

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

ПСИХИАТРИЯ PSYCHIATRY (MOSCOW)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

ПСИХОПАТОЛОГИЯ,
КЛИНИЧЕСКАЯ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
ПСИХИАТРИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ПСИХОЛОГИЯ

НАУЧНЫЕ
ОБЗОРЫ

ПАМЯТНЫЕ
ДАТЫ



Том 20·№4·2022

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: mikhaylovam@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. Шарей, 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: mikhaylovam@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 1st half of 2023

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 1-е полугодие 2023 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 06.12.2022

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

0 7 0 0 4 >



9 771683 831007

contents

Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

Comparative Assessment of Augmentation of Antidepressant Therapy with Actovegin and Cerebrolisin in Hospital Psychogeriatric Practice Safarova T.P., Gavrilova S.I., Yakovleva O.B.	6
An Open Comparative Randomized Study of the Effectiveness and Safety of Risperidone and Sodium Valproate for Secondary Prevention of Relapses of Bipolar Disorder I for 24 Month Kostyukova E.G., Ryykin P.V., Alfimov P.V., Shafarenko A.A., Andreychik L.A., Burygina L.A., Mosolov S.N.	14
Association of Non-Suicidal Self-Harm with Anxiety, Depression and Aggressive Behavior in Young Men of Military Age Evseev V.D., Bokhan N.A., Mandel A.I., Kadochnikova S.V.	27
Evaluation of the Effectiveness of Neurocognitive Rehabilitation of Patients with Mild Cognitive Decline under Restrictions during the COVID-19 Pandemic Roshchina I.F., Syunyakov T.S., Osipova N.G., Kurmyshev M.V., Savilov V.B., Andruksenko A.V.	36
COVID-19-Associated Schizophrenia-Like Psychosis Bravve L.V., Zakharova N.V.	44
Treatment of Acute Drug-Induced Psychoses, Associated with Modern Synthetic Psychoactive Substances Bokhan N.A., Usov G.M., Rakitin S.A., Kurushkin M.V.	54
The Use of Non-Drug Therapy Methods in the Complex Treatment of Asthenic Syndrome in Persons Exposed to Emergency Radiation Litvinchuk E.A.	64
Detection of Cognitive Subtypes of Schizophrenia (with Assessment of Perceptual Disorders). A Pilot Study. Karpinskaia V.Yu., Tumova M.A., Lyakhovetsky V.A., Stanovaya V.V., Ivanov M.V.	74
Microglia-Oligodendrocyte Interactions in White Matter of the Prefrontal Cortex in Attack-Like Schizophrenia Vikhreva O.V., Rakhmanova V.I., Uranova N.A.	84
Clinical and Immunological Parameters in the Diagnostics of Asthenic Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure Zozulya S.A., Volel B.A., Fomicheva A.V., Andreev D.A., Otman I.N., Klyushnik T.P.	96
Mental Disorders in Children with Nonspecific Connective Tissue Dysplasia Kalinina M.A., Kotlyarov V.L., Kozlovskaya G.V., Ivanov M.V.	107

Scientific Reviews

Clinical and Genetic Aspects of Depression Comorbid Coronary Heart Disease Dolzhiykov A.V., Troshina D.V., Golimbet V.E., Volel B.A.	115
Monitoring of the Antipsychotic Therapy Effectiveness Miroshnichenko I.I.	128
Charles Bonnet Syndrome in the Clinic of Mental Disorders Mirganyan M.S., Ivanov M.V., Mikhailov V.A.	139

Obituary

Remembering Professor P.V. Morozov	144
---	-----

СОДЕРЖАНИЕ



Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

Сравнительная оценка аугментации актовегином и церебролизинотерапии антидепрессантами в госпитальной психогериатрической практике Сафарова Т.П., Гаврилова С.И., Яковлева О.Б.	6
Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности рисперидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства I типа в течение 24 месяцев Костюкова Е.Г., Рывкин П.В., Алфимов П.В., Шафаренко А.А., Андрейчик Л.А., Бурыгина Л.А., Мосолов С.Н. ...	14
Связь несуицидальных самоповреждений с тревогой, депрессией и агрессивным поведением у лиц призывного возраста Евсеев В.Д., Бохан Н.А., Мандель А.И., Кадочникова С.В.	27
Оценка эффективности нейрокогнитивной реабилитации пациентов с мягким когнитивным снижением в условиях ограничений во время пандемии COVID-19 Роцина И.Ф., Сюняков Т.С., Осипова Н.Г., Курмышев М.В., Савилов В.Б., Андрущенко А.В.	36
COVID-19-ассоциированные шизофреноформные психозы Бравве Л.В., Захарова Н.В.	44
Лечение острых психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ Бохан Н.А., Усов Г.М., Ракитин С.А., Курушкин М.В.	54
Использование методов немедикаментозной терапии в комплексном лечении астенического синдрома у лиц, подвергшихся аварийному облучению Литвинчук Е.А.	64
Выделение когнитивных подтипов шизофрении (с оценкой прецептивных нарушений). Пилотное исследование Карпинская В.Ю., Тумова М.А., Ляховецкий В.А., Становая В.В., Иванов М.В.	74
Взаимодействия микроглии и олигодендроцитов в белом веществе префронтальной коры при приступообразно-прогредиентной шизофрении Вихрева О.В., Рахманова В.И., Уранова Н.А.	84
Клинико-иммунологические показатели в диагностике астенического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью Зозуля С.А., Волель Б.А., Фомичёва А.В., Андреев Д.А., Отман И.Н., Ключник Т.П.	96
Психические расстройства у детей с дисплазией соединительной ткани Калинина М.А., Котляров В.Л., Козловская Г.В., Иванов М.В.	107

Научные обзоры

Клинико-генетические аспекты депрессий, коморбидных ишемической болезни сердца Должиков А.В., Трошина Д.В., Голиббет В.Е., Волель Б.А.	115
Мониторинг эффективности антипсихотической терапии Мирошниченко И.И.	128
Синдром Шарля Бонне в клинике психических расстройств Миргян М.С., Иванов М.В., Михайлов В.А.	139

Некролог

Вспоминая Петра Викторовича Морозова	144
---	-----



© Сафарова Т.П. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 616.895.4; 616.892.3; 616.89-00

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-6-13>

Сравнительная оценка аугментации актовегином и церебролизином терапии антидепрессантами в госпитальной психогериатрической практике

Татьяна Петровна Сафарова, Светлана Ивановна Гаврилова, Ольга Борисовна Яковлева
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

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

Резюме

Обоснование: депрессии у больных пожилого и старческого возраста нередко протекают на фоне церебральных изменений сосудистого и атрофического генеза и сочетаются с нарушением когнитивных функций. Известно, что снижение продукции нейротрофических факторов является одним из ведущих механизмов в патогенезе депрессий. Ранее показана эффективность сочетанной терапии антидепрессантами и препаратами с нейропротективными свойствами, однако требует обоснования дифференцированный подход к назначению нейропротекторов-адьювантов. **Цель:** сравнительная оценка эффективности двух методов аугментации антидепрессивной терапии разными нейропротекторами (актовегином или церебролизином) в лечении депрессий позднего возраста. **Пациенты и методы:** в исследование вошли две группы больных с депрессивным эпизодом легкой и умеренной степени выраженности, сопоставимые по основным демографическим и клиническим параметрам. Больные 1-й группы в течение месяца получали антидепрессанты в сочетании с актовегином. Пациентам 2-й группы одновременно с антидепрессантами назначался церебролизин. Эффективность терапии оценивали по шкалам HAMD-17 и HARS; уровень когнитивного функционирования больных определяли по шкале MMSE. **Результаты:** показана эффективность обоих применявшихся видов комплексной антидепрессивной терапии: как с включением актовегина, так и с включением церебролизина. У больных обеих групп на фоне редукции депрессивных симптомов отмечено значимое ($p < 0,01$) улучшение когнитивного функционирования (по шкале MMSE) к окончанию терапии (без статистически значимых различий между группами). Включение актовегина в схему антидепрессивной терапии пожилых больных оказалось эффективным независимо от типа депрессии, но особенно отчетливо в отношении редукции симптомов тревоги. Назначение церебролизина больным депрессией было более результативным при анергических, астенических, апатических и адинамических депрессиях. **Заключение:** аугментацию антидепрессивной терапии актовегином и церебролизином следует рассматривать как эффективную и рекомендовать для применения в условиях психогериатрического стационара.

Ключевые слова: депрессия, поздний возраст, антидепрессивная терапия, аугментация нейропротекторами, актовегин, церебролизин

Для цитирования: Сафарова Т.П., Гаврилова С.И., Яковлева О.Б. Сравнительная оценка аугментации актовегином и церебролизином терапии антидепрессантами в госпитальной психогериатрической практике. *Психиатрия*. 2022;20(4):6–13. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-6-13>

RESEARCH

UDC 616.89; 616.895.4; 616.892.3; 616.89-00

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-6-13>

Comparative Assessment of Augmentation of Antidepressant Therapy with Actovegin and Cerebrolysin in Hospital Psychogeriatric Practice

Tatiana P. Safarova, Svetlana I. Gavrilova, Olga B. Yakovleva
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

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

Summary

Background: depressions in elderly and senile patients often occur against the background of cerebral changes of vascular and atrophic origin and are combined with impaired cognitive functions. It is known that a decrease in the production of neurotrophic factors is one of the leading mechanisms in the pathogenesis of depression. Previously, the effectiveness of combined therapy with antidepressants and drugs with neuroprotective properties has been shown, but a differentiated approach to the appointment of neuroprotective adjuvants needs substantiation. **The aim** of the study was to carry out comparative evaluation of the effectiveness of two augmentation methods of antidepressant therapy with the inclusion of different neuroprotectors (actovegin or cerebrolysin) in the treatment of depression in the elderly. **Patients and methods:** the study included 2 groups

of patients with a depressive episode of mild and moderate severity, comparable in terms of basic demographic and clinical parameters. Patients of the 1st group received antidepressants in combination with actovegin for a month. Patients of the 2nd group received cerebrolysin simultaneously with antidepressants. The effectiveness of therapy was assessed on the HAMD-17 and HARS scales; the level of cognitive functioning of patients was assessed using the MMSE scale. **Results:** the effectiveness of both used types of complex antidepressant therapy was demonstrated: both with the inclusion of actovegin and with the inclusion of cerebrolysin. In patients of both groups, against the background of a reduction in depressive symptoms, a significant ($p < 0.01$) improvement in cognitive functioning (according to the MMSE scale) was noticed by the end of therapy (without statistically significant differences between the groups). The inclusion of actovegin in the antidepressant therapy regimen for elderly patients proved to be effective regardless of the type of depression, but especially in the reduction of anxiety symptoms. Administration of cerebrolysin to depressed patients was more effective in anergic, asthenic, apathetic and adynamic depressions. **Conclusion:** augmentation of antidepressant therapy with actovegin and cerebrolysin should be considered effective and recommended for use in a psychogeriatric hospital.

Keywords: depression, old age, antidepressant therapy, neuroprotective augmentation, actovegin, cerebrolysin

For citation: Safarova T.P., Gavrilova S.I., Yakovleva O.B. Comparative Assessment of Augmentation of Antidepressant Therapy with Actovegin and Cerebrolysin in Hospital Psychogeriatric Practice. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):6–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-6-13>

ВВЕДЕНИЕ

Депрессии являются наиболее распространенными из всех видов психических расстройств у больных пожилого и старческого возраста. Их частота, по мнению разных авторов, колеблется от 10 до 38% [1, 2]. У большинства пожилых больных (50–68%) депрессии сочетаются с сопутствующими соматическими и неврологическими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, цереброваскулярная патология. У таких больных, особенно на фоне хронического течения сопутствующей соматической патологии, депрессии наблюдаются в два раза чаще по сравнению со здоровыми пожилыми людьми [3]. При депрессии ухудшается течение соматических расстройств, но и депрессия у лиц с хроническими соматическими заболеваниями протекает тяжелее [4].

На фоне пандемии новой коронавирусной инфекции многие исследователи обратили внимание на негативное влияние ее последствий не только на физическое, но и на психическое здоровье населения, особенно старших возрастных групп, как переболевших, так и находящихся в условиях пандемических ограничений. Появились данные о том, что психоневрологические нарушения, встречающиеся в острый период инфекции, могут продолжаться в течение многих месяцев после выздоровления. Среди них особенно высока частота астении, тревоги и депрессии. По данным метаанализа более 30 работ, проведенного J. Deng и соавт. [5, 6], в остром периоде вирусного заболевания депрессия наблюдается у 45% больных, а в отдаленные периоды после перенесенной инфекции депрессивные симптомы сохраняются у 11–31% пациентов. Еще одним частым расстройством у таких больных являются когнитивные нарушения в виде трудностей сосредоточения внимания, нарушения памяти и исполнительных функций [7].

Депрессии у больных пожилого и старческого возраста нередко протекают на фоне церебральных изменений сосудистого и атрофического генеза и часто сочетаются с нарушением когнитивных функций [8]. Подкорковые изменения белого вещества мозга

в префронтальных и височных областях имеют особое значение, так как приводят к нарушению лобно-подкорковых связей и развитию лимбической и фронто-стриальной дисфункции [9–11]. Депрессии позднего возраста сопровождаются высоким суицидальным риском и повышенной смертностью от сопутствующих соматических заболеваний или осложнений терапии [4].

Учитывая высокую частоту и неблагоприятные последствия депрессий в позднем возрасте, особую актуальность приобретает совершенствование антидепрессивной терапии. Лечение депрессий в пожилом и старческом возрасте продолжает вызывать трудности. Это объясняется нередко низкой результативностью и плохой переносимостью пожилыми больными антидепрессивной терапии, что обусловлено влиянием биологических факторов старения [3, 12].

Стало известно, что снижение продукции нейротрофических факторов, представляющих собой регуляторные белки, синтезируемые клетками нервной ткани, является одним из ведущих механизмов в патогенезе депрессий [13–15]. У пожилых больных с депрессивными состояниями и сопутствующей церебральной сосудистой патологией нейротрофический потенциал оказывается особенно сниженным. Лечение таких больных только антидепрессантами не позволяет достичь полной нормализации секреции нейротрофических факторов и полного восстановления процессов нейрогенеза. В этой связи чрезвычайно важным для расширения терапевтических возможностей является поиск и разработка новых терапевтических стратегий фармакотерапии депрессий.

Внимание исследователей привлекают препараты, обладающие мультимодальными нейротрофическими, нейропротективными и энерготропными свойствами. Их применение обосновано последними достижениями нейробиологических наук в изучении патогенеза депрессий [16]. К таким препаратам относятся актовегин и церебролизин, а их присоединение к антидепрессивной терапии представляет особый интерес.

Актовегин обладает мультимодальной активностью и плеiotропными нейропротективными свойствами за счет более чем 200 биологически активных

компонентов в своем составе [17]. Показано, что актовегин оказывает модулирующее влияние на разные патологические звенья, принимающие участие в деградации нейронов (такие как оксидантный стресс, нейровоспаление, апоптоз и другие), что способствует активизации метаболизма и утилизации кислорода и глюкозы в головном мозге [18]. Актовегин широко назначается при цереброваскулярных заболеваниях, болезнях периферических сосудов, при когнитивных нарушениях. В последнее время актовегин успешно используется для лечения пациентов с когнитивными расстройствами, которые перенесли коронавирусную инфекцию [19].

Церебролизин применяется в клинической практике уже более 30 лет. В состав препарата входит комплекс аминокислот и низкомолекулярных пептидов. Малые молекулы препарата способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Доказано, что препарат обладает мультимодальным воздействием на головной мозг: регулирует мозговой метаболизм, улучшает церебральный метаболизм глюкозы, обладает нейротрофической и нейротрофической активностью [20, 21], а благодаря нейроиммунологическим эффектам снижает образование и высвобождение цитокинов клетками микроглии [22]. Показана терапевтическая значимость церебролизина, в том числе его положительное влияние на течение болезни Альцгеймера, а также его эффективность в лечении додементных когнитивных расстройств и поздних депрессий [16, 23]. Давно обоснована целесообразность назначения церебролизина при недостаточной эффективности и плохой переносимости психотропной терапии в качестве корректора побочных явлений, а также при развитии резистентности к ней [24].

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности комплексной терапии депрессий позднего возраста антидепрессантами новых поколений в сочетании с одним из препаратов, обладающих нейротрофическими свойствами, — актовегином или церебролизином — в условиях психиатрического стационара.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли две группы госпитализированных больных в возрастном диапазоне от 60 до 79 лет с депрессивным эпизодом легкой и умеренной степени выраженности. Диагностическая оценка по МКБ-10 включала рекуррентное депрессивное расстройство (РДР; F33.0–F33.3), биполярное аффективное расстройство (БАР; F31.3, F31.4) или однократный депрессивный эпизод (ДЭ; F32.0–F32.2). Критериями исключения были наличие иных психических заболеваний и тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации.

Этические аспекты

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было

одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 48 от 26.12.2017) и проводилось с соблюдением этических норм и правил биомедицинских исследований (Хельсинкское соглашение Всемирной медицинской ассоциации в редакциях 1964/2013 гг.).

Ethics 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 of Mental Health Research Centre (protocol # 48 from 26.12.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Больные 1-й группы в течение 1 мес. получали антидепрессанты новых поколений (венлафаксин, флувоксамин или агомелатин) в сочетании с актовегином. Пациентам 2-й группы одновременно с теми же антидепрессантами назначался церебролизин.

Больные принимали антидепрессанты внутрь. Венлафаксин назначался в дозе 75–150 мг/сут в два приема, флувоксамин — в дозе 100–150 мг/сут в два приема, агомелатин — один раз в сутки в одно и то же время (вечером) в дозе 25 мг (при необходимости доза агомелатина могла быть увеличена до 50 мг).

Нейротропекторы применялись парентерально. Актовегин назначался внутримышечно в дозе 5,0 мл 1 раз в день (5 инъекций в неделю с перерывом на выходные дни), общее количество инъекций составляло 20. Курсовое лечение церебролизином предусматривало 20 внутривенных капельных инфузий в дозе 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Состояние больных оценивали до начала лечения, затем на 14-й и 28-й день терапии с применением клинического, психометрического методов. Использовали шкалу Гамильтона для оценки депрессии (HAMD-17) и шкалу Гамильтона для оценки тревоги (HARS). Определение уровня когнитивного функционирования проводили с применением краткого теста оценки психического статуса (MMSE) до начала и к окончанию курса аугментации.

Критериями эффективности проводимой терапии считались изменения медианы суммарного балла шкал депрессии и тревоги Гамильтона (HAMD-17, HARS), мини-теста (MMSE), шкалы общего клинического впечатления CGI (субшкалы улучшения CGI-improvement и субшкалы тяжести CGI-severity) по сравнению с исходной оценкой. Сравнение проводилось в абсолютных значениях и в процентном отношении.

Статистический анализ результатов исследования проводился в программе Statistica 10.0. Для описания выборочного распределения количественных признаков, распределенных по отличному от нормального закона, использовалась медиана (Me), верхний (Q1) и нижний квартили (Q3) и (интерквартильный размах). Для сопоставления двух групп по количественным признакам применяли непараметрические методы статистического анализа с U-тестом Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1. Сравнительная клиническая и социально-демографическая характеристика больных, получавших аугментацию антидепрессивной терапии актовегином (1-я группа) и церебролизин (2-я группа)**Table 1.** Comparative clinical and sociodemographic characteristics of patients receiving augmentation of complex antidepressant therapy: group 1 (with the inclusion of actovegin) and group 2 (with the inclusion of cerebrolysin)

Показатели/Indicators	1-я группа/1 st group антидепрессант + актовегин/ antidepressant + actovegin		2-я группа/2 nd group антидепрессант + церебролизин/ antidepressant + cerebrolysin	
	Абс./Abs	%	Абс./Abs	%
Число больных/Number of patients	21	100	20	100
Мужчины/Men	7	33,3	5	25,0
Женщины/Women	14	66,6	15	75,0
Возраст больных (годы)/Age of patients (years) M [Q25; Q75]	69 [66; 76]		64 [62; 70]	
Диагноз/Diagnosis				
Депрессивный эпизод/Depressive episode	2	9,5	3	15,0
РДР/RDD	10	47,6	11	55,0
БАР/BD	9	42,9	6	30,0
Тяжесть депрессии (HAMD-17)/Severity of depression (HAMD-17)	22 [21; 24]		22 [20; 24]	
Выраженность тревоги (HARS)/Severity of anxiety (HARS)	20 [18; 23]		19,5 [18; 21]	
Суммарный балл MMSE/MMSE score	27 [25; 28]		27 [26; 28]	

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы больных до начала адъювантной терапии были сопоставимы, не имели статистически значимых различий по основным социально-демографическим и клиническим параметрам (табл. 1). Пациенты сравниваемых групп не отличались по медианным показателям тяжести депрессии (22,0 балла по шкале депрессии Гамильтона), выраженности тревоги (20 баллов по шкале тревоги Гамильтона) и по уровню когнитивного функционирования (27,0 балла по MMSE).

Ранее авторами показано отсутствие статистически значимых различий в эффективности антидепрессивной терапии у больных позднего возраста с РДР и БАР [25].

