная поддержка этих изданий и их рецензирование осуществлялись в журнале «Психиатрия». По мнению профессора Петра Викторовича, молодые психиатры должны знать жизнеописания ученых из разных стран, которых объединяли два важнейших качества, присущие и ему самому, — любовь к профессии и преданность науке.

В конце жизни Петр Викторович открыл нам еще одну грань своего таланта, успев опубликовать повесть (в форме условного «киносценария») с автобиографическими мотивами «Свихнулся век». Замечательный стиль в прозе, способность «затронуть душу» в творчестве отражали открытость, приветливость и доброжелательность Петра Викторовича Морозова в жизни, выдающуюся способность находить контакты и дипломатические решения с различными людьми, редкое умение создавать дружескую атмосферу вокруг себя. В памяти останется чувство юмора, присущее Петру Викторовичу, шуточный тон в общении и мягкая самоирония истинного интеллигента.

Уход Петра Викторовича — невосполнимая потеря для отечественной психиатрии, впереди у него было еще много планов. С благодарностью за возможность профессионального и дружеского общения с Петром Викторовичем Морозовым следует признать, что нам еще предстоит сполна оценить его разностороннюю деятельность, бережно сохранить его интеллектуальное наследие и продолжить начатые или задуманные им проекты.

Редакционная коллегия журнала «Психиатрия»