Все больные (41 человек; 100%) полностью завершили курс аугментационной терапии. В обеих сравниваемых группах больных наблюдалась редукция психопатологических расстройств уже к 14-му дню терапии, состояние продолжало улучшаться и к окончанию адъювантного курса (табл. 2). Все изменения по оценочным шкалам на протяжении курса комплексной терапии в обеих группах были статистически значимыми ($p < 0,01$). Степень улучшения когнитивного функционирования между группами также статистически не отличалась.

Динамика показателей по шкале общего клинического впечатления CGI-S и CGI-I подтвердила результаты оценок по основным клиническим шкалам (см. табл. 2). Медианы показателей тяжести состояния статистически значимо ($p < 0,05$) снижались в обеих терапевтических группах. К 14-му дню терапии тяжесть состояния в 1-й группе уменьшилась на 25%, а во 2-й — на 33,3% (различия не достигали статистической значимости), к окончанию терапии — на 66,6 и на 50% соответственно.

Результаты проведенного анализа показали минимальную частоту нежелательных явлений (НЯ)

проводившейся комплексной терапии. Серьезных НЯ ни в одной из терапевтических групп отмечено не было. НЯ, возникшие у девяти пациентов (21,9%), были расценены как легкие, они наблюдались преимущественно в начале лечения (чаще на 1-й неделе терапии) и не требовали отмены препаратов.

В 1-й группе НЯ отмечались у шести человек (28,5%), чаще такие, как тошнота, сухость и ощущение горечи во рту. Во 2-й группе НЯ зарегистрированы у трех больных (15%), было отмечено усиление тревоги и нарушение сна, что может свидетельствовать о некоторых активирующих эффектах терапии. Отмеченные нарушения не требовали отмены терапии и разрешались ко 2–3-й неделе терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное сравнительное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность комплексной антидепрессивной терапии с включением как актовегина, так и церебролизина. Преимущества комплексной антидепрессивной терапии по сравнению с монотерапией антидепрессантами при лечении депрессий позднего возраста были представлены в работах, проведенных в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ. Показана более высокая эффективность и скорость развития терапевтического ответа, более выраженное улучшение когнитивных показателей и лучшая переносимость терапии при проведении аугментации нейротропными [26, 27].

Как известно, процессы старения сопровождаются снижением энергетического метаболизма, повышенным образованием свободных радикалов, увеличением вязкости в мембранах нейронов, снижением нейропластичности, что приводит к апоптозу нейронов. Все эти механизмы задействованы и в патогенезе депрессий [28]. Такие препараты, как актовегин и церебролизин, обладают мультимодальным плейотропным действием

Таблица 2. Сравнительная динамика показателей психометрических шкал у больных с комплексной антидепрессивной терапией**Table 2.** Comparative dynamics of indicators of psychometric scales in patients with complex antidepressant therapy

Показатели/Indicators	1-я группа/1 st group антидепрессант + актовегин/ antidepressant + actovegin M [Q1; Q3]	2-я группа/2 nd group антидепрессант + церебролизин/ antidepressant + cerebrolysin M [Q1; Q3]
HAMD-17 0 день/0 day 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	23,0 [22; 24] 14,0 [12; 16]* 5,0 [4; 8]*	22,0 [20; 24] 15,5 [13,5; 17]* 8,5 [6,5; 12]*
Улучшение по шкале HAMD-17 (%) /Improvement on the HAMD-17 scale (%) 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	36,8 [32,0; 44,0] 73,6 [63,6; 82,6]	30,5 [27,3; 39,6] 63,6 [43,3; 70,3] [†]
HARS 0 день/0 day 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	20,0 [18; 23] 14,0 [10; 15]* 4,0 [3; 11]*	19,5 [18; 21] 14,0 [11; 15]* 7,5 [4,5; 13]*
% улучшения по шкале HARS (%) /Improvement on the HARS scale (%) 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	36,4 [27,7; 50,0] 77,7 [61,1; 83,3]	30,0 [22,3; 35,4] [†] 60,0 [34,3; 75,04] [†]
MMSE 0 день/0 day 28-й день терапии/Day 28 of therapy	27,0 [25; 28] 29,0 [28; 30]*	27,0 [26; 28] 29,0 [28; 30]*
Улучшение по шкале MMSE (%) /Improvement on the MMSE scale (%) 28-й день терапии/Day 28 of therapy	7,4 [3,57; 11,5]	7,6 [3,57; 11,3]
CGI-S 0 день/0 day 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	4,0 [4; 4] 2,0 [2; 3]* 1,0 [1; 2]*	4 [3,5; 4] 3 [2; 3]* 2 [1; 2]*
Улучшение по шкале CGI-S (%) /Improvement on the CGI-S scale (%) 14-й день терапии 28-й день терапии	25,0 [25; 50] 66,6 [50; 75]	33,3 [25; 50] 50 [41,6; 66,6] [†]
CGI-I 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	3,0 [1; 2] 1,0 [1; 2]	3,0 [2; 3] 2,0 [2; 3]
Улучшение по шкале CGI-I (%) /Improvement on the CGI-I scale (%) 14-й день терапии/Day 14 of therapy 28-й день терапии/Day 28 of therapy	25,0 [25; 50] 66,6 [50; 75]	33,3 [25; 50] 50,0 [25; 75] [†]

Примечания: данные представлены как медиана и квартили, M [Q25; Q75]; различия по сравнению с исходным уровнем: внутригрупповые: * $p < 0,05$; между группами: [†] $p < 0,05$.

Notes: The data are presented as median and quartiles, M [Q25; Q75]; differences compared to the baseline level: intra-group: * $p < 0.05$; between groups: [†] $p < 0.05$.

(антигипоксантами, антиоксидантами, антиапоптозными), повышают энергетический обмен в клетках головного мозга за счет усиления утилизации глюкозы и кислорода.

Таким образом, аугментация эффективности терапии депрессий позднего возраста может быть обусловлена воздействием нейропротекторов на патогенетические механизмы, которые одновременно характерны как для депрессии, так и для старения.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали дифференцированный эффект изученных препаратов с нейропротективными свойствами на разные типы депрессий. Сбалансированный анксиолитический и антидепрессивный спектр психотропной активности комплексной терапии с включением актовегина позволяет рекомендовать комплексную терапию с добавлением актовегина при клинически различных вариантах депрессии позднего возраста, так как такая

комбинация не вызывает гиперстимуляцию и усиление тревоги.

Антидепрессивную терапию с добавлением церебролизина целесообразно применять для лечения депрессий, в структуре которых преобладают анергические, астенические, апатические и адинамические проявления. Наличие у церебролизина отчетливых активирующих свойств было отмечено как в нашем предшествующем исследовании [29], так и в исследовании других авторов [30]. Позитивное влияние терапии церебролизинотерапией на астено-депрессивные расстройства при мягкой и умеренной деменции в структуре болезни Альцгеймера было установлено в работе Н.Д. Селезневой и соавт. [31].

В настоящем исследовании в сравниваемых терапевтических группах отмечалась значимая позитивная динамика когнитивного функционирования больных на фоне редукции депрессивных нарушений без

статистически значимых различий между группами. Как известно, депрессии в позднем возрасте являются особенно когнитивно уязвимыми. Улучшение когнитивного функционирования может быть обусловлено не только редукцией депрессивной симптоматики, но и влиянием адъювантных препаратов, обладающих мультимодальной активностью и плейотропными нейротропными свойствами.

Таким образом, как актовегин, так и церебролизин могут быть рекомендованы для проведения эффективной и безопасной аугментации антидепрессивной терапии у больных позднего возраста. Повышение эффективности терапии может быть обусловлено воздействием на патогенетические механизмы, которые характерны как для депрессии, так и для старения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Valiengo L, Stella F, Forlenza OV. Mood disorders in the elderly: prevalence, functional impact, and management challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2105–2114. doi: [10.2147/NDT.S94643](https://doi.org/10.2147/NDT.S94643)
2. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: A review. *JAMA*. 2017;20:2114–2122. doi: [10.1001/jama.2017.5706](https://doi.org/10.1001/jama.2017.5706)
3. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord*. 2002;69(1–3):47–52. doi: [10.1016/s0165-0327\(00\)00332-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00332-3)
4. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019;9:188. doi: [10.1038/s41398-019-0514-6](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6)
5. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, Huang E, Zuo QK. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90–111. doi: [10.1111/nyas.14506](https://doi.org/10.1111/nyas.14506) Epub 2020 Oct 2. PMID: 33009668; PMCID: PMC7675607
6. Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, Gasnier M, Lecoq A.-L, Meyrignac O, Noel N, Baudry E, Bellin M-F, Beurnier A, Choucha W, Corruble E, Dortet L, Hardy-Leger I, Radiguer F, Sportouch S, Verny C, Wyplosz B, Zaidan M, Becquemont L, Montani D, Monnet X. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325:1525–1534. doi: [10.1001/jama.2021.3331](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331)
7. Мосолов СН. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(3):2–23. doi: [10.21265/PSYPH.2021.31.25.001](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001)
Mosolov SN. Long-term mental disorders after acute coronavirus infection SARS-CoV-2. *Modern therapy of mental disorders*. 2021;(3):2–23. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2021.31.25.001](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001)
8. Rise IV, Haro JM, Gjervan B. Clinical features, comorbidity, and cognitive impairment in elderly bipolar patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1203–1213. doi: [10.2147/NDT.S100843](https://doi.org/10.2147/NDT.S100843)
9. Alexopoulos GS. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10:687–695.
10. Sexton CE, Le Masurier M, Allan CL, Jenkinson M, McDermott L, Kalu UG, Herrmann LL, Bradley KM, Mackay CE, Ebmeier KP. Magnetic resonance imaging in late-life depression: vascular and glucocorticoid cascade hypotheses. *Br J Psychiatry*. 2012;201(1):46–51. doi: [10.1192/bjp.bp.111.105361](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.105361) PMID: 22753853
11. Reppermund S, Zhuang L, Wen W, Slavin MJ, Trollor JN, Brodaty H, Sachdev PS. White matter integrity and late-life depression in community-dwelling individuals: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Br J Psychiatry*. 2014;205(4):315–320. doi: [10.1192/bjp.bp.113.142109](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.142109) Epub 2014 Aug 21. PMID: 25147370
12. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1588–1601. doi: [10.1176/appi.ajp.162.9.1588](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1588)
13. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci*. 2002;22:3251–3261. doi: [10.15690/vramn1107](https://doi.org/10.15690/vramn1107)
14. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. *Трудный пациент*. 2010;10(8):3–7.
Gusev EI, Bogolepova AN. The role of neuroplasticity processes in the development of depressive disorders. *Trudnyj pacient*. 2010;10(8):3–7. (In Russ.).
15. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opin Pharmacol*. 2007;7:18–21. doi: [10.1016/j.coph.2006.08.009](https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.009)
16. Гаврилова СИ, Сафарова ТП. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 2. *Психиатрия*. 2021;19(3):80–89. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89)
Gavrilova SI, Safarova TP. Neurotrophins and neurotrophic therapy (based on the Cerebrolysin model) in elderly patients with cognitive disorders and depression. Part 2. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(3):80–89. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89)
17. Muresanu DF. Neuromodulation with pleiotropic and multimodal drug — future approaches to treatment of neurological disorders. *Acta Neurochir Suppl*. 2010;106:291–294. doi: [10.1007/978-3-211-98811-4_54](https://doi.org/10.1007/978-3-211-98811-4_54)
18. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, Lauer G, Nell G, Sitte HH. Actovegin: a biological drug for more than

- 5 decades. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(3–4):80–88. doi: [10.1007/s10354-011-0865-y](https://doi.org/10.1007/s10354-011-0865-y)
19. Куташов ВА. Применение Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):65–72. doi: [10.14412/2074-2711-2021-2-65-72](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-65-72)
Kutashov VA. Actovegin use in patients with cognitive impairment after coronavirus infection (COVID-19). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):65–72. (In Russ.). doi: [10.14412/2074-2711-2021-2-65-72](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-65-72)
 20. Gschanes A, Boado R, Sametz W, Windisch M. The drug cerebrolysin and its peptide fraction E021 increase the abundance of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter in brains of young and old rats. *Histochem J.* 2000;32(2):71–77. doi: [10.1023/a:1004003008683](https://doi.org/10.1023/a:1004003008683)
 21. Boado RJ, Wu D, Windisch M. In vivo upregulation of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived peptides. *Neurosci Res.* 1999;34(4):217–224. doi: [10.1016/s0168-0102\(99\)00056-5](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(99)00056-5)
 22. Alvarez XA, Lombardi VR, Fernandez-Novoa L, García M, Sampedro C, Cagiao A, Cacabelos R, Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J Neural Transm Suppl.* 2000;59:281–292. doi: [10.1007/978-3-7091-6781-6_30](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6781-6_30)
 23. Гаврилова СИ, Сафарова ТП. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 1. *Психиатрия.* 2021;19(2):87–103. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103)
Gavrilova SI, Safarova TP. Neurotrophins and Neurotrophic Therapy (Based on the Cerebrolysin Model) in the Treatment of Elderly Patients with Cognitive Disorders and Depression. Part 1. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2021;19(2):87–103. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103)
 24. Беккер РА, Быков ЮВ. Церебролизин® в психиатрии: механизмы действия и терапевтический эффект (Обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2020;22(3):32–48.
Becker RA, Bykov YuV. Cerebrolysin® in psychiatry: mechanisms of action and therapeutic effect (Literature review). *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2020;22(3):32–48. (In Russ.).
 25. Яковлева ОБ, Сафарова ТП, Шипилова ЕС. Использование комплексной антидепрессивной терапии для лечения пожилых депрессивных больных с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством. XVII Съезд психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург [Электронный ресурс www.psychiatr.ru/events/833]: тезисы. Под общ. ред. Н.Г. Незнанова. СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2021:345–346. ISBN 978-5-94651-088-2
Yakovleva OB, Safarova TP, Shipilova ES. The use of complex antidepressant therapy for the treatment of elderly depressive patients with recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder. The XVII Congress of psychiatrists of RUSSIA in conjunction with the International Congress of the World Psychiatric Association “Interdisciplinary approach to comorbidity of mental disorders on the way to integrative treatment”, May 15–18, 2021, St. Petersburg [Electronic resource www.psychiatr.ru/events/833]: abstracts. Ed. of N.G. Neznanov. St. Petersburg: NMITS PN im. V.M. Bekhtereva, 2021:345–346. (In Russ). ISBN 978-5-94651-088-2
 26. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Гаврилова СИ. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара. *Современная терапия психических расстройств.* 2019;(1):21–28. doi: [10.21265/PSYPH.2019.21.31.003](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.21.31.003)
Safarova TP, Yakovleva OB, Gavrilova SI. Treatment optimization of depression in elderly patients in psychiatric conditions. *Modern therapy of mental disorders.* 2019;(1):21–28. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2019.21.31.003](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.21.31.003)
 27. Сафарова ТП, Гаврилова СИ. Применение нейропротекторов в терапии депрессий позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2020;120(10–2):47–54. doi: [10.17116/jnevro202012010246](https://doi.org/10.17116/jnevro202012010246)
Safarova TP, Gavrilova SI. The use of neuroprotectors in the treatment of late-life depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(10–2):47–54. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202012010246](https://doi.org/10.17116/jnevro202012010246)
 28. Hanson ND, Owens MJ, Nemeroff CB. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:2589–2602. doi: [10.1038/npp.2011.220](https://doi.org/10.1038/npp.2011.220)
 29. Калын ЯБ, Сафарова ТП, Шешенин ВС, Гаврилова СИ. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2014;114(6–2):20–29.
Kalyn IaB, Safarova TP, Sheshenin VC, Gavrilova SI. Comparative efficacy and safety of antidepressant mono- and multimodal therapy in elderly patients with depression (a clinical experience in a psychogeriatric hospital). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(6–2):20–29. (In Russ.).
 30. Пантелеева ГП, Артюх ВВ, Крылова ЕС, Деменева АА, Дикая ТИ, Олейчик ИВ, Никифорова ИЮ,

Бебуришвили АА. Церебролизин® как средство оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий. *Психиатрия*. 2008;4–6:70–84.

Panteleeva GP, Artyukh VV, Krylova ES, Demeneva AA, Dikaya TI, Oleichik IV, Nikiforova IYu, Beburishvili AA. Cerebrolysin® as a means of optimizing the psychopharmacotherapy of endogenous depression. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2008;4–6:70–84. (In Russ.).

31. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Герасимов НП, Жариков ГА, Калын ЯБ, Колыхалов ИВ, Коровайцева ГИ,

Робаев ЕИ, Рощина ИФ. Сравнительная эффективность холинергической, глутаматергической и нейропротективной терапии при болезни Альцгеймера. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2002;4(6):215–218.

Selezneva ND, Gavrilova SI, Gerasimov NP, Zharikov GA, Kalyn YaB, Kolykhalov IV, Korovaytseva GI, Rogaev EI, Roshchina IF. Comparative effectiveness of cholinergic, glutamatergic and neuroprotective therapy in Alzheimer's disease. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2002;4(6):215–218. (In Russ.).

Сведения об авторах

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

saftatiana@mail.ru

Светлана Ивановна Гаврилова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

sigavrilova@yandex.ru

Ольга Борисовна Яковлева, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

yakob2003@mail.ru

Information about the authors

Tatiana P. Safarova, Candidate of Medical Sciences, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

saftatiana@mail.ru

Svetlana I. Gavrilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Department of Geriatric Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

sigavrilova@yandex.ru

Olga B. Yakovleva, Candidate of Medical Sciences, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

yakob2003@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 02.06.2022
Received 02.06.2022

Дата рецензии 03.09.2022
Revised 03.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

© Костюкова Е.Г. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.895.8; 616.895.84; 616-00

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>

Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности рисперидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства I типа в течение 24 месяцев

Е.Г. Костюкова¹, П.В. Рывкин¹, П.В. Алфимов², А.А. Шафаренко³, Л.А. Андрейчик⁴, Л.А. Бuryгина⁴, С.Н. Мосолов^{1,5}

¹Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия; ²Клиника «MHS Mental Health Service», Ереван, Армения; ³ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Григорьевна Костюкова, ekostukova@gmail.com

Резюме

Обоснование: сравнительных исследований эффективности монотерапии антипсихотиков второго поколения (АВП) и нормотимиков при вторичной профилактике рецидивов, в том числе с психотической симптоматикой, биполярного аффективного расстройства (БАР) не проводилось. **Цель:** сравнительное изучение особенностей клинического действия рисперидона (РИС) и вальпроата натрия (ВН) при профилактике рецидивов БАР. **Пациенты и методы:** включены 96 больных с БАР I типа (F31, МКБ-10), длительностью заболевания не менее двух лет, наличием не менее двух аффективных эпизодов (в том числе с психотической симптоматикой). Дизайн — открытое сравнительное исследование длительностью 24 месяца. Пациенты были последовательно распределены в группы РИС и ВН, сопоставимые по числу пациентов, клиническим и социодемографическим показателям. Эффективность терапии определялась путем сравнения показателей динамики течения заболевания за два года, предшествующие началу терапии (контрольный период), и за два года после начала терапии (лечебный период). **Результаты:** 14 больных выбыли в первый месяц после начала терапии в связи с нежелательными явлениями (НЯ), 82 (41 в каждой группе) завершили исследование. Суммарная длительность эпизодов сокращалась на 40–60%, частота — на 37,2–43,3% ($p \leq 0,05$). Доля респондеров в группе РИС составляла 78,1%, при приеме ВН — 68,3%. Полное подавление фазообразования наблюдалось у 43,75% в группе РИС, у 10,7% в группе ВН. В группе РИС суммарная длительность депрессивных эпизодов сократилась на 38,3% (NS), маниакальных — на 65,2% ($p \leq 0,001$), в группе ВН — на 31,9% (NS) и на 52,9% ($p \leq 0,05$) соответственно. При БАР с психотическими симптомами в группе РИС было 85% респондеров, среди получавших ВН — 50%. Среднее число НЯ на одного больного в группе ВН составило 0,9, РИС — 2,1. **Выводы:** ВН и РИС сопоставимы по эффективности при лучшей переносимости ВН. При БАР с психотическими симптомами эффективность РИС была выше, чем ВН.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, профилактика рецидивов, вальпроат натрия, рисперидон

Для цитирования: Костюкова Е.Г., Рывкин П.В., Алфимов П.В., Шафаренко А.А., Андрейчик Л.А., Бuryгина Л.А., Мосолов С.Н. Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности рисперидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства I типа в течение 24 месяцев. *Психиатрия*. 2022;20(4):14–26. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>

RESEARCH

UDC 616.895.8; 616.895.84; 616-00

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>

An Open Comparative Randomized Study of the Effectiveness and Safety of Risperidone and Sodium Valproate for Secondary Prevention of Relapses of Bipolar Disorder I for 24 Months

E.G. Kostyukova¹, P.V. Ryvkin¹, P.V. Alifimov², A.A. Shafarenko³, L.A. Andreychik⁴, L.A. Burygina⁴, S.N. Mosolov^{1,5}

¹Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of the FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology”, Ministry of Health, Moscow, Russia

²Clinic “MHS Mental Health Service”, Yerevan, Armenia

³Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

⁴Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena Grigorievna Kostyukova, ekostukova@gmail.com

Summary

Background: Comparative studies of monotherapy with second-generation antipsychotics (SGA) or mood stabilizers in the prevention therapy of Bipolar Disorder (BD) relapses, including those with psychotic symptoms, have not been conducted. **Objective:** a comparative study of the clinical features of risperidone (RIS) and sodium valproate (SV) in the prevention of relapses of BD. **Patients and methods:** 96 patients with BD-I (F31, ICD-10) were included, the duration of the disease was at least

2 years, the presence of at least two affective episodes (including psychotic symptoms). Design — open comparative randomized study. Study duration was 24 months. Patients were sequentially divided into groups of RIS and SV, comparable in the number of patients, clinical and sociodemographic indicators. The effectiveness of therapy was determined by comparing the indicators of the dynamics of the course of the disease for 2 years preceding the start of therapy (control period) and 2 years after the treatment beginning. **Results:** 14 patients dropped out in the first month after the start of therapy due to adverse events, 82 completed the study. The total duration of episodes decreased by 40–60%, the frequency — by 37.2% — 43.3% ($p \leq 0.05$). The proportion of responders in the RIS group was 78.1%, SV — 68.3%. Complete suppression of phase formation was observed in 43.75% in the RIS group, in 10.7% — in the SV group. In the RIS group, the total duration of depressive episodes decreased by 38.3% (NS), manic by 65.2% ($p \leq 0.001$), in the SV group — by 31.9% (NS) and by 52.9% ($p \leq 0.05$), respectively. As to BD with psychotic symptoms, 85% of respondents were in the RIS group, and 50% were in the SV group. The average number of adverse events per patient in the group of SV was 0.9, RIS — 2.1. **Conclusions:** SV and RIS are comparable in effectiveness with better tolerance of SV. In patients with psychotic symptoms, the effectiveness of RIS was higher than that of SV.

Keywords: Bipolar disorder, relapse prevention, sodium valproate, risperidone

For citation: Kostyukova E.G., Ryvkin P.V., Alfimov P.V., Shafarenko A.A., Andreychik L.A., Burygina L.A., Mosolov S.N. An Open Comparative Randomized Study of the Effectiveness and Safety of Risperidone and Sodium Valproate for Secondary Prevention of Relapses of Bipolar Disorder I for 24 Month. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):14–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>

ВВЕДЕНИЕ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) — хроническое заболевание с большой частотой рецидивов, являющихся главным фактором снижения или утраты социальной адаптации пациентов [1–5]. Известно, что приблизительно у 40–50% пациентов заболевание носит прогрессирующий характер с учащением и утяжелением рецидивов и присоединением коморбидных расстройств, которые существенно увеличивают риск суицида. Обязательной и, наверное, самой важной и сложной частью терапии БАР является длительная вторичная профилактика рецидивов, которая позволяет сохранить социальную адаптацию, а подчас и жизнь людей, страдающих этим заболеванием. Арсенал средств для профилактической терапии постоянно пополняется. Внедрение в клиническую практику антипсихотиков второго поколения (АВП) открыло новые перспективы в терапии БАР [6, 7]. Уже сейчас можно говорить, что АВП представляют собой альтернативу антипсихотикам первого поколения при купировании острых маниакальных состояний, психомоторного возбуждения и психотической симптоматики в рамках БАР и используются наряду с препаратами нормотимического действия в различных клинических ситуациях.

Первым в истории обсервационным исследованием применения антипсихотиков для длительной профилактической терапии БАР было наблюдение за пациентами, посещающими клинику резистентных к терапии аффективных расстройств и получающими клозапин [8]. В 2017 г. был проведен метаанализ исследований АВП при профилактике рецидивов БАР, включавший 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ) продолжительностью от 6 мес. до 2 лет и одно обсервационное исследование продолжительностью 4 года [9], в котором АВП (оланзапин, кветиапин, РИС и ziprasidon) использовались в качестве монотерапии и как дополнение к литию, вальпроату натрия или ламотридину. Метаанализ показал, что антипсихотическая монотерапия превосходит плацебо по снижению общего риска рецидива. Все включенные в метаанализ

АВП оказались эффективными в качестве дополнения к нормотимикам (литий/вальпроат/ламотриджин) для профилактики рецидивов после успешного купирования острого эпизода. Для всех АВП эффективность была доказана в отношении предотвращения маниакальных фаз. Только одно исследование по изучению инъекционной формы РИС длительного действия при БАР I типа с быстроциклическим течением (четыре или более эпизода в предыдущем году) не показало статистической значимости по предотвращению рецидивов мании или депрессии. Однако было обнаружено преимущество РИС в 52-недельном наблюдении по сравнению с плацебо в качестве дополнения к нормотимику с более чем двукратным снижением риска рецидива любого эпизода изменения настроения [10]. Кветиапин был единственным препаратом, который в комбинации с нормотимиком оказывал противорецидивное действие как на маниакальные, так и депрессивные эпизоды [11].

Большая часть свидетельств профилактического действия РИС преимущественно в отношении предотвращения маниакальных эпизодов была получена в клинических исследованиях инъекционной пролонгированной формы препарата [12, 13], использование которой обосновывается возможностью лучшего контроля приема терапии [10]. В то же время в повседневной клинической практике для пациентов, обладающих достаточной критичностью к заболеванию и заинтересованностью в лечении, использование таблетированных форм лекарственных препаратов во многих случаях может быть удобнее, чем инъекционных. Однако исследований эффективности таблетированной формы РИС при длительной профилактической или поддерживающей терапии БАР не проводилось. Имеются данные лишь одного 6-месячного открытого многоцентрового исследования [14]. В нем оценивалась эффективность и безопасность монотерапии РИС при маниакальных (YMRS ≥ 20), гипоманиакальных (YMRS ≥ 7), депрессивных (HAM-D > 7) или смешанных (YMRS ≥ 7) эпизодах БАР или при шизоаффективном расстройстве. У пациентов, получавших РИС, отмечалось значительное

улучшение ($p < 0,0001$) по показателям YMRS и HAM-D как через 6 нед., так и через 6 мес., а также по показателям CGI и PANSS как через 4 нед., так и через 6 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось, были двигательные побочные эффекты и увеличение веса.

Противоречивые данные о целесообразности длительной терапии АВП РИС и оланзапином содержит двойное слепое рандомизированное исследование по определению оптимальной продолжительности поддерживающей терапии РИС и оланзапином в сочетании с нормотимиками после купирования маниакального эпизода [15]. В этом исследовании использовались таблетированные формы препаратов. Длительность исследования составляла 52 нед. В него включались больные, достигшие ремиссии после купирования маниакального эпизода РИС или оланзапином, которые добавлялись к литию или ВН. Результаты исследования показали, что дополнительная терапия РИС или оланзапином эффективна в течение 24 нед. после купирования маниакального эпизода, но продолжение приема РИС после этого периода не снижает риск рецидива. Результаты исследования не позволили ответить на вопрос, снижает ли продолжение приема оланзапина после этого периода риск рецидива, однако авторы указывают, что потенциальную пользу продолжения терапии оланзапином необходимо сопоставлять с повышенным риском прибавки веса. Эффективность профилактической терапии с использованием таблетированной формы РИС была описана в нескольких клинических случаях [16–19].

Таким образом, результаты имеющихся исследований указывают на потенциальную возможность проведения успешной длительной противорецидивной терапии РИС, особенно в отношении фаз маниакального полюса. В то же время профилактическое воздействие препарата на фазы депрессивного полюса остается малоизученным. Длительность исследований охватывает период не более 52 нед., поэтому оценить эффективность длительной терапии и ее переносимость не представляется возможным. Сравнительных исследований эффективности монотерапии АВП и классических нормотимиков до настоящего времени не проводилось. Также в научных публикациях не удалось обнаружить данных об исследованиях профилактического действия каких-либо лекарственных препаратов при БАР с психотической симптоматикой, возникающей в периоды рецидивов. До настоящего времени остается неясным, в каких клинических ситуациях целесообразно использование АВП в качестве альтернативы традиционным нормотимикам. Все вышесказанное определяет актуальность настоящего исследования.

В исследовании в качестве препарата сравнения был выбран ВН в связи с тем, что он обладает широким спектром профилактического эффекта. Его способность предотвращать рецидивы мании и депрессии доказаны многочисленными исследованиями [20–23].

Также по спектру своего нормотимического действия он, вероятно, схож с РИС, так как обладает большей эффективностью в отношении профилактики маниакальных фаз по сравнению с депрессивными. Кроме того, из всех нормотимиков он обладает наибольшим потенциалом при профилактике рецидивов БАР I типа с психотическими симптомами [20–23].

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение особенностей клинического действия РИС и ВН при длительной противорецидивной монотерапии БАР I типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование отбирались пациенты с диагнозом БАР (F31) по МКБ-10, длительностью заболевания к моменту начала профилактической терапии не менее двух лет и наличием не менее двух аффективных эпизодов за последний год.

Критериями невключения были беременность и период лактации у женщин; высокий суицидальный риск; наличие декомпенсированных заболеваний почек, печени, сердечно-сосудистой системы; онкологические заболевания, эпилепсия, органические заболевания ЦНС, коморбидные психические заболевания, удовлетворяющие критериям МКБ-10, клинически значимые отклонения от нормы лабораторных показателей, лекарственная или алкогольная зависимость в анамнезе. Также не включались больные, получавшие вторичную профилактическую терапию в последний год или депрессивные формы нейролептиков в последние 4 нед. перед началом исследования.

Этические аспекты

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2003 гг., о надлежащей клинической практике. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Московского НИИ психиатрии МЗ РФ 08.09.2014 (протокол № 18).

Ethic approval

All patients signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Moscow Research Institute of Psychiatry (protocol # 18 from 08.09.2014). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Дизайн исследования — открытое рандомизированное сравнительное исследование длительностью 24 месяца.

Исследуемые препараты назначались в период очередного обострения или сразу по его окончании. В период ремиссии не допускалось применение какой-либо сопутствующей терапии психотропными препаратами, за исключением временного использования гипнотиков для коррекции нарушений сна и анксиолитиков с целью купирования тревоги.

Таблица 1. Распределение больных по полу, возрасту и длительности заболевания в терапевтических группах
Table 1. Distribution of patients by sex, age and duration of the disease in therapeutic groups

Терапевтическая группа/Groups	Мужчины/Males (абс. число/% от общего числа в группе)	Женщины/Females (абс. число/% от общего числа в группе)	Средний возраст/ Mean age ($M \pm m$)	Длительность заболевания в годах/Illness duration (y) ($M \pm m$)
Вальпроат натрия/Valproate sodium ($n = 41$)	10 (24,4)	31 (75,6)	45,9 $\pm$ 3,2	11,9 $\pm$ 2,4
Рisperидон/Risperidon ($n = 41$)	11 (26,8)	30 (73,2)	40,5 $\pm$ 2,9	13,2 $\pm$ 2,7

РИС в период профилактической терапии использовался в дозах от 1 до 6 мг/сут (средняя доза $3,1 \pm 1,2$ мг/сут). Доза корректировалась в процессе терапии в зависимости от эффективности и переносимости терапии. Для ВН использовалась стандартная тактика подбора дозировок, независимо от того, начиналась ли терапия в период очередной фазы или в период ремиссии. ВН применяли три раза в сутки (в таблетках по 300 мг). Нарастивание дозы на 1 таблетку в сутки (300 мг) производилось постепенно, каждые 2–3 дня. При появлении побочных эффектов возвращалась предыдущая доза, которая сохранялась неизменной в период дальнейшего лечения. Больные принимали препарат в дозах от 300 до 1800 мг/сут (средняя суточная доза $910 \pm 76,1$ мг/сут).

Для больных, включенных в исследование в период очередной фазы или приступа, терапевтическая тактика была различной в зависимости от имевшей место психопатологической симптоматики. При назначении РИС в период маниакальной фазы использовались терапевтические дозировки 2–6 мг/сут, которые по мере становления ремиссии сохранялись неизменными или при наличии побочных эффектов снижались до максимально переносимой дозы.

Купирующая терапия рецидивов заболевания, возникавших в период исследования, проводилась на фоне назначенного для профилактики препарата. После достижения ремиссии все использованные для купирования препараты отменяли.

Оценка состояния пациентов, участвующих в исследовании, осуществлялась ежемесячно. На каждого больного по месяцам строился график течения заболевания с учетом длительности и выраженности аффективных и аффективно-бредовых состояний, а также их синдромальной квалификации в соответствии с методикой, предложенной R.M. Post [24]. В период ремиссии регистрировалась спонтанные жалобы больных и побочные эффекты.

Для оценки эффективности профилактической терапии проводилось сравнение показателей динамики течения заболевания у каждого больного за равные по продолжительности отрезки времени («зеркальный» дизайн), обозначенные как контрольный (непосредственно перед началом терапии) и лечебный (с момента начала терапии) периоды. Длительность контрольного и лечебного периодов составляла два года.

Кроме того, в конце лечебного периода эффективность терапии у каждого пациента оценивалась

по разработанной авторами 3-балльной шкале врачебной оценки [25]:

1 — значительный эффект, полные респондеры (ПР) — отсутствие рецидивов БАР или значительное (более чем на 75%) сокращение их суммарной длительности;

2 — частичный эффект, частичные респондеры (ЧР) — сокращение суммарной длительности и выраженности аффективных эпизодов от 50% до 75%;

3 — незначительный эффект, нон-респондеры (НР): сокращение суммарной длительности и выраженности аффективных эпизодов менее чем на 50% и/или увеличение их степени тяжести.

В каждой группе подсчитывалось количество больных с той или иной степенью выраженности профилактического эффекта. Оценка выраженности аффективных и аффективно-бредовых расстройств (амплитуда аффективных колебаний) также производилась по 3-балльной шкале [25]. Отдельно анализировались показатели динамики течения заболевания в подгруппах с наличием психотической симптоматики в период аффективных эпизодов и без нее.

При анализе результатов исследования межгрупповые статистические различия для количественных признаков, выраженных в абсолютных значениях, рассчитывались по ординарному t-критерию Стьюдента, для относительных величин — по критерию Фишера (F-критерию), для качественных признаков — по тесту хи-квадрат.

В исследование были включены 96 пациентов, которые последовательно распределялись в одну из терапевтических групп (ВН и РИС) по 48 пациентов в каждой. Каждый второй пациент, удовлетворявший критериям включения после купирования острой симптоматики, распределялся в группу принимавших РИС. В первый месяц терапии 14 пациентов (семь из группы ВН и семь из группы РИС) были исключены из исследования в связи с нежелательными явлениями (НЯ).

82 пациента (по 41 пациенту в каждой группе) завершили исследование. Характеристики сравниваемых групп по полу, возрасту, длительности заболевания к моменту начала профилактической терапии указаны в табл. 1. По этим показателям группы не имели статистически достоверных различий, что позволило исключить влияние этих факторов на эффективность профилактической терапии и дало возможность провести статистически корректную сравнительную оценку препаратов.

Таблица 2. Показатели эффективности профилактической терапии рисперидоном и вальпроатом натрия
Table 2. Indicators of the effectiveness of preventive therapy with risperidone and sodium valproate

Период наблюдения/Period of observation	Показатель/Parameters	Рисперидон/ Risperidon (n = 41)	Вальпроат натрия/ Valproate sodium (n = 41)
Средняя суммарная длительность аффективной симптоматики (дней за год)/Mean duration of affective symptoms (days in year)			
контрольный период/control period		161,8 ± 16,3	181,33 ± 16,55
лечебный период/treatment period		62,8 ± 18,7	108,67 ± 9,56
Сокращение длительности за год в процессе профилактической терапии/Decreasing of symptoms duration in a year of prevention		61,2%	40,1%
p		0,001	0,05
ПР/full responders		14 (34,1%)	3 (7,3%)
ЧР/partial responders		18 (43,9%)	25 (60,9%)
Р (ПР + ЧР)/Sum of full and partial responders		32 (78,1%)	28 (68,3%)
НР/non-responders		9 (21,9%)	13 (31,7%)
p P vs HP/R vs NR		0,05	0,05
Наличие психотических симптомов при БАР и эффект превентивной терапии, абс. (%) /Psychotic symptoms in BD and effect of preventive treatment, abs (%)			
БАР с психотической симптоматикой/BD with psychotic symptoms		20/17 (85)	20/10 (50)
БАР без психотической симптоматики/BD without psychotic symptoms		21/15 (71,4)	21/18 (85,7)
Суммарная длительность эпизодов маниакального полюса (дней за год)/Total duration of manic episodes (days in a year)			
контрольный период/control period		65,7 ± 11,5	75,0 ± 14
лечебный период/treatment period		22,8 ± 7,7	35,3 ± 1,05
изменение (%) /change (%)		65,2	52,9
p		0,001	0,05
Суммарная длительность эпизодов депрессивного полюса (дней в год)/Total duration of depressive episodes (days in a year)			
контрольный период/control period		98,4 ± 7,5	106,33 ± 21,19
лечебный период/treatment period		60,7 ± 6,3	72,33 ± 18,95
изменение (%) /change (%)		38,3	31,9
p		0,05	0,05
Соотношение маниакальных и депрессивных эпизодов/The ratio of manic and depressive episodes			
контрольный период/control period		0,67	0,7
лечебный период/treatment period		0,37	0,5
Среднегодовая частота всех эпизодов/Average annual frequency of all episodes			
контрольный период/control period		3,7 ± 1,1	3,87 ± 1,19
лечебный период/treatment period		2,1 ± 0,81	2,47 ± 1,13
изменение (%) /change (%)		43,3	37,2
p		0,05	0,05
Среднегодовая частота маниакальных эпизодов/Annual frequency of manic episodes			
контрольный период/control period		2,1 ± 0,5	2,07 ± 0,68
лечебный период/treatment period		1,1 ± 0,3	1,27 ± 0,61
изменение (%) /change (%)		47,3	38,65
p		нд	нд
Среднегодовая частота депрессивного полюса/Annual frequency of depressive episodes			
контрольный период/control period		1,6 ± 0,8	2,57 ± 0,7
лечебный период/treatment period		1,09 ± 0,2	1,6 ± 0,6
изменение (%) /change (%)		31,5	37,7
p		н/д	н/д
Соотношение числа маниакальных и депрессивных эпизодов (М/Д)/Number ratio of manic and depressive episodes			
контрольный период/control period		1,3	0,80
лечебный период/treatment period		1,0	0,79

Период наблюдения/Period of observation	Показатель/Parameters	Рisperidon/ Risperidon (n = 41)	Вальпроат натрия/ Valproate sodium (n = 41)
Средняя длительность всех эпизодов (в днях)/Mean duration of all episodes (days)			
контрольный период/control period		44,3 ± 7,8	44,7 ± 6,3
лечебный период/treatment period		30,1 ± 6,3	43,1 ± 4,6
изменение (%) / change (%)		32	3,6
p		н/д	н/д
Средняя длительность маниакальных эпизодов/Mean duration of manic episodes			
контрольный период/control period		31,3 ± 6,5	34,2 ± 7,8
лечебный период/treatment period		21,4 ± 5,8	26,1 ± 6,3
изменение (%) / change (%)		31,6	23,7
p		н/д	н/д
Средняя длительность депрессивных эпизодов/Mean duration of depressive episodes			
контрольный период/control period		62,7 ± 10,5	41,4 ± 9,4
лечебный период/treatment period		55,7 ± 11,4	42,8 ± 8,2
изменение (%) / change (%)		11,2	3,4
p		н/д	н/д
Амплитуда аффективной симптоматики (средняя сумма баллов за год)/The amplitude of affective symptoms (mean score in a year)			
контрольный период/control period		9,8 ± 1,0	10,7 ± 1,37
лечебный период/treatment period		3,7 ± 0,5	4,5 ± 1,17
изменение (%) / change (%)		62,2	57,9
p		0,01	0,01

Примечание: Р — респондеры; ПР — полные респондеры; ЧР — частичные респондеры; НР — нонреспондеры, p — статистическая значимость

Note: R — responders; NR — non-responders, p — statistical significance

РЕЗУЛЬТАТЫ

Цифровые данные полученных результатов представлены в табл. 2.

По общей эффективности исследуемые препараты не имели статистически достоверных различий. Число больных с положительным эффектом терапии (суммарное число ПР и ЧР) по шкале врачебной оценки составляло в группе РИС 78,1%, в группе ВН — 68,3%.

Как видно из табл. 2, частичный эффект терапии, т.е. сокращение эпизодов по длительности и частоте, наблюдался чаще, чем полное подавление фазообразования, независимо от назначенного препарата. В то же время более детальный анализ показателей эффективности терапии позволил выявить ряд различий их клинического действия, проявляющихся прежде всего в способности полностью или частично подавлять фазообразование. В группе РИС почти у половины больных (43,75%) с положительным эффектом терапии наблюдалось полное подавление фазообразования (ПР). При лечении ВН ПР составляли лишь 10,7% от общего числа респондеров.

При делении всей группы обследованных пациентов на подгруппы ПР, ЧР и НР результаты анализа данных, полученных по шкале врачебной оценки эффективности терапии, показали, что среди ПР было больше пациентов, получавших РИС (82,3%), по сравнению с группой получавших ВН (17,6%). Несмотря

на существенные различия в значениях этого показателя, статистической значимости достигнуто не было, вероятно, вследствие малочисленности выборки. Среди ЧР (58,1% на ВН и 41,8% на РИС) и НР (59,1% на ВН и 40,9% на РИС) преобладали пациенты из группы ВН. Эти данные позволяют делать вывод о том, что для РИС в большей степени, чем для ВН, было характерно полное подавление аффективных фаз (рис. 1).