РЕКСАЛТИ®
брексипипразол
таблетки

РЕКСАЛТИ®

ПЕРЕЗАГРУЗКА ОЖИДАНИЙ

Регистрационный номер: ЛП-006867. **Торговое наименование:** Рексалти. **Международное непатентованное наименование:** брекспипразол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** Антипсихотическое средство (нейролептик). **Показания к применению** Лечение шизофрении. **Противопоказания** Повышенная чувствительность к брекспипразолу или любому компоненту в составе лекарственного препарата. Наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы. Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). Применение препарата у пациентов с установленным медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6, принимающих сильные/умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4. Применение препарата у пациентов, принимающих сильные/умеренные ингибиторы изофермента CYP2D6 в сочетании с сильными/умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. **С осторожностью** Высокий риск совершения суицида; гипертония; факторы риска развития сахарного диабета; артериальная гипотензия и состояния, способствующие развитию артериальной гипотензии (дегидратация, гиповолемия, прием гипотензивных препаратов) или артериальной гипертензии (включая прогрессирующую и тяжелую); цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, нарушения проводимости сердца); наследственное удлинение QT интервала и одновременный прием с препаратами, которые удлиняют QT интервал; электролитные нарушения; факторы риска развития венозной тромбоэмболии; злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) в анамнезе; экстрапирамидные симптомы (ЭПС) в анамнезе; судорожные припадки в анамнезе и состояния, при которых снижен судорожный порог; повышенный риск развития аспирационной пневмонии (например, при дисфагии, дискинезии пищевода); состояния, способствующие повышению температуры тела (например, усиленная тренировка, воздействие высокой температуры, прием антихолинергических препаратов); расстройство контроля над побуждениями в анамнезе; лейкопения/нейтропения и лекарственная лейкопения/нейтропения в анамнезе; период грудного вскармливания; пожилой возраст (65 лет и старше); одновременный прием с сильными ингибиторами изоферментов CYP3A4/CYP2D6; одновременный прием с индукторами изофермента CYP3A4; одновременный прием с лекарственными средствами для лечения заболеваний ЦНС, вызывающими аналогичные нежелательные реакции; умеренная и тяжелая почечная и печеночная недостаточность. **Беременность** Применение Рексалти не рекомендуется у беременных и у женщин детородного возраста, не использующих средства контрацепции. Новорожденные, которые подвергались воздействию антипсихотических препаратов, включая брекспипразол, в период внутриутробного развития в третьем триместре беременности, подвержены риску развития экстрапирамидных симптомов и/или проявлений синдрома отмены, которые могут варьировать по степени тяжести и продолжительности в послеродовом периоде. Отмечались случаи возбуждения, повышенного и пониженного мышечного тонуса, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома, расстройства приема пищи. Новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением. **Период грудного вскармливания** Риск для новорожденных и грудных детей не может быть исключен. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/отказе от терапии Рексалти, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери. **Фертильность** Влияние брекспипразола на фертильность не изучали. **Способ применения и дозы** Препарат Рексалти принимают внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата составляет 1 мг один раз в сутки в период 1-4 день. Диапазон рекомендованных доз составляет от 2 мг до 4 мг один раз в сутки. Дозу увеличивают до 2 мг один раз в сутки в период 5-7 день, а затем увеличивают до 4 мг один раз в сутки на 8-й день в зависимости от клинического ответа пациента на лечение и переносимости лечения. Максимальная рекомендованная доза составляет 4 мг в сутки. Переход с других антипсихотических препаратов на препарат Рексалти При переходе с других антипсихотических препаратов на препарат Рексалти следует предусмотреть постепенное титрование дозы обоих препаратов с постепенной отменой предшествующего препарата с началом приема препарата Рексалти. **Переход с препарата Рексалти на другие антипсихотические препараты** При переходе с терапии препаратом Рексалти на другие антипсихотические препараты титрование дозы обоих препаратов не требуется. После отмены препарата Рексалти назначается новый антипсихотический препарат в минимальной дозе. Следует учитывать, что концентрация брекспипразола в плазме будет снижаться постепенно до полного вымывания препарата в течение 1-2 недель. **Особые группы пациентов** Пациенты пожилого возраста Эффективность и безопасность брекспипразола для лечения шизофрении у пациентов в возрасте 65 лет и старше не установлены. Невозможно дать рекомендации по минимальной эффективной и безопасной дозе для этой популяции пациентов. **Почечная недостаточность** У пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности максимальная доза должна быть снижена до 3 мг один раз в сутки. **Печеночная недостаточность** У пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (оценка по шкале Чайлд-Пью ≥ 7) максимальная суточная доза должна быть снижена до 3 мг один раз в сутки. **Пациенты с медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6** Следует изменить дозу препарата при назначении его пациентам с установленным медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6. Дети Эффективность и безопасность брекспипразола у детей и подростков до 18 лет не установлены. **Побочное действие** Наиболее частыми нежелательными реакциями были акатизия (5,6 %) и увеличение массы тела (3,9 %). **Нарушения со стороны иммунной системы** часто: сыпь; **нечасто:** ангионевротический отек, крапивница, отек лица. **Нарушения метаболизма и питания** часто: увеличение массы тела. **Психические нарушения** **нечасто:** попытки суицида, суицидальные мысли; **неизвестно:** патологическое влечение к азартным играм, импульсивное поведение, компульсивное переживание, компульсивный шопинг, компульсивное расстройство сексуального поведения. **Нарушения со стороны нервной системы** часто: акатизия, головокружение, тремор, седация; **нечасто:** паркинсонизм; **неизвестно:** судороги, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). **Нарушения со стороны сердца** **неизвестно:** удлинение QT интервала на электрокардиограмме. **Нарушения со стороны сосудов** **нечасто:** венозная тромбоэмболия (включая легочную эмболию и тромбоз глубоких вен), ортостатическая гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** **нечасто:** кашель. Желудочно-кишечные нарушения часто: диарея, тошнота, боль в верхней области живота; **нечасто:** зубной кариес, метеоризм. Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани часто: боль в спине, боль в конечностях; **нечасто:** миалгия; **неизвестно:** абдоминолиз. Лабораторные и инструментальные данные часто: повышение креатинфосфокиназы в сыворотке крови; **нечасто:** повышение артериального давления, повышение триглицеридов и печеночных ферментов в сыворотке крови. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами** Брекспипразол оказывает небольшое или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами вследствие возможных эффектов со стороны нервной системы, например, развития седативного эффекта и/или головокружения, которые являются частыми нежелательными реакциями при применении брекспипразола. **Форма выпуска** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 3 мг. **Условия хранения** При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности** 3 года. **Условия отпуска из аптек** Отпускают по рецепту. **Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей** Представительство компании «Лундбек Экспорт А/С» 2-й Крутицкий пер., 18, стр. 1 Москва, 109044 Тел. (495) 380-31-97