В обеих терапевтических группах статистически значимо сокращалась суммарная длительность (на 40–60%) и частота перенесенных эпизодов (от 37,2% до 43,3%) ($p = 0,05$). Также наблюдалось сокращение средней длительности рецидивов, которое, однако, не достигало статистической значимости. В большей степени уменьшение этого показателя наблюдалось в группе РИС (на 32%) по сравнению с ВН, для которого этот показатель оставался практически неизменным (уменьшение на 3,6%).

Лечение каждым из исследуемых препаратов приводило к статистически значимому ($p < 0,01$) уменьшению амплитуды аффективной симптоматики, т.е. к снижению тяжести развивающихся в период профилактики обострений.

Важной характеристикой препарата является спектр его нормотимического действия, а именно: сравнительная сила его редуцирующего действия на фазы разного полюса. Эта характеристика позволяет строить дифференцированный подход к выбору препарата для

проведения профилактической терапии в зависимости от особенностей течения аффективного расстройства. Как видно из табл. 2, оба препарата значительно сокращали частоту и длительность как маниакальных, так и депрессивных эпизодов, что доказывает их истинное нормотимическое действие.

В то же время детальный анализ данных, полученных в результате исследования, показал, что РИС и ВН оказывали более выраженное редуцирующее влияние на мании по сравнению с депрессиями (рис. 2). Сокращение суммарной длительности депрессивных эпизодов при лечении РИС и ВН (на 38,3 и 31,9% соответственно) не имело статистически значимых различий. Сокращение суммарной длительности маниакальных эпизодов было выше в группе РИС (65,2%, $p < 0,001$) по сравнению с ВН (52,9%, $p < 0,05$). Межгрупповых различий по изменению показателя частоты маниакальных или депрессивных эпизодов выявлено не было. Оба препарата приблизительно одинаково (на 30–40%) сокращали частоту рецидивов обоих полюсов, хотя достоверность изменений не была достигнута для показателя редукиции частоты депрессивных фаз в группе РИС.

Внутригрупповые и межгрупповые различия в изменении показателей средней длительности обострений не имели статистической значимости. При лечении РИС и ВН в большей или меньшей степени происходило уменьшение средней длительности маниакальных эпизодов. Некоторое увеличение (на 3,4%) средней

длительности депрессивных фаз в процессе терапии ВН является столь незначительным, что им можно пренебречь.

С целью уточнения профиля нормотимического действия каждого из препаратов был рассчитан коэффициент редукиции маниакальной и депрессивной симптоматики в процессе профилактики (K = процентное изменение суммарной длительности маниакальной симптоматики/процентное изменение суммарной длительности депрессивной симптоматики). Для РИС он составил 1,7, для ВН — 1,6 (см. рис. 2).

Значения этого коэффициента наглядно демонстрируют, что мощность превентивного воздействия как РИС, так и ВН значительно выше в отношении маниакальной симптоматики по сравнению с депрессивной. Таким образом, эти данные позволяют полагать, что при дифференцированном подходе к назначению профилактической терапии в зависимости от характеристик течения заболевания РИС и ВН являются препаратами первого выбора при преобладании маниакальной симптоматики.

Анализ эффективности нормотимической терапии в подгруппах больных с психотической симптоматикой в приступах и без нее показал, что при БАР с психотическими симптомами эффективность РИС (85%) оказалась выше по сравнению с ВН (50%) (рис. 3).

Отмечались также выраженные внутригрупповые различия по числу респондеров в этих диагностических подгруппах. ВН оказался более эффективным при БАР

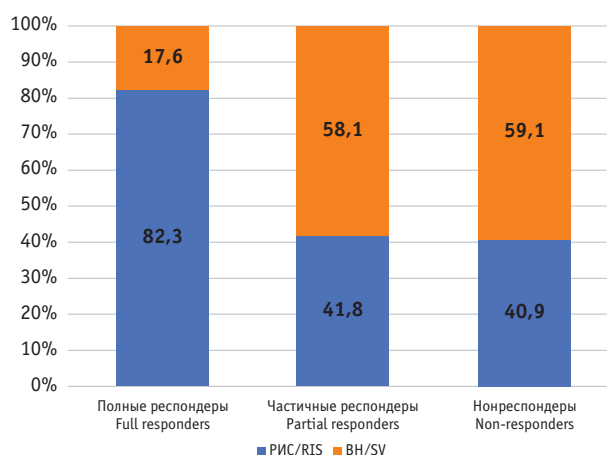


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от использованного для профилактики препарата в подгруппах полных респондеров, частичных респондеров и нон-респондеров по 3-балльной шкале врачебной оценки профилактической эффективности
Примечания: РИС — рисперидон, ВН — вальпроат натрия

Fig. 1. Distribution of patients depending on the drug used for prevention in subgroups of full responders, partial responders and non-responders according to a 3-point scale of medical evaluation of preventive effectiveness

Notes: RIS — risperidone, SV — sodium valproate

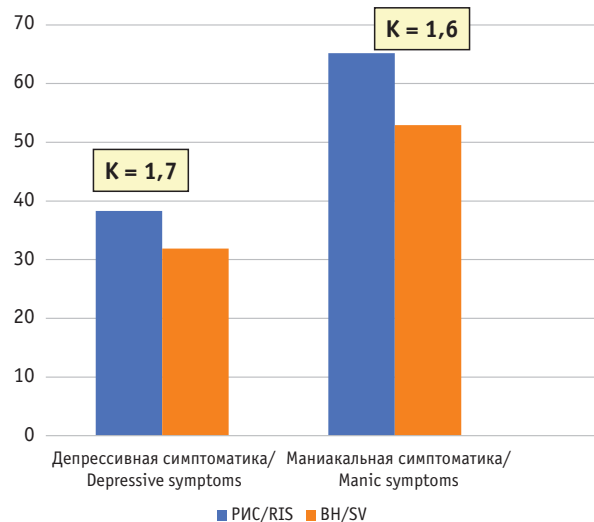


Рис. 2. Сравнительное влияние нормотимиков на длительность маниакальной и депрессивной симптоматики (коэффициент сокращения среднегодовой длительности в процентах)

Примечание: РИС — рисперидон, ВН — вальпроат натрия

Fig. 2. Comparative influence of mood stabilizers on the duration of manic and depressive symptoms (reduction coefficient of average annual duration in percent)

Note: RIS — risperidone, SV — sodium valproate

Таблица 3. Частота нежелательных явлений при профилактической терапии**Table 3.** Frequency of adverse effects during preventive therapy

Побочные эффекты и спонтанные жалобы больных/ Side effects and spontaneous complaints of patients	ВН/SV	РИС/RIS
Слабость, вялость, утомляемость, сонливость/Weakness, drowsiness, fatigue, sleepiness	6 (12,5%)	2 (4,2%)
Ухудшение памяти, внимания/Impairment of memory, attention	1 (2,08%)	–
Снижение двигательной активности/Decreased motor activity	3 (6,25%)	–
Повышение аппетита и увеличение массы тела/Increased appetite and body weight gain	4 (8,33%)	35 (72,9%)
Снижение полового влечения/Decreased libido	2 (4,2%)	22 (45,8%)
Головокружения, головные боли/Dizziness, headaches	2 (4,2%)	2 (4,2%)
Тремор/Tremor	1 (2,08%)	4 (8,33%)
Повышение потоотделения/Increased sweating	3 (6,25%)	–
Диспептические жалобы (тошнота, рвота, гастралгия)/Dyspeptic complaints (nausea, vomiting, gastralgia)	10 (20,8%)	–
Ощущение жара («приливы»)/The feeling of heat (“tides”)	2 (4,2%)	–
Кардиалгии, колебания сосудистого тонуса/Cardialgia, fluctuations in vascular tone	1 (2,08%)	–
Диарея/Diarrhea	3 (6,25%)	–
Аллергические кожные реакции/Allergic skin reactions	1 (2,08%)	–
Оживление сновидений/Reviving dreams	2 (4,2%)	–
Печеночные жалобы (повышение печеночных ферментов)/Hepatic complaints (increased liver enzymes)	2 (4,2%)	2 (4,2%)
Нарушения менструального цикла/Menstrual cycle disorders	–	23 (62,5% женщин)
Галакторея/Galactorrhea	–	21 (43,7%)
Усиление выпадения волос/Increased hair loss	2 (4,9%)	–
Гиперпролактинемия/Hyperprolactinemia	Нет данных	38 (79,2%)
Общее число жалоб и побочных эффектов в группе/Total number of complaints and side effects in the group	45	101
Среднее число жалоб и побочных эффектов в группе на одного больного/Average number of complaints and side effects in the group per patient	0,9	2,1

Примечание: РИС — рisperидон; ВН — вальпроат натрия.

Note: RIS — risperidone; SV — sodium valproate.

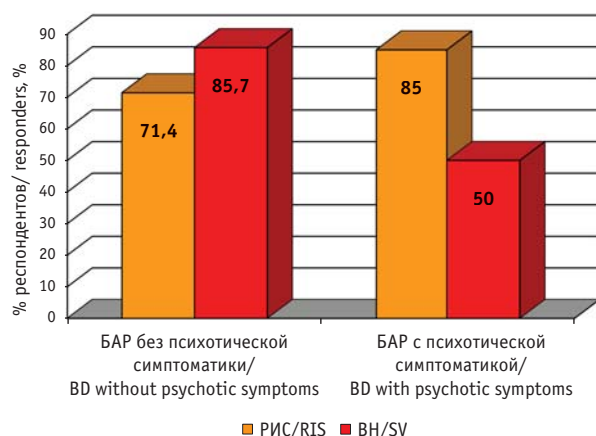


Рис. 3. Сравнительная эффективность рisperидона и вальпроата натрия при биполярном расстройстве с и без психотической симптоматики (процент респондеров)

Примечание: РИС — рisperидон; ВН — вальпроат натрия; БАР — биполярное аффективное расстройство

Fig. 3. Comparative efficacy of risperidone and sodium valproate in bipolar disorder with and without psychotic symptoms (percentage of respondents)

Note: RIS — risperidone; SV — sodium valproate; BD — bipolar disorder

без психотической симптоматики (85,7% респондеров), чем при БАР с психотической симптоматикой (50%), однако различия не достигали статистической значимости, возможно, по причине малочисленности выборки. РИС оказался более эффективен при БАР с психотической симптоматикой (85%) по сравнению с БАР без психотической симптоматики (71,4%).

Клинико-психопатологический анализ показал, что при маниакальных эпизодах, развившихся в период проведения профилактической терапии, отмечалось смягчение идеомоторного возбуждения, гневливости, уменьшалась выраженность психотической симптоматики, повышалась критичность к болезни. Пациенты чаще самостоятельно обращались к врачу. При положительной эффективности профилактической терапии постепенно снижался регистр маниакальной симптоматики с переходом на амбулаторный уровень. Следует отметить, что при лечении РИС уменьшение выраженности симптоматики маниакальных обострений достигалось уже на начальных этапах терапии. При этом купирование маниакальной симптоматики в группе РИС было возможным в значительно более короткие сроки по сравнению с ВН, не требовало присоединения других препаратов и достигалось только увеличением

дозы РИС. Особенностью действия ВН на клиническую картину маниакальных эпизодов, развивавшихся в период профилактики, было то, что у больных с дисфорической окраской настроения и гневливостью в первую очередь редуцировались именно эти черты.

В депрессивных приступах в процессе профилактической терапии любым из исследуемых препаратов прежде всего отмечалось уменьшение степени тяжести симптоматики, выраженности идей отношения и самообвинения, редуцировались витальные ощущения тоски и суицидальные тенденции. Сверхценные и бредовые составляющие симптомокомплекса быстрее всего редуцировались при использовании РИС. В ряде случаев наблюдалась трансформация депрессивного симптомокомплекса в процессе профилактической терапии РИС. Классические тревожные депрессии и депрессивно-бредовые состояния часто, утрачивая остроту симптоматики, приобретали характер адинамических субдепрессий с достаточно выраженным компонентом идеаторной заторможенности. При этом больные жаловались на вялость, слабость, апатию, утрату активности и жизненных интересов. При лечении ВН развернутые депрессивные синдромы сменялись субдепрессиями, в структуре которых на первый план чаще выступали астенические проявления.

Под влиянием длительной терапии претерпевала изменение и развивавшаяся в период рецидивов психотическая симптоматика. У больных, получавших ВН, при обострениях в период профилактической терапии сохранялись острые иллюзорно-бредовые, галлюцинаторные переживания, которые купировались назначением антипсихотиков, а при лечении РИС такая симптоматика, если и возникала, то в редуцированном виде по сравнению с периодом до начала терапии, и быстро купировалась временным увеличением дозы препарата.

У больных, получавших РИС, критика к болезни формировалась в более ранние сроки. Даже в периоды обострений пациенты, получавшие РИС, длительно сохраняли способность контролировать свои болезненные переживания и в большинстве случаев своевременно обращались за медицинской помощью. Развитие обострений при лечении РИС быстрее приобретало более плавный характер, а симптоматика приступа, утрачивая остроту, становилась незавершенной с рудиментарными галлюцинаторно-бредовыми включениями. Аналогичная трансформация клинической картины эпизодов с психотической симптоматикой наблюдалась при лечении ВН на более поздних этапах профилактической терапии.

Перечень нежелательных явлений (НЯ) с указанием частоты встречаемости представлен в табл. 3. Количество жалоб было значительно выше в группах РИС по сравнению с ВН. Для РИС наиболее характерными были нейроэндокринные побочные эффекты, связанные с развитием гиперпролактинемии, а для ВН — диспептические жалобы. Перечисленные НЯ при применении ВН наблюдались лишь на начальных этапах

терапии в период наращивания дозировок и легко корректировались снижением дозы препарата или рекомендацией принимать его во время еды.

Причинами преждевременного выбывания из исследования были повышение уровня печеночных ферментов (два пациента в группе РИС, два в группе ВН), тремор (два — в группе РИС), кожные аллергические реакции (три в группе ВН), алопеция (два — ВН), нарушения менструального цикла/галакторея (три — РИС).

Показатель частоты жалоб на одного больного позволяет заключить, что ВН по сравнению с РИС обладал лучшей переносимостью.

Таким образом, сравнительный анализ особенностей клинического действия ВН и РИС при БАР показал их сопоставимую эффективность. В то же время РИС оказался более эффективным, чем ВН, при наличии психотической симптоматики в структуре аффективных эпизодов. По переносимости ВН превосходил РИС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что исследуемые препараты различаются между собой по спектру нормотимической активности и по переносимости. Обращает на себя внимание низкий процент ПР в группе ВН, который составил 7,3%, что существенно ниже, чем в других исследованиях. Так, в исследовании С.Н. Мосолова [25] процент ПР при лечении ВН составлял 30%. Это можно объяснить тем, что в выборке пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, было 48,7% пациентов БАР с психотическими симптомами, при котором РИС продемонстрировал большую эффективность, в том числе и по количеству ПР, по сравнению с ВН. В исследовании М.В. Кузавковой [27], в которое включались больные БАР с психотической симптоматикой, число ПР в группе ВН составляло 6,67%, что согласуется с результатами настоящего исследования.

Превентивное воздействие РИС и ВН оказалось значительно более выраженным в отношении маниакальной симптоматики по сравнению с депрессивной, что согласуется с данными литературы [11, 12, 21, 22, 25]. Эти результаты указывают на то, что оба исследуемых препарата могут быть отнесены к препаратам первого выбора у больных с преобладанием маниакальных эпизодов в течении заболевания.

В настоящем исследовании продемонстрированы преимущества РИС перед ВН при профилактической терапии пациентов с наличием психотической симптоматики в период рецидивов (85 и 50% респондеров соответственно). Это указывает на перспективность использования АВП при длительной профилактической терапии больных БАР с психотической симптоматикой. Однако этот вопрос нуждается в дополнительных широкомасштабных исследованиях.

К ограничениям исследования относится его относительно небольшая длительность. Она достаточна для того, чтобы оценить краткосрочные эффекты профилактической терапии. Однако решение таких

вопросов, как стабильность эффекта, возможность его нарастания с течением времени или, наоборот, снижения, выявление клинических маркеров утраты первоначальной эффективности препарата и, наконец, долгосрочная толерантность, требует, конечно, более длительного наблюдения.

Другим недостатком исследования является малая численность выборки, что, вероятно, стало причиной отсутствия статистической достоверности различий ряда показателей.

В исследовании не применялись плацебо-контроль и слепая оценка. Также не использовались фиксированные дозировки. Дозы препаратов подвергались коррекции в зависимости от переносимости. Таким образом, условия проведения терапии в рамках исследования были максимально приближены к практике, что является, скорее, его достоинством, чем недостатком. Поскольку в этом исследовании ставилась задача сравнительного изучения особенностей клинического действия препаратов, такая методика представляется правомерной и позволяющей установить закономерности, существующие в реальной клинической практике. Плацебо-контроль и ослепление требуются обязательно в тех случаях, когда ставится цель установить наличие или отсутствие эффекта препарата, что предполагает необходимость исключения любого плацебо-эффекта. В данном случае все пациенты сравниваемых групп находились в идентичных условиях. Поэтому нам представляется возможным пренебречь плацебо-эффектами. Более того, использование плацебо-контроля в длительном исследовании противорецидивной монотерапии невозможно по этическим соображениям.

Очевидно, что терапия, направленная на непрерывный длительный прием препарата, требует особенно пристального внимания к переносимости. Различные проявления интолерантности могут существенно повлиять на успех профилактики, формируя у больных негативное отношение к лечению, и приводят к нарушениям режима приема препарата. При выборе препарата для профилактической терапии наряду со спектром его нормотимического действия необходимо учитывать и возможные его соматотропные и нейротропные эффекты. В связи с этим оценка спонтанных жалоб и побочных эффектов исследуемых препаратов представляется важной в данной работе. Результаты исследования показали, что максимальное число НЯ наблюдалось в группе РИС, что может поставить под сомнение целесообразность использования этого препарата для длительной профилактической терапии БАР, несмотря на его высокую эффективность у пациентов, имеющих психотическую симптоматику. В то же время следует отметить, что в группе РИС наибольшее число НЯ носило нейроэндокринный характер. Экстрапирамидные проявления были незначительны, возникали чаще при подборе дозировки и в большинстве случаев корректировались снижением дозы. В связи с этим представляется важным изучение эффективности

и переносимости при противорецидивной терапии БАР других АВП, не обладающих выраженными нейроэндокринными НЯ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord.* 1994;31(4):281–294. doi: [10.1016/0165-0327\(94\)90104-x](https://doi.org/10.1016/0165-0327(94)90104-x) PMID: 7989643
2. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Кузавкова МВ. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и терапия. М.: Медпресс-информ, 2008. Mosolov CN, Kostyukova EG, Kuzavkova MV. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. Diagnostika i terapiya. M: Medpress-inform, 2008. (In Russ.).
3. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord.* 2001;67(1–3):45–59. doi: [10.1016/s0165-0327\(01\)00432-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00432-3) PMID: 11869752
4. Морозова МА, Потанин СС, Бурминский ДС, Рупчев ГЕ, Бениашвили АГ, Лепилкина ТА. Проблема импульсивности при биполярном аффективном расстройстве: частота и коморбидность. *Психиатрия.* 2022;20(1):97–109. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-97-109](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-97-109) Morozova MA, Potanin SS, Burminskiy DS, Rupchev GE, Beniashvili AG, Lepilkina TA. Impulsivity in Bipolar Affective Disorder: Prevalence and Comorbidity. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2022;20(1):97–109. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-97-109](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-97-109)
5. Gignac A, McGirr A, Lam RW, Yatham LN. Recovery and recurrence following a first episode of mania: a systematic review and meta-analysis of prospectively characterized cohorts. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(9):1241–1248. doi: [10.4088/JCP.14r09245](https://doi.org/10.4088/JCP.14r09245) PMID: 25845021
6. Костюкова ЕГ. Расширение показаний антипсихотиков второго поколения: от шизофрении к биполярному аффективному расстройству. *Современная терапия психических расстройств.* 2020;(3):29–37. doi: [10.21265/PSYPH.2020.79.73.004](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004) Kostyukova EG. Rasshiren timer pokazanii antipsikhotikov vtorogo pokoleniya: ot shizofrenii k bipolyarnomu affektivnomu rasstroistvu. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* 2020;(3):29–37. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2020.79.73.004](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004)
7. Мосолов СН. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002:47–81. Mosolov SN. Polveka neirolepticheskoi terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi. V kn.: *Novye*

- dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy. M., 2002:47–81. (In Russ.).
8. Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry*. 1995;56(3):108–112. PMID: 7883728
 9. Lindström L, Lindström E, Nilsson M, Höistad M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder — A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;213:138–150. doi: [10.1016/j.jad.2017.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.012) Epub 2017 Feb 14. PMID: 28222360
 10. Macfadden W, Alphs L, Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C, Kujawa M, Mahmoud R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord*. 2009;11(8):827–839. doi: [10.1111/j.1399-5618.2009.00761.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00761.x) PMID: 19922552
 11. Jauhar S, Young AH. Controversies in bipolar disorder; role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy. *Int J Bipolar Disord*. 2019;7(1):10. doi: [10.1186/s40345-019-0145-0](https://doi.org/10.1186/s40345-019-0145-0) PMID: 30915592; PMCID: PMC6435763
 12. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;68(2):156–162. doi: [10.1016/j.biopsych.2010.01.015](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.015) Epub 2010 Mar 15. PMID: 20227682
 13. Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, Cordoba R, Huberlant B, Martinez L, Schreiner A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(11):825–835. doi: [10.1016/j.euroneuro.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.03.004) Epub 2012 Apr 12. PMID: 22503488
 14. Vieta E, Herraiz M, Parramon G, Goikolea JM, Fernández A, Benabarre A. Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicentre, open study in Spain. *J Affect Disord*. 2002;72(1):15–19. doi: [10.1016/s0165-0327\(01\)00481-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00481-5) PMID: 12204313
 15. Yatham LN, Beaulieu S, Schaffer A, Kauer-Sant’Anna M, Kapczinski F, Lafer B, Sharma V, Parikh SV, Daigneault A, Qian H, Bond DJ, Silverstone PH, Walji N, Milev R, Baruch P, da Cunha A, Quevedo J, Dias R, Kunz M, Young LT, Lam RW, Wong H. Optimal duration of risperidone or olanzapine adjunctive therapy to mood stabilizer following remission of a manic episode: A CANMAT randomized double-blind trial. *Molecular Psychiatry* 2016;21:1050–1056. doi: [10.1038/mp.2015.158](https://doi.org/10.1038/mp.2015.158) published online 13 October 2015.
 16. Ghaemi SN, Sachs GS. Long-term risperidone treatment in bipolar disorder: 6-month follow up. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(6):333–338. doi: [10.1097/00004850-199711000-00006](https://doi.org/10.1097/00004850-199711000-00006) PMID: 9547135
 17. Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Report of three cases that received maintenance treatment with risperidone as a mood stabilizer. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2004;3(1):10. doi: [10.1186/1475-2832-3-10](https://doi.org/10.1186/1475-2832-3-10) PMID: 15163347; PMCID: PMC420474
 18. Ghaemi SN, Hsu DJ, Rosenquist KJ, Katzow JJ, Goodwin FK. Long-term observational comparison of risperidone and olanzapine in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2004;16(2):69–73. doi: [10.1080/10401230490453103](https://doi.org/10.1080/10401230490453103) PMID: 15328900
 19. Yoshimura R, Ueda N, Shinkai K, Nakamura J. Two cases of bipolar disorder successfully stabilized for five years with a low dose of risperidone and lithium. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(6):233–234. doi: [10.1055/s-2006-951386](https://doi.org/10.1055/s-2006-951386) PMID: 17124648
 20. Мосолов СН, Костюкова ЕГ. Биполярное аффективное расстройство. В кн.: Национальное руководство. Психиатрия. Ред. Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов. М.: Гэотар Медиа, 2018:704–799. Mosolov SN, Kostyukova EG. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. V kn.: Natsional’noe rukovodstvo. Psikhiiatriya. Ed. Yu.A. Aleksandrovskiy, N.G. Neznanov. M.: Geotar Media, 2018:704–799. (In Russ.).
 21. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Кузавкова МВ. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития). В кн. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. Ред. АМ Вейн, СН Мосолов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994:72–128. Mosolov SN, Kostyukova EG, Kuzavkova MV. Profilakticheskoe primeneniye antikonvul’santov pri fazno-protekayushchikh endogennykh psikhozakh (sравnitet’noe izuchenie karbamazepina, val’proata natriya i solei litiya). V kn. Antikonvul’santy v psikhiiatricheskoi i nevrologicheskoi praktike. Ed. AM Vein, SN Mosolov. SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1994:72–128. (In Russ.).
 22. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG Jr, Chou JC, Keck PE Jr, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(5):481–489. doi: [10.1001/archpsyc.57.5.481](https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.5.481) PMID: 10807488
 23. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, Chou JC, Wassef A, Risch CS, Hirschfeld RM, Nemeroff CB, Keck PE Jr, Evans DL, Wozniak PJ. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(7):1374–1382. doi: [10.1038/sj.npp.1300190](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300190) Epub 2003 May 28. PMID: 12784116
 24. Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW. Graphic representation of the life course of illness in patients with

- affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 1988;145:844–848. doi: [10.1176/ajp.145.7.844](https://doi.org/10.1176/ajp.145.7.844)
25. Мосолов СН. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1991;(4):78–83.
Mosolov SN. Sravnitel'naya effektivnost' profilakticheskogo primeneniya karbonata litiya, karbamazepina, val'proata natriya pri affektivnykh i shizoaffektivnykh psikhozakh. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1991;(4):78–83. (In Russ.).
 26. Мосолов СН. Хронобиологические аспекты нормотимического действия антиконвульсантов и солей лития (экспериментальное и клиническое полисомнографическое исследование). В кн. *Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике*. Ред. АМ Вейн, СН Мосолов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994:129–252.
Mosolov SN. Khronobiologicheskie aspekty normotimicheskogo deistviya antikonvul'santov i solei litiya (eksperimental'noe i klinicheskoe polisomnograficheskoe issledovanie). V kn.: *Antikonvul'santy v psikhiatricheskoi i nevrologicheskoi praktike*. Ed. AM Vein, SN Mosolov. SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1994:129–252. (In Russ.).
 27. Кузавкова МВ. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазнопротекающих эндогенных психозов: автореф. дис. ... к.м.н. М., 2001:17 с.
Kuzavkova MV. Kliniko-farmakokineticheskii prognoz effektivnosti normotimikov pri vtorichnoi profilaktike faznoprotekayushchikh endogennykh psikhozov: avtoref. dis. ... k.m.n. M., 2001:17 p.

Сведения об авторах

Елена Григорьевна Костюкова, кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9830-1412>

ekostukova@gmail.com

Павел Владимирович Рывкин, кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6400-6661>

pavelryvkin@gmail.com

Павел Викторович Алфимов, врач-психиатр, клиника «MHS Mental Health Service», Ереван, Армения, <https://orcid.org/0000-0002-9212-489X>

pavelalfimov@gmail.com

Алексей Александрович Шафаренко, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 имени П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5911-9992>

lapedot@yandex.ru

Лада Анатольевна Андрейчик, врач-психиатр, «Психоневрологический диспансер № 5» ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

pkb4@zdrav.mos.ru

Лариса Андреевна Бурягина, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2613-8783>

burygina@yandex.ru

Сергей Николаевич Мосолов, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

profmosolov@mail.ru

Information about the authors

Elena G. Kostyukova, Candidate of Medical Sciences, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9830-1412>

ekostukova@gmail.com

Pavel V. Ryvkin, Candidate of Medical Sciences, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6400-6661>
pavelryvkin@gmail.com

Pavel V. Alfimov, Psychiatrist, Clinic "MHS Mental Health Service", Yerevan, Armenia, <https://orcid.org/0000-0002-9212-489X>
pavelalfimov@gmail.com

Alexey A. Shafarenko, Psychiatrist, Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5911-9992>
lapedot@yandex.ru

Lada A. Andreychik, Psychiatrist, Psychoneurological Dispensary No. 5, Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia
pkb4@zdrav.mos.ru

Larisa A. Burygina, Candidate of Medical Sciences, Chief Physician, Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2613-8783>
burygina@yandex.ru

Sergey N. Mosolov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Psychiatry of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>
profmosolov@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 15.07.2022
Received 15.07.2022

Дата рецензии 18.09.2022
Revised 18.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

Связь несуицидальных самоповреждений с тревогой, депрессией и агрессивным поведением у лиц призывного возраста

Вячеслав Дмитриевич Евсеев¹, Николай Александрович Бохан^{1,2}, Анна Исаевна Мандель¹, Светлана Викторовна Кадочникова^{2,3}

¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» НИИ психического здоровья, Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

³ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница», Томск, Россия

Автор для корреспонденции: Вячеслав Дмитриевич Евсеев, slawix@mail.ru

Резюме

Суицидальное поведение, преднамеренное самоповреждение и несуицидальное самоповреждение являются важными предшественниками суицида у подростков и взрослых. **Цель исследования:** определить распространенность и структуру несуицидальных самоповреждений, а также связь несуицидального самоповреждающего поведения с агрессией, тревогой и депрессией в неклинической группе лиц призывного возраста. **Участники и методы:** объектом исследования стали 507 мужчин призывного возраста (от 18 до 27 лет). Средний возраст обследованных составил 19,32 года ($\pm 2,35$). Оценка несуицидальных самоповреждений осуществлялась с использованием клинического интервью и шкалы самоповреждающего поведения (Польская Н.А., 2014). Анализ паттернов агрессивного поведения выполнен с помощью шкалы для выявления склонности к агрессии Басса–Перри (Buss–Perry Aggression Questionnaire, BPAQ). Оценка уровня тревоги и депрессии проведена с помощью шкал тревоги и депрессии Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI; Beck Depression Inventory, BDI). **Результаты:** исследование показало высокую распространенность несуицидальных самоповреждений в неклинической популяции лиц призывного возраста (33,9%). Инструментальные самоповреждения не менее одного раза в жизни совершили 14,7% обследованных, соматические — 19,2%. Наиболее распространенные паттерны инструментальных самоповреждений: удары кулаком, ногой, головой или корпусом тела по твердым поверхностям и порезы острыми предметами. Из соматических наиболее часты обкусывание ногтей и губ, прикусывание щек и языка, расчесывание кожи и создание препятствий для заживления ран. В результате корреляционного анализа связи актов самоповреждений с доменами шкалы склонности к агрессии из инструментальных самоповреждений значимую положительную корреляционную связь удалось выявить в отношении самоожогов. Удары кулаком по своему телу и выдергивание волос оказались связаны со всеми доменами шкалы агрессии. Нанесение самоповреждений сопровождалось депрессивной симптоматикой. Симптомы тревоги коррелировали с соматическими самоповреждениями. **Заключение:** выявлены положительные корреляционные связи несуицидальных самоповреждений с проявлениями агрессии, тревоги и депрессии. Профилактические программы могут быть реализованы на популяционном, субпопуляционном и индивидуальном уровне для своевременного выявления самоповреждающего поведения. На этапе психиатрического освидетельствования молодых людей в военкомате в комплекс психодиагностических алгоритмов целесообразно включать шкалы, направленные на выявление самоповреждения, тревоги, депрессии и агрессивного поведения.

Ключевые слова: несуицидальное самоповреждение, паттерны самоповреждений, неклиническая популяция, призывной возраст, тревога, депрессия, агрессия

Для цитирования: Евсеев В.Д., Бохан Н.А., Мандель А.И., Кадочникова С.В. Связь несуицидальных самоповреждений с тревогой, депрессией и агрессивным поведением у лиц призывного возраста. *Психиатрия*. 2022;20(4):27–35. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-27-35>

RESEARCH

UDC 616.89-008

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-27-35>

Association of Non-Suicidal Self-Harm with Anxiety, Depression and Aggressive Behavior in Young Men of Military Age

Vyacheslav D. Evseev¹, Nikolay A. Bokhan^{1,2}, Anna I. Mandel¹, Svetlana V. Kadochnikova^{2,3}

¹Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³Tomsk Clinical Psychiatric Hospital, Tomsk, Russia

Corresponding author: Vyacheslav D. Evseev, slawix@mail.ru

Summary

Background: suicidal behavior, intentional self-harm and non-suicidal self-harm are important precursors of suicide in children and adolescents. **The objective:** to determine the prevalence and structure of non-suicidal self-harm, as well as the relationship

of non-suicidal self-harming behavior with aggression, anxiety and depression in a non-clinical group of young men of military age. **Participants and methods:** the object of the study was 507 young men (from 18 to 27 years old). The average age of the examined was 19.32 years (± 2.35). Assessment of non-suicidal self-harm was carried out using a clinical interview and the scale of self-harming behavior (Polskaya N.A., 2014). The analysis of patterns of aggressive behavior was carried out with the Buss-Perry Aggression Questionnaire (BPAQ) to identify the propensity to aggression, the assessment of anxiety and depression level was assessed on Beck Anxiety and Depression Scales (BAI; BDI). **Results:** the study showed a high prevalence of non-suicidal self-harm in the non-clinical population of young people (33.9%). Instrumental self-harm was committed at least once in a lifetime by 14.7% of the surveyed, somatic — 19.2%. The most common acts of instrumental self-harm are blows with a fist, foot, head or body body on hard surfaces and cuts with cutting objects. From somatic — biting nails and lips, biting cheeks and tongue, combing the skin and creating obstacles to wound healing were the most frequent. As a result of the correlation analysis of the links of acts of self-harm with the domains of the scale of propensity to aggression from instrumental self-harm, a significant positive correlation was found in relation to self-burns. Punching your body and pulling out your hair turned out to be associated with all domains of the aggression scale. Self-harming was accompanied by depressive symptoms. Symptoms of anxiety correlate with somatic self-harm — punching your body, scratching your skin and biting your cheeks or tongue. **Conclusion:** non-suicidal self-harm showed positive correlations with manifestations of aggression, anxiety and depression. Effective and evidence-based prevention programs can be implemented at the population, subpopulation and individual levels to timely identify self-harming behavior. At the stage of psychiatric examination of young people, it is advisable to include in the complex of psychodiagnostic methods scales aimed at identifying self-harm, anxiety, depression and aggressive behavior.

Keywords: non-suicidal self-harm, patterns of self-harm, non-clinical population, young military age, anxiety, depression, aggression

For citation: Evseev V.D., Bokhan N.A., Mandel A.I., Kadochnikova S.V. Association of Non-Suicidal Self-Harm with Anxiety, Depression and Aggressive Behavior in Young Men of Military Age. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):27–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-27-35>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Суицид стал глобальной проблемой мирового общественного здравоохранения за последние тридцать лет. Ежегодно в результате самоубийств умирают более 700 тыс. человек — констатирует ВОЗ, т.е. один человек каждые 40 с [1]. По данным зарубежных авторов, включая масштабные метааналитические исследования, самоубийство в мире занимает второе место в структуре смертности среди лиц в возрастном диапазоне 15–29 лет. Суицидальное поведение, преднамеренное самоповреждение и несуицидальное самоповреждение являются важными предшественниками суицида у детей и подростков [2–4].

Анализ литературы демонстрирует повышенный интерес к данной проблеме в последнее десятилетие. Исследования, посвященные изучению несуицидальных самоповреждений, проводят в клинических популяциях, а также среди общих неклинических групп подростков и взрослых [5–9].

Недавние исследования связывают несуицидальное самоповреждение (НССП) с многочисленными психопатологическими симптомами и синдромами, включая тревогу, депрессию, а также с множеством расстройств личности [10–12]. Влияние тревоги и депрессии на самоповреждающее поведение подчеркивают многие авторы. Ученые из Испании в одном из последних исследований на выборке из 1877 подростков выявили, что тревога и депрессия увеличивали риск самоповреждающего поведения [13]. Китайские ученые, обследовав 120 молодых людей с несуицидальными самоповреждениями, выявили значительную положительную корреляционную связь между самоповреждениями, тревогой и депрессией [14].

Связь аффективных симптомов с самоповреждающим поведением показана и в отечественных

исследованиях. Результаты корреляционного анализа между уровнем депрессии и самоповреждением отражаются в положительной корреляции [15]. Аналогичные связи зафиксированы между выраженностью самоповреждения и ситуативной агрессивностью, конфликтностью, самообвинением, невротичностью, спонтанной агрессивностью, депрессивностью, низкой самооценкой. Результаты некоторых исследований указывают на связь несуицидального самоповреждающего поведения с проявлениями экстернализованной агрессии. Отмечено, что у подростков с опытом агрессивного поведения чаще наблюдаются несуицидальные самоповреждения [16]. По данным масштабного исследования, вероятность совершения насильственных преступлений более чем в три раза выше у молодых людей, имеющих в анамнезе самоповреждение [17].

Таким образом, несуицидальное самоповреждающее поведение, его распространенность в популяции, предикторы и корреляты остаются актуальной проблемой психиатрии.

Цель исследования: определить распространенность и структуру несуицидальных самоповреждений, а также связь несуицидального самоповреждающего поведения с агрессией, тревогой и депрессией в неклинической группе лиц призывного возраста.

Участники и методы. Объектом исследования стали 507 мужчин призывного возраста (от 18 до 27 лет). Средний возраст обследованных составил 19,32 года ($\pm 2,35$). Обследование проведено на базе военного комиссариата Томской области Томского района в рамках медицинского освидетельствования граждан, подлежащих службе в вооруженных силах РФ. Исследование проводилось индивидуально. Оценка несуицидальных самоповреждений осуществлялась в рамках клинического интервью, шкалы самоповреждающего

Таблица 1. Распределение самоповреждений по видам в самоотчетах участников (%)**Table 1.** Distribution of self-harm patterns on self-reports (%)

Варианты ответа/Response options	Способы осуществления самоповреждения/Patterns of self-harm	
	инструментальные самоповреждения/ instrumental self-harm	соматические самоповреждения/somatic self-harm
Никогда/Never	85,25	80,80
Один раз/Once	6,8	6,22
Иногда/Sometimes	6,11	10,16
Часто/Often	1,82	2,78

поведения (Польская Н.А., 2014) [18]. Шкала направлена на выявление и определение частоты намеренных актов самоповреждения: самопорезов, самоожогов, ударов кулаком по телу, ударов о твердые поверхности, расчесывания кожи, выдергивания волос, обкусывания губ и ногтей, прикусывания щек и языка, сковыривания болячек и ран. Методика представляет собой форму самоотчета, включающую три блока:

- 1) «акты самоповреждения» с указанием частоты каждого из указанных актов (от «никогда» до «часто», 12 пунктов);
- 2) «время самоповреждения» от нескольких дней до более года;
- 3) «причины самоповреждения», включающие перечень возможных мотивов, объясняющих совершение действий самоповреждающего характера с указанием степени своего согласия (от «совершенно не согласен» до «совершенно согласен», 26 пунктов).

Анализ паттернов агрессивного поведения осуществлен с помощью шкалы для выявления склонности к агрессии — Басса–Перри (Buss–Perry Aggression Questionnaire, BPAQ), оценка уровня тревоги и депрессии проведена с помощью шкал тревоги и депрессии Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI; Beck Depression Inventory, BDI).

Этические аспекты

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 135 от 19.10.2020). Все участники исследования являлись волонтерами и подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Ethic aspects

This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. All examined participants signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center (protocol # 135 from 19.10.2020).

Статистический анализ (Statistica 10 for Windows) проведен на основе частотной и описательной статистики, непараметрическая статистика обеспечена анализом данных с использованием коэффициентов ранговой корреляции Гамма (Gamma) и Спирмена. Проверка

согласия с законом нормального распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании частотного анализа показателей шкалы самоповреждений, а также по результатам клинического интервью выявлено, что 33,9% обследованных хотя бы один раз в жизни совершали акт самоповреждения. Согласно шкале, в зависимости от характера самоповреждающих действий, все самоповреждения разделены на два вида — инструментальные и соматические. Инструментальные самоповреждения не менее одного раза в жизни совершили 14,7% обследованных, соматические — 19,2% (табл. 1).

При заполнении шкалы с каждым обследуемым индивидуально уточнялось количество актов самоповреждений за последний год.

Результаты частотного распределения актов самоповреждающего характера показывают, что в исследуемой группе наиболее распространенные акты из инструментальных самоповреждений: удары кулаком, ногой, головой или корпусом тела по твердым поверхностям и порезы режущими предметами. Из соматических наиболее частыми оказались обкусывание ногтей и губ, прикусывание щек и языка, расчесывание кожи и создание препятствий для заживления ран (табл. 2).

У обследованных призывников, которые совершили акт самоповреждающего поведения, в соответствии с результатами клинического интервью и шкалы самоповреждений на первом месте среди инструментальных самоповреждений оказались удары кулаком, ногой, головой или корпусом тела по твердым поверхностям (сумма подшкал «иногда», «один раз» и «часто» — 22,3%, 113 чел.). 12,8% (65 чел.) участников признались, что совершали подобные акты от пяти до более чем 15 раз за прошедший год.

16% (81 чел.) обследованных призывников сообщили, что совершали порезы кожи режущими предметами. У тех лиц, которые совершали самопорезы «иногда» и «часто» (9%; 46 чел.), визуально определялись повреждения кожи в виде сформировавшихся рубцов, локализованных в основном на предплечьях, плечах, реже на бедрах, голени и других участках тела.

В результате анализа второго блока шкалы о времени совершения самоповреждений выявлено, что

Таблица 2. Частотное распределение ответов по актам самоповреждений среди лиц призывного возраста
Table 2. Frequency of distribution of responses to acts of self-harm among persons of military age

Действия, связанные с самоповреждением/Actions related to self-harm			Никогда/ Never		Один раз/ Once		Иногда/ Sometimes		Часто/Often	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Инструментальные самоповреждения/ Instrumental self-harm	1	Порезы режущими предметами/Cuts with cutting objects	426	84,02	35	6,90	32	6,31	14	2,76
	2	Уколы или проколы кожи острыми предметами/Injections or punctures of the skin with sharp objects	448	88,36	31	6,11	21	4,14	7	1,38
	3	Самоожоги/Self burns	461	90,93	24	4,73	18	3,55	4	0,78
	4	Удары кулаком, ногой, головой, корпусом тела по твердым поверхностям/Blows with a fist, foot, head, body on hard surfaces	394	77,71	48	9,46	53	10,45	12	2,36
Соматические самоповреждения/ Somatic self-harm	5	Удары кулаком по своему телу/Punches on your body	459	90,53	31	6,11	14	2,76	3	0,59
	6	Выдергивание волос/Hair pulling	484	95,46	10	1,97	12	2,36	1	0,19
	7	Расчесывание кожи/Combing the skin	430	84,81	28	5,52	47	9,27	2	0,39
	8	Обкусывание ногтей/Nail biting	380	74,95	37	7,29	72	14,20	18	3,55
	9	Создание препятствий для заживления ран/ Creating obstacles to wound healing	417	82,24	29	5,71	46	9,07	15	2,95
	10	Обкусывание губ/Lip biting	297	58,57	57	11,24	102	20,11	51	10,05
	11	Прикусывание щек или языка/Biting the cheeks or tongue	401	79,09	29	5,71	68	13,41	9	1,77

средний возраст на момент нанесения несуицидальных травм в исследуемой группе составил 16,2 ($\pm 1,5$) года. Продолжительность периода, на протяжении которого совершались самоповреждения, составила от нескольких месяцев до пяти лет.

Паттерны несуицидальных самоповреждений с различной частотой сочетались. Корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена определил

самые частые случаи сочетаний самоповреждений. Сочетания были зафиксированы как внутри одной группы самоповреждений, так и между инструментальными и соматическими самоповреждениями (рис. 1). Порезы режущими предметами чаще всего сочетались с уколами или проколами кожи (0,47; $p = 0,000$), а также с самоожогами (0,42; $p = 0,000$). Самоожоги, наряду с уколами, проколами кожи и порезами сочетались

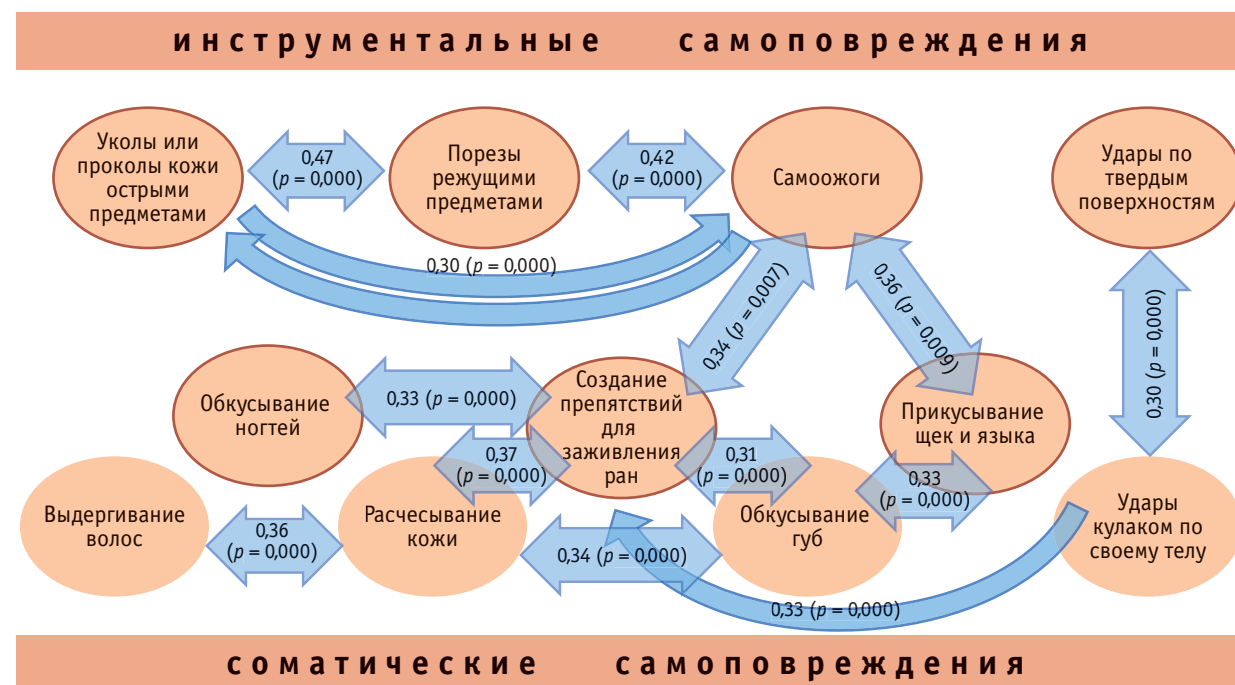


Рис. 1. Сочетания актов самоповреждений в исследуемой группе лиц призывного возраста
Fig. 1. Combinations of acts of self-harm in the study group of persons of military age

Таблица 3. Показатели шкалы Басса–Перри в исследуемой группе лиц призывного возраста**Table 3.** Indicators of the Bass–Perry scale in the study group of persons of military age

Шкала ВРАQ/ BPAQ Scale	Физическая агрессия/Physical aggression	Средние значения шкалы у мужчин (норма)/Average values of the scale in men (norm)	Гнев/Anger	Норма/Norm	Враждебность/ Hostility	Норма/Norm	Интегральная шкала/Integral scale	Норма/Norm
	29,22 ± 4,15	26,49 ± 6,22	22,45 ± 3,46	20,29 ± 5,67	23,54 ± 3,23	22,08 ± 5,21	75,22 ± 5,87	66,97 ± 13,44

Таблица 4. Показатели шкал тревоги и депрессии Бека в неклинической группе лиц призывного возраста**Table 4.** Indicators of Beck's anxiety and depression scales in the non-clinical group of military age individuals

Показатели группы/Group indicators	Beck-A средний уровень тревоги/Beck-A average alarm level	Beck-D легкая депрессия/Beck-D mild depression	Beck-D умеренная депрессия/Beck-D moderate depression
Среднее/Average	26,86 ± 4,15	12,02 ± 1,95	22,42 ± 3,86
Количество обследованных/Number of examined	41	52	18

с соматическими актами — созданием препятствий для заживления ран («сковыривание болячек») (0,34; $p = 0,000$), а также с прикусыванием щек и языка (0,36; $p = 0,000$). Акт создания препятствий для заживления ран сочетался с обкусыванием ногтей (0,33; $p = 0,000$), расчесыванием кожи (0,37; $p = 0,000$), обкусыванием губ (0,41; $p = 0,000$), а также с ударами кулаком по своему телу (0,30; $p = 0,000$). Удары кулаком по своему телу, в свою очередь, чаще всего сочетались с инструментальными актами — ударами кулаком, ногой, головой или всем телом по твердым поверхностям (0,30; $p = 0,000$).

Анализ шкал агрессии, тревоги и депрессии (BPAQ, BAI; BDI)

В результате анализа шкалы Басса–Перри (BPAQ) определены лица со склонностью к агрессии. По всем доменам шкалы — «физическая агрессия» (29,22 ± 4,15), «гнев» (22,45 ± 3,46), «враждебность» (23,54 ± 3,23) и «интегральный показатель» (75,22 ± 5,87) — у 11,04% (56 чел.) зафиксирована склонность к агрессивному поведению (табл. 3).

Отдельно отмечены лица, у которых интегральный показатель (сумма баллов подшкал «физическая агрессия», «гнев» и «враждебность») был в норме, но подшкала «физическая агрессия» определялась высокими баллами — высокий уровень склонности к физической агрессии определен у 3,55% (18 чел.).

При анализе шкал тревоги и депрессии Бека средний уровень тревоги зафиксирован у 8,08% (26,86 ± 4,15), у 6 человек отмечался высокий уровень тревоги — более 36 баллов по шкале. 10,25% обследованных призывников показали легкий уровень депрессивной симптоматики (12,02 ± 1,95), у 18 лиц (3,55%) определялась умеренная депрессия (22,42 ± 3,86), у 4 подэкспертных обнаружена выраженная депрессивная симптоматика — согласно заполненной шкале более 24 баллов (табл. 4). Лица с клинически выраженными признаками депрессии были направлены на психиатрическое освидетельствование в стационар психиатрической больницы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ связей актов самоповреждений с показателями шкал агрессии, тревоги и депрессии

В результате корреляционного анализа связей актов самоповреждений с доменами шкалы склонности к агрессии из инструментальных самоповреждений значимую положительную связь удалось выявить только в отношении самоожогов (табл. 5). Самоожоги продемонстрировали связь с физической агрессией (0,38; $p = 0,001$), враждебностью (0,38; $p = 0,001$) и интегральной шкалой (0,37; $p = 0,001$).

Множество корреляций с проявлениями агрессивного поведения показали соматические самоповреждения. Удары кулаком по своему телу оказались связаны со всеми доменами шкалы агрессии — физической агрессией (0,34; $p = 0,001$), гнев (0,44; $p = 0,001$), враждебность (0,37; $p = 0,001$) и интегральная шкала (0,47; $p = 0,001$). Анализ выявил связи и в отношении акта выдергивания волос также со всеми подшкалами агрессии — физической агрессией (0,58; $p = 0,001$), гнев (0,58; $p = 0,001$), враждебность (0,56; $p = 0,001$) и интегральная шкала (0,66; $p = 0,001$). Те же тенденции зафиксированы в отношении расчесывания кожи, корреляции определены для всех доменов шкалы, кроме физической агрессии — гнев (0,38; $p = 0,001$), враждебность (0,37; $p = 0,001$) и интегральная шкала (0,35; $p = 0,001$).

В результате корреляционного анализа определены связи с показателями шкал тревоги и депрессии Бека. Из инструментальных самоповреждений отчетливую связь с депрессивными проявлениями удалось выявить только с такими действиями, как «удары кулаком, ногой, головой или корпусом тела по твердым поверхностям» (0,38; $p = 0,001$). Значимые положительные корреляции найдены между тревогой и соматическими самоповреждениями — ударами кулаком по своему телу (0,33; $p = 0,001$); расчесыванием кожи (0,34; $p = 0,001$); прикусыванием щек или языка (0,37; $p = 0,001$). Депрессивная симптоматика с высокой вероятностью

Таблица 5. Корреляции актов самоповреждений с показателями шкал агрессии, тревоги и депрессии в неклинической группе лиц призывного возраста**Table 5.** Correlations of acts of self-harm with indicators of the scales of aggression, anxiety and depression in the non-clinical group of persons of military age

Способы самоповреждений и показатели шкал/Methods of self-harm and indicators of scales	Физическая агрессия BPAQ/Physical aggression BPAQ	Гнев BPAQ/Anger BPAQ	Враждебность BPAQ/Hostility BPAQ	Интегральная шкала BPAQ/Integral scale BPAQ	Beck-A	Beck-D
Порезы режущими предметами/Cuts with cutting objects	0,04	0,01	0,03	0,01	0,08	-0,04
Уколы или проколы кожи острыми предметами/Injections or punctures of the skin with sharp objects	0,13	-0,06	0,21	0,07	0,16	0,18
Самоожоги/Self burns	0,38* <i>p</i> = 0,001	0,16	0,38* <i>p</i> = 0,001	0,37* <i>p</i> = 0,001	0,06	0,04
Удары кулаком, ногой, головой или корпусом тела по твердым поверхностям/Blows with a fist, foot, head, body on hard surfaces	0,16	0,07	0,10	0,15	0,20	0,38* <i>p</i> = 0,001
Удары кулаком по своему телу/Punches on your body	0,34* <i>p</i> = 0,004	0,44* <i>p</i> = 0,000	0,37* <i>p</i> = 0,001	0,47* <i>p</i> = 0,000	0,33* <i>p</i> = 0,006	0,30
Выдергивание волос/Hair pulling	0,58* <i>p</i> = 0,000	0,58* <i>p</i> = 0,000	0,56* <i>p</i> = 0,000	0,66* <i>p</i> = 0,000	0,35	0,61* <i>p</i> = 0,000
Расчесывание кожи/Combing the skin	0,16	0,38* <i>p</i> = 0,001	0,37* <i>p</i> = 0,000	0,35* <i>p</i> = 0,000	0,34* <i>p</i> = 0,000	0,39* <i>p</i> = 0,000
Обкусывание ногтей/Nail biting	-0,10	0,05	-0,03	-0,04	0,08	-0,07
Создание препятствий для заживления ран/Creating obstacles to wound healing	0,15	0,07	0,28* <i>p</i> = 0,002	0,22	0,21	0,22
Обкусывание губ/Lip biting	0,09	0,13	0,18	0,15	0,21	0,21
Прикусывание щек или языка/Biting the cheeks or tongue	-0,05	-0,03	0,29* <i>p</i> = 0,000	0,08	0,37* <i>p</i> = 0,000	0,22

*Гамма корреляции. Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,01$.*Gamma correlations. The observed correlations are significant at the level of $p < 0.01$.

сопровождалась выдергиванием волос ($0,61$; $p = 0,001$) и расчесыванием кожи ($0,39$; $p = 0,001$).

Полученные результаты в целом сопоставимы с результатами исследований, проведенных на аналогичных выборках [14–17]. Исследователи отмечают, что многочисленные психосоциальные факторы, включая употребление алкоголя, депрессию и предшествующие суицидальные мысли, являются значимыми предикторами повторного самоповреждения [19]. Молодые люди с депрессивной симптоматикой имеют значительно более высокие шансы как на повторное самоповреждение в течение года, так и на пожизненное самоповреждение, суицидальные мысли и, как следствие, попытку самоубийства в течение последних 12 мес. Продолжительность депрессивных симптомов и непрерывность этих симптомов независимо друг от друга способствуют повышению рисков несуицидального самоповреждения, суицидальных мыслей и поведения [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали высокую распространенность несуицидальных самоповреждений в неклинической популяции лиц

призывного возраста (33,9%). Инструментальные самоповреждения не менее одного раза в жизни совершили 14,7% обследованных, соматические — 19,2%. Наиболее распространенные акты: из инструментальных самоповреждений — удары кулаком, ногой, головой или корпусом тела по твердым поверхностям и порезы режущими предметами, из соматических — обкусывание ногтей и губ, прикусывание щек и языка, расчесывание кожи и создание препятствий для заживления ран. Несуицидальные самоповреждения с различной частотой сочетались между собой. Сочетания были зафиксированы как внутри одной группы самоповреждений, так и между группами. Порезы режущими предметами чаще всего сочетались с уколами или проколами кожи и самоожогами. Самоожоги, наряду с уколами, проколами кожи и порезами сочетались с соматическими актами — созданием препятствий для заживления ран, а также с прикусыванием щек и языка. Создание препятствий для заживления ран сочеталось с обкусыванием ногтей, расчесыванием кожи, обкусыванием губ и ударами кулаком по своему телу. Удары кулаком по своему телу чаще всего сочетались с инструментальными актами — ударами кулаком, ногой, головой или телом по твердым поверхностям.

В результате корреляционного анализа связей актов самоповреждений с доменами шкалы склонности к агрессии из инструментальных самоповреждений значимую положительную корреляционную связь удалось выявить в отношении самоожогов. Множество корреляций с проявлениями агрессивного поведения показали соматические самоповреждения — удары кулаком по своему телу и выдергивание волос оказались связаны со всеми доменами шкалы агрессии. В результате корреляционного анализа определены связи с показателями шкал тревоги и депрессии Бека. Удары кулаком, ногой, головой или корпусом тела по твердым поверхностям, выдергивание волос и расчесывание кожи сопровождались депрессивной симптоматикой. Симптомы тревоги показали положительные корреляции с соматическими самоповреждениями — ударами кулаком по своему телу, расчесыванием кожи и прикусыванием щек или языка.

Эффективные и основанные на фактических данных профилактические программы могут быть реализованы на популяционном, субпопуляционном и индивидуальном уровне для своевременного выявления несуицидального самоповреждающего поведения и предотвращения самоубийств и попыток самоубийства. Профилактические программы должны включать эмоциональную регуляцию — навыки эффективного управления эмоциями и преодоления дистресса. На этапе психиатрического освидетельствования молодых людей в военкомате целесообразно включать в комплекс психодиагностических методик шкалы, направленные на выявление самоповреждения, тревоги, депрессии и агрессивного поведения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Aggarwal S, Patton G, Reavley N, Sreenivasan SA, Berk M. Youth self-harm in low- and middle-income countries: Systematic review of the risk and protective factors. *Int J Soc Psychiatry*. 2017;63(4):359–375. doi: [10.1177/0020764017700175](https://doi.org/10.1177/0020764017700175)
3. Lim KS, Wong CH, McIntyre RS, Wang J, Zhang Z, Tran BX, Tan W, Ho CS, Ho RC. Global Lifetime and 12-Month Prevalence of Suicidal Behavior, Deliberate Self-Harm and Non-Suicidal Self-Injury in Children and Adolescents between 1989 and 2018: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(22):4581. doi: [10.3390/ijerph16224581](https://doi.org/10.3390/ijerph16224581)
4. Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Dubicka B, Goodyer I. Clinical and psychosocial predictors of suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the Adolescent Depression Antidepressants and Psychotherapy Trial (ADAPT). *Am J Psychiatry*. 2011;168(5):495–501. doi: [10.1176/appi.ajp.2010.10050718](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10050718)
5. Евсеев ВД, Пешковская АГ, Мацута ВВ, Мандель АИ. Несуицидальные самоповреждения (NSSI) и их связь с цифровыми данными социальной сети. *Академический журнал Западной Сибири*. 2020;16(3):38–40.
6. Евсеев ВД, Пешковская АГ, Мацута ВВ, Мандель АИ, Бохан НА. Взаимосвязь цифровых маркеров онлайн-активности и социально-демографических характеристик лиц призывного возраста с не-суицидальными формами самоповреждающего поведения. *Суицидология*. 2020;11(3):72–83. doi: [10.32878/suiciderus.20-11-03\(40\)-72-83](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-03(40)-72-83)
7. Евсеев ВД, Пешковская АГ, Бохан НА, Мандель АИ. Скрининговое исследование несуицидальных форм самоповреждающего поведения у лиц призывного возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(8):54–60. doi: [10.17116/jnevro202112108154](https://doi.org/10.17116/jnevro202112108154)
8. Любов ЕБ, Зотов ПБ. Несуицидальные самоповреждения подростков: общее и особенное. Часть I. *Суицидология*. 2020;11(3):44–71. doi: [10.32878/suiciderus.20-11-03\(40\)-44-71](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-03(40)-44-71)
9. Бохан НА, Евсеев ВД, Мандель АИ. Структура и распространенность психических и поведенческих расстройств у лиц призывного возраста в Томской области в 2016–2018 гг. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019;4(105): 26–33. doi: [10.26617/1810-3111-2019-4\(105\)-26-33](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-4(105)-26-33)
10. Buelens T, Luyckx K, Kiekens G, Gandhi A, Muehlenkamp JJ, Claes L. Investigating the DSM-5 criteria for non-suicidal self-injury disorder in a community sample of adolescents. *J Affect Disord*. 2020;260:314–322. doi: [10.1016/j.jad.2019.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.009) Epub 2019 Sep 3. PMID: 31521868

11. Crowe M. From expression to symptom to disorder: the psychiatric evolution of self-harm in the DSM. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2014;21:857–858. doi: [10.1111/jpm.12183](https://doi.org/10.1111/jpm.12183)
12. Liu X., Liu ZZ, Jia CX. Repeat self-harm among Chinese adolescents: 1-year incidence and psychosocial predictors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2021;56(11):1979–1992. doi: [10.1007/s00127-021-02085-x](https://doi.org/10.1007/s00127-021-02085-x)
13. Gámez-Guadix M, Mateos E, Wachs S, Blanco M. Self-Harm on the Internet Among Adolescents: Prevalence and Association With Depression, Anxiety, Family Cohesion, and Social Resources. *Psicothema*. 2022;34(2):233–239. doi: [10.7334/psicothema2021.328](https://doi.org/10.7334/psicothema2021.328) PMID: 35485536
14. Hu Z, Yu H, Zou J, Zhang Y, Lu Z, Hu M. Relationship among self-injury, experiential avoidance, cognitive fusion, anxiety, and depression in Chinese adolescent patients with nonsuicidal self-injury. *Brain Behav*. 2021;11(12):e2419. doi: [10.1002/brb3.2419](https://doi.org/10.1002/brb3.2419)
15. Кузнецова СО, Такмакова МВ. Личностные особенности юношей с самоповреждающим поведением и с субклинической депрессией. *Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология*. 2021;3:454–465. doi: [10.17072/2078-7898/2021-3-454-465](https://doi.org/10.17072/2078-7898/2021-3-454-465)
Kuznetsova SO, Takmakova MV. Personal traits of young men with self-injurious behavior and with subclinical depression. *Vestnik Permskogo universiteta. Filosofia. Psihologia. Sociologia/Perm university herald. Philosophy. Psychology. Sociology*. 2021;3:454–465. (In Russ.). doi: [10.17072/2078-7898/2021-3-454-465](https://doi.org/10.17072/2078-7898/2021-3-454-465)
16. Lee JY, Kim H, Kim SY, Kim JM, Shin IS, Kim SW. Non-suicidal self-injury is associated with psychotic like experiences, depression, and bullying in Korean adolescents. *Early Interv Psychiatry*. 2021;15(6):1696–1704. doi: [10.1111/eip.13115](https://doi.org/10.1111/eip.13115)
17. Richmond-Rakerd LS, Caspi A, Arseneault L, Baldwin JR, Danese A, Houts RM, Matthews T, Wertz J, Moffitt TE. Adolescents Who Self-Harm and Commit Violent Crime: Testing Early-Life Predictors of Dual Harm in a Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2019;176(3):186–195. doi: [10.1176/appi.ajp.2018.18060740](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18060740)
18. Польская НА. Причины самоповреждения в юношеском возрасте (на основе шкалы самоотчета). *Консультативная психология и психотерапия*. 2014;2(81):140–152.
Polskaya NA. Causes of self-harm in youth (based on the self-report scale). *Counseling psychology and psychotherapy*. 2014;2(81):140–152. (In Russ.).
19. Liu X, Liu ZZ, Jia CX. Repeat self-harm among Chinese adolescents: 1-year incidence and psychosocial predictors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2021;56(11):1979–1992. doi: [10.1007/s00127-021-02085-x](https://doi.org/10.1007/s00127-021-02085-x) Epub 2021 Apr 16. PMID: 33861354
20. Zubrick SR, Hafekost J, Johnson SE, Sawyer MG, Patton G, Lawrence D. The continuity and duration of depression and its relationship to non-suicidal self-harm and suicidal ideation and behavior in adolescents 12–17. *J Affect Disord*. 2017;220:49–56. doi: [10.1016/j.jad.2017.05.050](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.050)

Сведения об авторах

Вячеслав Дмитриевич Евсеев, кандидат медицинских наук, отделение аддитивных состояний, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5078-1664>

slawix@mail.ru

Николай Александрович Бохан, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения аддитивных состояний, директор НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

mental@tnimc.ru

Анна Исаевна Мандель, доктор медицинских наук, профессор, НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6020-6604>

anna-mandel@mail.ru

Светлана Викторовна Кадочникова, кандидат медицинских наук, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»; ОГАУЗ Томская клиническая психиатрическая больница, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-9780-6494>

svetlanakadochnikova23@mail.ru

Information about the authors

Vyacheslav D. Evseev, Candidate of Medical Sciences, Addiction Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5078-1664>

slawix@mail.ru

Nikolay A. Bokhan, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Addiction Department, Director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

mental@tnimc.ru

Anna I. Mandel, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6020-6604>

anna-mandel@mail.ru

Svetlana V. Kadochnikova, Candidate of Medical Sciences, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-9780-6494>

svetlanakadochnikova23@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 28.06.2022
Received 28.06.2022

Дата рецензии 26.07.2022
Revised 26.07.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

Оценка эффективности нейрокогнитивной реабилитации пациентов с мягким когнитивным снижением в условиях ограничений во время пандемии COVID-19

И.Ф. Рощина¹, Т.С. Сюняков¹, Н.Г. Осипова¹, М.В. Курмышев¹, В.Б. Савилов², А.В. Андрущенко²

¹ФГБУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

²ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ирина Федоровна Рощина, ifroshchina@mail.ru

Резюме

Обоснование: разработка программ коррекции когнитивных нарушений у пациентов позднего возраста с различными вариантами мягкого когнитивного снижения является актуальной задачей гериатрической медицины и клинической психологии. **Цель:** нейропсихологическая и психометрическая оценка результатов модифицированной программы нейрореабилитации (сочетание очных и домашних занятий) у пациентов «Клиники памяти». **Пациенты и методы:** обследована когорта 114 пациентов (средний возраст 73 года) с мягким когнитивным снижением (МСИ). Проведена нейропсихологическая и психометрическая оценка динамики когнитивной сферы у пациентов до и после участия (неделя 6) в очно-заочной программе нейрореабилитации в «Клинике памяти». Для психометрической оценки применялись мини-тест оценки психического состояния (Mini-mental State Examination, MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Нейропсихологическое исследование проводилось с использованием «Экспресс-методики исследования когнитивных функций в позднем возрасте» (Н.К. Корсакова, Е.Ю. Балашова, И.Ф. Рощина). **Результаты:** с помощью методики многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) установлен статистически значимый эффект ($p < 0,05$) программы нейрореабилитации по психометрическим тестам (MMSE, MoCA) и по суммарному баллу «Экспресс-методики исследования когнитивных функций в позднем возрасте», а также по ее подшкалам — вербальная память, зрительная память, семантическая память, динамический, пространственный и регуляторный праксис. **Выводы:** психометрическое и нейропсихологическое исследования показали эффективность очно-заочной программы нейрокогнитивной реабилитации для пациентов с мягким когнитивным снижением в условиях ограничения посещений «Клиники памяти» в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: мягкое когнитивное снижение, нейрокогнитивная реабилитация, клиника памяти, очно-заочная программа, нейропсихологическое исследование, COVID-19

Для цитирования: Рощина И.Ф., Сюняков Т.С., Осипова Н.Г., Курмышев М.В., Савилов В.Б., Андрущенко А.В. Оценка эффективности нейрокогнитивной реабилитации пациентов с мягким когнитивным снижением в условиях ограничений во время пандемии COVID-19. *Психиатрия*. 2022;20(4):36–43. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-36-43>

Финансирование. Исследование поддержано грантом РФФИ № 20-04-60546 «Влияние пандемии COVID-19 на психическое здоровье пожилых людей: разработка методологии цифрового мониторинга».

RESEARCH

UDC 616.892

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-36-43>

Evaluation of the Effectiveness of Neurocognitive Rehabilitation of Patients with Mild Cognitive Decline under Restrictions during the COVID-19 Pandemic

I.F. Roshchina¹, T.S. Syunyakov¹, N.G. Osipova¹, M.V. Kurmyshev¹, V.B. Savilov², A.V. Andrushchenko²

¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

²Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Corresponding author: Irina F. Roshchina, ifroshchina@mail.ru

Summary

Background: the development of programs for the correction of cognitive impairment in elderly patients with various types of mild cognitive decline is an urgent task of geriatric medicine and clinical psychology. **The aim** of the study was to conduct neuropsychological and psychometric evaluation of the results of a modified neurorehabilitation program (combination of full time and part time studies) in patients of the "Memory Clinic". **Patients and methods:** a total of 114 patients (mean age 73 years) with mild cognitive impairment was studied. Neuropsychological and psychometric evaluation of the dynamics of the cognitive sphere in patients with mild cognitive decline (MCI) before and after participation (week 6) in the full-time/part-time neurorehabilitation

program at the “Memory Clinic” was carried out. For psychometric assessment, the Mini-mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were used. The neuropsychological study was carried out using the “Express Method for the Study of Cognitive Functions at a Late Age” (N.K. Korsakova et al.). For psychometric assessment, the Mini-mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were used. The neuropsychological study was carried out using the “Express Method for the Study of Cognitive Functions at a Late Age” (N.K. Korsakova, E.Yu. Balashova, I.F. Roshchina). **Results:** using the method of multivariate analysis of variance (MANOVA), a statistically significant effect ($p < 0.05$) of the neurorehabilitation program on psychometric tests (MMSE, MoCA) and on the total score of the “Express Methods for the Study of Cognitive Functions at a Late Age”, as well as on its subscales — verbal memory, visual memory, semantic memory, dynamic, spatial and regulatory praxis was detected. **Conclusions:** a psychometric and neuropsychological study showed the effectiveness of a full time/part-time neurocognitive rehabilitation program for patients with mild cognitive decline under conditions of limited visits to the Memory Clinic during the COVID-19 pandemic.

Keywords: mild cognitive impairment, neurocognitive rehabilitation, memory clinic, neuropsychological research, full-time/part-time program, COVID-19

For citation: Roshchina I.F., Syunyakov T.S., Osipova N.G., Kurmyshev M.V., Savilov V.B., Andrushchenko A.V. Evaluation of the Effectiveness of Neurocognitive Rehabilitation of Patients with Mild Cognitive Decline under Restrictions during the COVID-19 Pandemic. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):36–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-36-43>

Funding. The study was supported by RFBR grant No. 20-04-60546 “The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of the elderly: development of a digital monitoring methodology”.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в клинической психологии наблюдается возрастание интереса к проблемам изменений когнитивной деятельности при нормальном (физиологическом) и патологическом старении, увеличивается число публикаций по проблемам старения, возникают новые научные направления, вводятся научные понятия и термины, такие как «нейрогеронтопсихология», «возрастные симптомы», «нейрокогнитивный дефицит», «нейрокогнитивная реабилитация» и др. Среди комплекса проблем, которые стоят перед специалистами — клиницистами и клиническими психологами, — можно выделить задачи разработки программ профилактики доклинических особенностей психической деятельности пожилых людей, а также коррекции и проведения когнитивной стимуляции при различных вариантах мнестико-интеллектуального снижения [1–6].

Цели когнитивной стимуляции в процессе нейрореабилитации в работе с пациентами с мягким когнитивным снижением (mild cognitive impairment, MCI) — сохранение и активизация когнитивных функций и компенсаторных возможностей психической деятельности, профилактика возникновения или усугубления мнестико-интеллектуального снижения. В январе 2016 г. открылось первое в России специализированное медико-реабилитационное отделение «Клиника памяти», работа которой осуществляется в рамках государственного задания, определяемого Департаментом здравоохранения города Москвы. «Клиника памяти» является медико-реабилитационным центром дневного пребывания для людей пожилого возраста с начальными проявлениями когнитивного дефицита — мягкого когнитивного снижения (MCI). Деятельность «Клиники памяти» направлена на сохранение когнитивного здоровья, профилактику деменции в позднем возрасте и улучшение качества жизни пожилых людей и членов их семей [6].

Программа нейрореабилитации [6] была разработана медицинскими психологами и клиницистами с опорой на принципы нейрореабилитации, разработанные в отечественной нейропсихологии школы А.Р. Лурия.

Среди этих принципов следует отметить комплексную (системную) тренировку когнитивной сферы, направленную на активное вовлечение и использование в психической деятельности когнитивных функций, контроль результатов деятельности, произвольный и непроизвольный уровень организации психических функций, уважение личности пациента, учет особенностей эмоционально-мотивационной сферы человека с нейрокогнитивными расстройствами, компенсаторных механизмов и возможностей его психической деятельности [7–9].

В отечественной нейрогеронтопсихологии анализ и описание структурно-функциональных особенностей познавательной сферы при нормальном физиологическом старении и когнитивном снижении в позднем возрасте реализуются с использованием концепции трех структурно-функциональных блоков мозга (ФБМ) А.Р. Лурия [10].

Ранее была продемонстрирована эффективность программы нейрореабилитации в «Клинике памяти» [8], однако ограничения на социальные контакты в связи с пандемией COVID-19 привели к невозможности выполнения программы в обычном режиме с ежедневными занятиями в «Клинике памяти». В этой связи программа реабилитации была переориентирована с полностью очного режима занятий на режим с одним очным занятием в неделю и четырьмя днями тренировок в домашних условиях. Эффективность такого режима программы еще не установлена.

Цель исследования — нейропсихологическая и психометрическая оценка когнитивной сферы у пациентов с мягким когнитивным снижением (MCI) до и после участия в программе нейрореабилитации в «Клинике памяти» в модифицированном виде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с октября 2020 по май 2021 г. Детальное описание программы нейрокогнитивной реабилитации приведено ранее [8]. Ее длительность составляла 6 нед., во время которых проводились занятия по когнитивному тренингу, включающему активную стимуляцию кинестетической, кинетической,

пространственной организации праксиса, оптико-пространственной деятельности, импрессивной и экспрессивной речи, запоминания зрительных, слухоречевых стимулов, семантической памяти, мышления, а также активизации памяти на прошлое с последовательным плавным повышением нагрузки. Большое внимание уделялось тренировке нейродинамических параметров психической активности и ее произвольной регуляции.

Основанием для посещения медицинских учреждений пациентами старше 65 лет в этот период пандемии COVID-19 явилось частичное снятие ограничений на основании Указа мэра Москвы от 25.09.2020 г. №92-УМ и письма ОМКО по психиатрии ДЗМ г. Москвы от 29.06.2020 № 03-02-4690/20. С целью соблюдения особых условий ограничений, установленных в связи с коронавирусной инфекцией и введением режима повышенной готовности, МРО «Клиника памяти» было сформировано расписание в формате посещения «Один раз в неделю» с 10:00–12:00 (первая смена) и 13:00–15:00 (вторая смена). При этом количество пациентов в группе, одновременно присутствующих в клинике, составляло не более пяти человек, из расчета 10 групп в неделю. Каждая группа приходила строго в назначенный для нее день и час. Занятия (нейрокогнитивный тренинг и сессия психотерапии) проводились с соблюдением социальной дистанции 1,5 м с обязательным замером температуры у пациентов на входе, обработкой рук кожным антисептиком и выдачей средств индивидуальной защиты (маски и перчаток). Участники групп (по пять человек) посещали очные тренинги 1 раз в неделю в течение 6 нед. По завершении очного занятия пациентам выдавались стимульные материалы и задания по тренингу когнитивной сферы для заполнения на последующие 6 дней для занятий в домашних условиях. При этом сохранялся принцип комплексной стимуляции различных параметров когнитивной сферы участников программы. На последующих очных занятиях осуществлялась проверка заполненных заданий и обсуждение результатов самостоятельной работы с разбором правильных подходов к выполнению заданий. После этого проводилось занятие по запланированной программе когнитивной стимуляции различных параметров психической деятельности и вновь выдавались задания для самостоятельного выполнения.

Первоначально было предложено участвовать в исследовании 237 пациентам с мягким когнитивным снижением, при этом согласились пройти полный курс нейрокогнитивной реабилитации в сложившихся условиях пандемии COVID-19 и были включены в когорту исследования 114 пациентов (в возрасте 55 лет и старше). К критериям невключения отнесены тяжелые коморбидные психические и соматические расстройства и прием лекарственных препаратов, потенциально улучшающих или ухудшающих когнитивные функции.

Нозологическая принадлежность МСІ у обследованных пациентов:

- легкое когнитивное расстройство, органическое эмоционально-лабильное (астеническое)

расстройство сосудистого генеза (F06.71 по МКБ-10) — 8 человек;

- легкое когнитивное расстройство, органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство смешанного генеза (F06.78 по МКБ-10) — 106 человек.

В исследовании использовались следующие методы:

- 1) клинико-психопатологический метод;
- 2) нейропсихологическое исследование с использованием «Экспресс-методики исследования когнитивных функций в позднем возрасте». Данная методика подробно описана (Н.К. Корсакова и соавт. [9]) и позволяет проводить количественную и качественную оценку высших психических функций;

3) для психометрической оценки когнитивных функций использовались экспресс-методики Mini-mental State Examination (MMSE) [11] и Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [12].

Первичная психометрическая и нейропсихологическая диагностика осуществлялась перед программой нейрокогнитивной реабилитации (0 день), обследование в динамике — по окончании 6-й недели программы.

В качестве первичной переменной для статистического анализа использовалась динамика суммарного балла «Экспресс-методики исследования когнитивных функций в позднем возрасте». В роли дополнительных переменных рассматривались динамика баллов по отдельным субтестам «Экспресс-методики исследования когнитивных функций в позднем возрасте» и изменение суммарного балла по шкалам MMSE и MoCA. До начала проведения программы нейро-реабилитации оценивалась корреляция суммарного показателя «Экспресс-методики исследования когнитивных функций в позднем возрасте» и возраста пациентов. Для характеристики изученных пациентов использовались методы описательной статистики. Непрерывные переменные приведены в виде средних значений и стандартных отклонений. Категориальные переменные представлены в виде частот и процентов. Для анализа первичного анализируемого параметра использовался метод MANOVA. Унивариантное сравнение изменений непрерывных переменных проводилось с помощью анализа ANOVA для повторных изменений (RM-ANOVA). Полученные значения *p* были скорректированы на множественность сравнения методом Holm-Sidak. Для оценки взаимосвязей между непрерывными переменными использовался корреляционный анализ методом Пирсона. Статистический анализ проводился при помощи статистического пакета IBM SPSS (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Этические аспекты исследования

До включения в программу все участники подписали форму информированного согласия. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом

Таблица 1. Характеристики когорты пациентов с мягким когнитивным снижением**Table 1.** Characteristics of the cohort of patients with mild cognitive impairment

Параметры/Parameters	Итого/Total (n = 114)
Пол/Gender, n (%)	
– женский/females	107 (93,9)
– мужской/males	7 (6,1)
Возраст/Age	
– средний (стандартное отклонение)/mean age (SD)	72,9 (7,1)
– диапазон/range	56,0–88,0
Образование/Education, n (%)	
– среднее специальное/secondary education	31 (27,2)
– неполное высшее/incomplete higher education	6 (5,3)
– высшее/higher	74 (64,9)
– не указано/no data	3 (2,6)

при ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол №5 от 20.09.2020).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Psychiatric Hospital no. 1 Named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow (protocol # 5 from 20.09.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 114 пациентов в возрасте от 56 до 88 лет (средний возраст 72,9), среди них 107 жен. (93,8%) и 7 муж. (6,1%). Все обследованные были правшами. Их характеристики приведена в табл. 1.

Результаты нейропсихологической оценки высших психических функций до и после программы нейрокognитивной реабилитации с использованием «Экспресс-методики исследования когнитивных функций в позднем возрасте» показали улучшение по всем исследуемым параметрам когнитивной сферы (Wilk's lambda = 0,574, F = 7,657, df = 10, df error = 103, $p < 0,001$). Динамика отдельных показателей по методике и детали статистического анализа приведены на рис. 1 и в табл. 2. После коррекции на множественность сравнений статистически значимые изменения отмечались в отношении динамического праксиса, зрительной памяти, вербального мышления (решение арифметических задач), семантической памяти и суммарного балла методики.

Отмечено значимое улучшение кинетической организации праксиса (динамический праксис), что проявлялось в улучшении усвоения и удержания двигательной программы движений руки, возможности плавного переключения с одного элемента программы на другой

(проба «кулак-ребро-ладонь»). Эти результаты свидетельствуют об улучшении функций заднебоковых структур мозга левой гемисферы.

При исследовании памяти получено значимое увеличение объема непосредственного запоминания зрительных стимулов, что указывает на улучшение возможностей актуализации зрительно-пространственной информации. При этом наблюдалось и значимое улучшение семантической организации памяти, что соответствует высоким показателям запоминания организованных по смыслу стимулов. Исследование вербального мышления показало значимое улучшение самостоятельного построения программы при решении арифметических задач.

Важным итогом нейрокognитивной реабилитации стало значимое улучшение таких регуляторных параметров психической деятельности, как нейродинамическое обеспечение психической активности, что проявилось уменьшением истощаемости и увеличением времени продуктивного выполнения психической деятельности, что свидетельствует об улучшении функций глубинных структур мозга (1-й блок мозга по А.Р. Лурия) [13].

Кроме того, по окончании программы нейрокognитивной реабилитации отмечалось значимое улучшение произвольной регуляции деятельности, что проявлялось в активном и продуктивном использовании речевой регуляции при возникновении затруднений, повышении уровня произвольного внимания и контроля

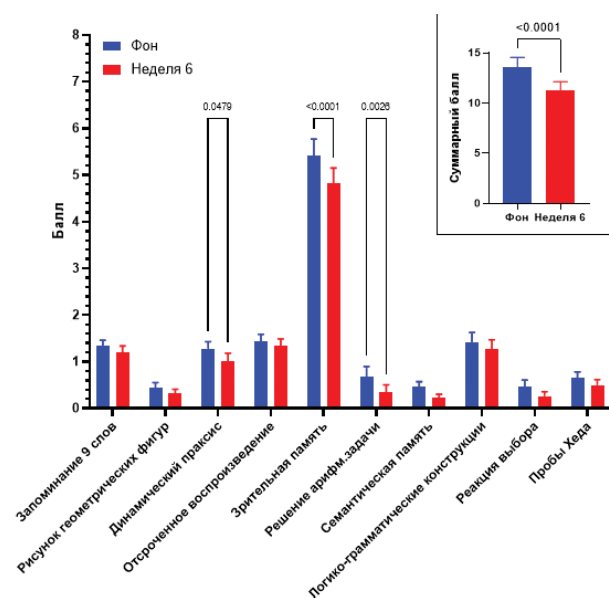


Рис. 1. Результаты по «Экспресс-методике исследования когнитивных функций в позднем возрасте» до и после программы нейрокognитивной реабилитации. Значения p приведены после коррекции на множественность по методу Holm–Sidak

Fig. 1. The results of the “Express method of cognitive functions examination in aged” before and after the program of neurocognitive rehabilitation; p -values are after Holm–Sidak multiplicity

Таблица 2. Результаты по методикам MMSE и MoCA до и после программы нейрокогнитивной реабилитации
Table 2. MMSE and MoCA results before and after the neurocognitive rehabilitation program

Шкала/ Scale	Визит/ Visit	Среднее/ Mean	Стандартная ошибка/SD	95% ДИ/95% confidence interval	Среднее различие/Mean difference	Стандартная ошибка среднего различия/SD	<i>p</i>	95% ДИ различия/95% confidence interval
MMSE	День 0	26,693	0,162	26,372–27,010	2,132	0,163	< 0,001	1,809–2,454
	Неделя 6	28,825	0,169	28,490–29,160				
MoCA	День 0	23,064	0,327	22,416–23,711	0,645	0,265	0,016	0,120–1,170
	Неделя 6	23,709	0,347	23,021–24,397				

как отдельных операций, так и деятельности в целом. Эти результаты могут указывать на улучшение функций лобных структур мозга.

Результаты оценки когнитивной сферы до и после программы нейрокогнитивной реабилитации с помощью методик MMSE (Sum of Squares = 258,99, $df = 1$, $F = 171,63$, $p < 0,0001$, $\eta^2 = 0,268$) и MoCA (Sum of Squares = 22,914, $df = 1$, $F = 5,93$, $p = 0,016$, $\eta^2 = 0,008$) показали значимое улучшение по общему баллу обеих методик (табл. 2).

Анализ корреляций изменения общего балла по «Экспресс-методике исследования когнитивных функций в позднем возрасте» после 6-й недели программы с возрастом когорты обследованных пациентов с мягким когнитивным снижением не обнаружил статистически значимой ассоциации (рис. 2). Вместе с тем выявлена статистически значимая корреляция между изменением суммарного балла по данной методике от ее изначальных значений (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В обзорах исследований, в которых оцениваются фармакологические и нефармакологические типы

вмешательства при мягком когнитивном снижении в позднем возрасте, была показана высокая эффективность физических упражнений, когнитивного тренинга и социальной активности [14–16]. Психологические методы воздействия на когнитивный дефицит в позднем возрасте могут быть побуждающего (стимулирующего) воздействия или иметь целью формирование компенсаторных стратегий в когнитивной сфере.

Показано, что опыт когнитивной и социальной активности на протяжении большей части жизни уменьшает риск когнитивного снижения и развития деменции [17]. Высокая познавательная активность позитивно влияет на нейропластичность, способствует расширению компенсаторных возможностей мозга в отношении патологических изменений, связанных со старением. Когнитивный тренинг может реализоваться как на уровне отдельных приемов и методов, так и в виде готовых комплексных программ. Отмечается положительное влияние когнитивного тренинга на состояние памяти, внимания, психомоторного обучения, а также на общий уровень когнитивной активности пожилых людей с МСІ [18].

В проведенном исследовании изучалась программа нейрокогнитивной реабилитации с отступлением от оригинальной методики, описанной ранее [7], для того

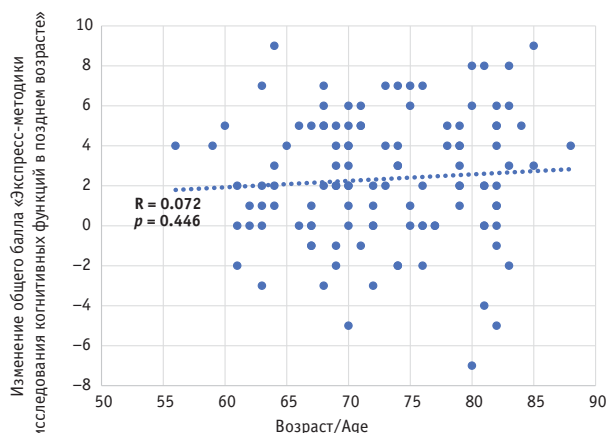


Рис. 2. Сопоставление возраста и динамики результатов нейропсихологической диагностики по общему баллу «Экспресс-методики исследования когнитивных функций в позднем возрасте»

Fig. 2. Comparison of age and dynamics of the results of neuropsychological diagnostics according to the total score “Express methods for studying cognitive functions at a later age”

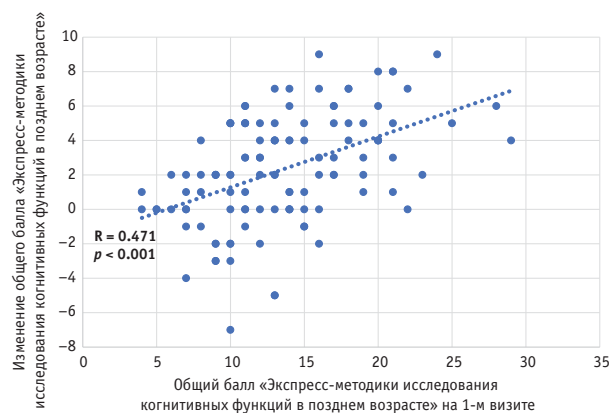


Рис. 3. Сопоставление первичной нейропсихологической оценки и динамики результатов по общему баллу «Экспресс-методики исследования когнитивных функций в позднем возрасте»

Fig. 3. Comparison of the primary neuropsychological assessment and the dynamics of the results according to the total score “Express methods for studying cognitive functions at a later age”

чтобы соответствовать ограничениям во время пандемии COVID-19. В условиях модифицированного дизайна программа нейрокогнитивной реабилитации продемонстрировала эффективность в отношении улучшения различных параметров когнитивной сферы у пациентов с МСІ.

Отсутствие статистически значимой корреляции между возрастом и изменениями суммарного балла по методике «Экспресс-методика исследования когнитивных функций в позднем возрасте» может указывать на то, что улучшение когнитивных возможностей пожилых людей происходило независимо от возраста. Это может свидетельствовать об эффективности и значимости когнитивной стимуляции на протяжении всех этапов позднего онтогенеза. Выявленная достоверная корреляция между динамикой суммарного балла по данной методике с ее значениями до начала программы нейрокогнитивной реабилитации указывает на то, что у пациентов с низкими первичными результатами наблюдалась более выраженная положительная динамика когнитивных функций по окончании программы нейрореабилитации. Это свидетельствует об эффективности программы нейрокогнитивной реабилитации и у этих пациентов с мягким когнитивным снижением.

Проведенное исследование имеет ограничения, так как является открытым наблюдательным неконтролируемым. Результаты исследования, несмотря на ограничения, согласуются с имеющимися в литературе и свидетельствуют о значимом улучшении как структурных, так и регуляторных параметров психической деятельности у обследованной когорты пациентов. Так, в нескольких недавно опубликованных метаанализах была продемонстрирована эффективность когнитивного тренинга, в том числе в комбинации с другими нелекарственными подходами, в улучшении когнитивного статуса пациентов с МСІ [19, 20]. С другой стороны, согласно обзору Cochrane, результаты проведенных исследований не позволяют сделать вывод о профилактической эффективности этих подходов в отношении развития деменции [21]. Наконец, в последнее время были инициированы исследования, которые призваны оценить эффективность удаленных (дистантных, компьютерных) подходов к проведению нейрореабилитации у данной когорты пациентов [22, 23], а первичный анализ результатов исследований применения удаленных цифровых технологий для проведения когнитивного тренинга у пациентов с МСІ обнадеживает и указывает на принципиальную его уместность. Наше исследование привносит дополнительные свидетельства в пользу эффективности и комплексного положительного воздействия разработанной на основе принципов нейрореабилитации, принятых в отечественной психиатрии и нейропсихологии, программы нейрокогнитивного тренинга с использованием гибридного (очно-заочного) формата. Несмотря на то что наше исследование было разработано для оценки успешности модифицированных подходов в условиях ограничений, наложенных в связи с пандемией, они в перспективе могут использоваться и для решения иных задач, в том числе в рамках программ оказания

персонализированной помощи и при реализации проектов профилактики когнитивного снижения, что требует обоснования в дальнейших исследованиях.

ВЫВОДЫ

Динамическое клинично-нейропсихологическое исследование показало эффективность очно-заочной программы нейрокогнитивной реабилитации для пожилых людей с мягким когнитивным снижением, проводимой в «Клинике памяти» в период пандемии COVID-19.

Результаты нейропсихологической и психометрической оценки высших психических функций до и после программы нейрокогнитивной реабилитации показали значимое улучшение динамического праксиса, зрительной и семантической памяти, вербального мышления, а также нейродинамических параметров психической активности и ее произвольной регуляции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Streater A, Spector A, Aguirre E, Hoe J, Hoare Z, Woods R, Russell I, Orrell M. Maintenance Cognitive Stimulation Therapy (CST) in practice: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:91. doi: [10.1186/1745-6215-13-91](https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-91) PMID: 22735077; PMCID: PMC3416711
 2. Basak C, Qin S, O'Connell MA. Differential effects of cognitive training modules in healthy aging and mild cognitive impairment: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Aging*. 2020;35(2):220–249. doi: [10.1037/pag0000442](https://doi.org/10.1037/pag0000442) Epub 2020 Feb 3. PMID: 32011155; PMCID: PMC7050567
 3. Chen FT, Etnier JL, Chan KH, Chiu PK, Hung TM, Chang YK. Effects of Exercise Training Interventions on Executive Function in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2020;50(8):1451–1467. doi: [10.1007/s40279-020-01292-x](https://doi.org/10.1007/s40279-020-01292-x) PMID: 32447717; PMCID: PMC7376513
 4. Li H, Li J, Li N, Li B, Wang P, Zhou T. Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2011;10(2):285–296. doi: [10.1016/j.arr.2010.11.003](https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.11.003) Epub 2010 Dec 2. PMID: 21130185
 5. Lissek V, Suchan B. Preventing dementia? Interventional approaches in mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;122:143–164. doi: [10.1016/j.neubiorev.2020.12.022](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.022) Epub 2021 Jan 10. PMID: 33440197
 6. Психосоциальная терапия и нейрокогнитивная реабилитация пациентов пожилого возраста с когнитивными расстройствами: структурно-функциональная модель реабилитационной программы «Клиника памяти». ЛА Буркина, СИ Гаврилова, ГП Костюк [и др.]; Под ред. ГП Костюка. М.: ООО «Издательский дом КДУ», 2019:332 с. doi: [10.31453/kdu.ru.91304.0067](https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0067)
- Psikhosotsial'naya terapiya i neyrokognitivnaya rehabilitatsiya patsiyentov pozhilogo vozrasta s kognitivnymi

- rasstroystvami: strukturno-funktsional'naya model' reabilitatsionnoy programmy "Klinika pamyati". LA Burygina, SI Gavrilova, GP Kostyuk [i dr.]; Pod red. GP Kostyuka. M.: OOO "Izdatel'skiy dom KDU", 2019:332 p. (In Russ.). doi: [10.31453/kdu.ru.91304.0067](https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0067)
7. Костюк ГП, Курмышев МВ, Савилов ВБ, Пак МВ, Бурьгина 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. Kostyuk GP, Kurmyshev MV, Savilov VB, Pak MV, Burygina LA. Vosstanovleniye kognitivnykh funktsiy u lits pozhilogo vozrasta v usloviyakh spetsializirovannogo mediko-reabilitatsionnogo podrazdeleniya "Klinika pamyati". *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiaatriya*. 2017;27(4):25–31. (In Russ.).
 8. 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. Kurmyshev MV, Savilov VB, Masyakin AV, Kostyuk GP. «Klinika pamyati» — innovatsionnaya model' reabilitatsii kognitivnykh funktsiy u lyudey pozhilogo vozrasta s myagkim kognitivnym snizheniyem v usloviyakh otdeleniya dnevnogo prebyvaniya. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiaatriya*. 2018;28(2):50–54. (In Russ.).
 9. Корсакова НК, Балашова ЕЮ, Рощина ИФ. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009;109(2):44–50. Korsakova NK, Balashova EYu, Roshchina IF. Ekspress-metodika otsenki kognitivnykh funktsiy pri normal'nom starenii. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiaatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(2):44–50. (In Russ.).
 10. Корсакова НК, Рощина ИФ. Концепция А.Р. Лурии о трех функциональных блоках мозга и нейропсихологический синдром нормального старения. В кн.: *Методологические и прикладные проблемы медицинской (клинической) психологии: коллективная монография*. Ред. НВ Зверевой, ИФ Рощиной. М.: OOO «Сам Полиграфист»; 2018:203–211. <http://www.medpsy.ru/library/library238.pdf> Korsakova NK, Roshchina IF. Kontseptsiya A.R. Lurii o trekh funktsional'nykh blokakh mozga i neyropsikhologicheskiiy sindrom normal'nogo stareniya. V kn. *Metodologicheskiye i prikladnyye problemy meditsinskoy (klinicheskoy) psikhologii: kollektivnaya monografiya*. Ed. NV Zverevoy, IF Roshchinoy. M.: OOO "Sam Poligrafist"; 2018:203–211. (In Russ.). <http://www.medpsy.ru/library/library238.pdf>
 11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. doi: [10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6) PMID: 1202204
 12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. doi: [10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x) Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(9):1991. PMID: 15817019
 13. Корсакова НК, Рощина ИФ. Когнитивные функции при нормальном и патологическом старении. В кн.: *Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты*. Ред. акад. МВ Угрюмов. М.: Наука, 2010;2(4): 304–312. Korsakova NK, Roshchina IF. Kognitivnyye funktsii pri normal'nom i patologicheskom starenii. V kn: *Neyrodegenerativnyye zabolevaniya. Fundamental'nyye i prikladnyye aspekty*. Ed. akad. MV Ugryumov. M.: Nauka, 2010;2(4): 304–312. (In Russ.).
 14. Law CK, Lam FM, Chung RC, Pang MY. Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. *J Physiother*. 2020;66(1):9–18. doi: [10.1016/j.jphys.2019.11.014](https://doi.org/10.1016/j.jphys.2019.11.014) Epub 2019 Dec 13. PMID: 31843427
 15. Takeuchi H, Kawashima R. Effects of processing speed training on cognitive functions and neural systems. *Rev Neurosci*. 2012;23(3):289–301. doi: [10.1515/revneuro-2012-0035](https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0035) PMID: 22752786.
 16. Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, Katz MJ, Derby CA, Verghese J. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology*. 2009;73(5):356–361. doi: [10.1212/WNL.0b013e-3181b04ae3](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e-3181b04ae3) PMID: 19652139; PMCID: PMC2725932
 17. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2508–2516. doi: [10.1056/NEJMoa022252](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022252) PMID: 12815136
 18. Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, Gagnon L, Ménard E, Gauthier S. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5–6):486–499. doi: [10.1159/000096316](https://doi.org/10.1159/000096316) Epub 2006 Oct 16. PMID: 17050952
 19. Sherman DS, Durbin KA, Ross DM. Meta-Analysis of Memory-Focused Training and Multidomain Interventions in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):399–421. doi: [10.3233/JAD-200261](https://doi.org/10.3233/JAD-200261) PMID: 32508325
 20. Chow G, Gan JKE, Chan JKY, Wu XV, Klainin-Yobas P. Effectiveness of psychosocial interventions among older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Aging Ment Health*. 2021;25(11):1986–1997. doi: [10.1080/13607863.2020.1839861](https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1839861) Epub 2020 Nov 17. PMID: 33200623
 21. Gates NJ, Vernooij RW, Di Nisio M, Karim S, March E, Martínez G, Rutjes AW. Computerised cognitive training for preventing dementia in people with

- mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD012279. doi: [10.1002/14651858.CD012279.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012279.pub2) PMID: 30864747; PMCID: PMC6415132
22. Realdon O, Rossetto F, Nalin M, Baroni I, Cabinio M, Fioravanti R, Saibene FL, Alberoni M, Mantovani F, Romano M, Nemni R, Baglio F. Technology-enhanced multi-domain at home continuum of care program with respect to usual care for people with cognitive impairment: the Ability-Telerehabilitation study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):425. doi: [10.1186/s12888-016-1132-y](https://doi.org/10.1186/s12888-016-1132-y) PMID: 27887597; PMCID: PMC5123349
23. Mosca IE, Salvadori E, Gerli F, Fabbri L, Pancani S, Lucidi G, Lombardi G, Bocchi L, Pazzi S, Baglio F, Vannetti F, Sorbi S, Macchi C. Analysis of Feasibility, Adherence, and Appreciation of a Newly Developed Tele-Rehabilitation Program for People with MCI and VCI. *Front Neurol.* 2020;11:583368. doi: [10.3389/fneur.2020.583368](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.583368) PMID: 33329326; PMCID: PMC7728852

Сведения об авторах

Ирина Федоровна Рощина, кандидат психологических наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2905-6791>
ifroshchina@mail.ru

Тимур Сергеевич Сюняков, кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4334-1601>
sjunja@bk.ru

Наталья Геннадьевна Осипова, медицинский психолог, ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3023-2393>
nata.osipoff@yandex.ru

Марат Витальевич Курмышев, кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>
5086773@mail.ru

Виктор Борисович Савилов, заведующий медико-реабилитационным отделением «Клиника памяти», ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1425-1586>
vsavilov@mail.ru

Алиса Васильевна Андрущенко, доктор медицинских наук, заведующая учебным центром, ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7702-6343>
alissia.va@gmail.com

Information about the authors

Irina F. Roshchina, Candidate of Psychological Sciences, Geriatric Psychiatry Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2905-6791>
ifroshchina@mail.ru

Timur S. Syunyakov, Candidate of Psychological Sciences, Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4334-1601>
sjunja@bk.ru

Natalia G. Osipova, Psychologist, Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3023-2393>
nata.osipoff@yandex.ru

Marat V. Kurmyshev, Candidate of Medical Sciences, Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>
5086773@mail.ru

Viktor B. Savilov, Head of Memory Clinic, Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1425-1586>
vsavilov@mail.ru

Alisa V. Andruschenko, Dr. of Sci. (Med.), Head of Training Center, Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7702-6343>
alissia.va@gmail.com

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

Дата поступления 13.06.2022
Received 13.06.2022

Дата рецензии 21.08.2022
Revised 21.08.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

© Бравве Л.В., Захарова Н.В., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-02-036

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-44-53>

COVID-19-ассоциированные шизофреноформные психозы

Лидия Викторовна Бравве, Наталья Вячеславовна Захарова

ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Лидия Викторовна Бравве, bravve95@yandex.ru

Резюме

Обоснование: COVID-19-ассоциированные психозы — это психотические расстройства, развившиеся в период заражения новой коронавирусной инфекцией при условии соблюдения следующих критериев: манифестация психоза одновременно с заражением вирусом SARS-CoV-2 и наличие документально подтвержденного заболевания COVID-19 при отсутствии указаний на психические расстройства в анамнезе. Информация об этих расстройствах исчерпывается краткими отчетами психиатрических служб либо публикациями отдельных наблюдений. Актуальность изучения COVID-19-ассоциированных психозов обусловлена относительно высоким риском их развития, достигающим 2,8%. **Цель исследования:** клинический анализ выявленных случаев COVID-19-ассоциированных психозов в сопоставлении с результатами, приведенными в научной литературе. **Пациенты и методы:** с апреля 2020 г. по сентябрь 2021 г. проанализированы 50 случаев COVID-19-ассоциированных психозов с применением клинического метода и учетом результатов физикального исследования. **Результаты:** обследованы 27 женщин и 23 мужчины в возрасте от 20 до 57 лет. Выявлены общие симптомы: одновременно или сразу после заражения и идентификации вируса на фоне нарастающей тревоги и диссомнии формировались бредовые идеи, быстро перешедшие в фантастический бред с тревожной ажитацией и галлюцинациями и последующей выраженной дезорганизацией поведения с возможным помрачением сознания на пике психоза. Из обманов восприятия наиболее распространенными были слуховые галлюцинации и относительно часто наблюдались кататонические расстройства. При проведении купирующей терапии наступала редукция психотической симптоматики, в большинстве случаев отмечалось критическое разрешение приступа, что, вероятно, свидетельствует о благоприятном исходе расстройства. Подобная динамика согласуется с данными научной литературы. **Выводы:** вопрос о первичности или вторичности COVID-19-ассоциированных психозов остается неразрешенным. Необходимо продолжать изучение COVID-19-ассоциированных психозов с выявлением факторов риска развития психоза, особенностей манифестации, психопатологической картины, вариантов исхода для определения оптимальной программы реабилитации.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированные психозы, инфекционные психозы, нейроинвазия, психофармакотерапия

Для цитирования: Бравве Л.В., Захарова Н.В. COVID-19-ассоциированные шизофреноформные психозы. *Психиатрия*. 2022;20(4):44–53. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-44-53>

RESEARCH

UDC 616.89-02-036

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-44-53>

COVID-19-Associated Schizophrenia-Like Psychosis

Lidia V. Bravve, Natalia V. Zakharova

Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Corresponding author: Lidia V. Bravve, bravve95@yandex.ru

Summary

Background: COVID-19-associated psychoses are psychotic disorders that have developed during a new coronavirus infection. Criteria of these psychoses are the manifestation of psychosis simultaneously with infection with the SARS-CoV-2 virus and the presence of documented COVID-19 disease. Information about these diseases appears as brief reports of mental services or with rare clusters. The need to study COVID-19-associated psychoses is due to the relatively high risk of their development, reaching 2.8%. **The aim of study** was to analyse the identified cases of COVID-19-associated psychosis in comparison with the results presented in the scientific literature. **Patients and methods:** 50 cases of COVID-19-associated psychosis were analyzed using a clinical method, taking into account the results of physical examination from April 2020 to September 2021. **Results:** 27 women and 23 men aged 20 to 57 were examined. Common symptoms were revealed: simultaneously or immediately after infection and identification of the virus against the background of growing anxiety and disomnia, delusional ideas were formed, which

quickly turned into fantastic delusion with disturbing agitation and hallucinations and subsequent marked disorganization of behavior with possible confusion of consciousness at the peak of psychosis. Perceptual deceptions were the most common, auditory hallucinations were the most prevalent, and catatonia was relatively common. The cupping therapy led to reduction of psychotic symptoms, and returned patients to a pre-morbid level of functioning. In most cases, there was a critical resolution of the attack, which probably indicates a favorable outcome of the disorder. Such dynamics is consistent with scientific literature data. **Conclusion:** the question of the primary or secondary nature of COVID-19-associated psychoses remains unresolved. It is necessary to continue the study of COVID-19-associated psychosis with the identification of risk factors for the development of psychosis, manifestation features, psychopathological picture, outcome options to determine the optimal rehabilitation program.

Keywords: COVID-19-associated psychosis, infection psychosis, neuroinvasion, psychopharmacotherapy

For citation: Bravve L.V., Zakharova N.V. COVID-19-Associated Schizophrenia-Like Psychosis. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):44–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-44-53>

ВВЕДЕНИЕ

Уникальный опыт пандемии коронавирусной инфекции позволил оценить влияние средовых факторов на динамику первичных психотических расстройств, при этом особого внимания заслуживали случаи психоза у пациентов, ранее не обращавшихся к психиатрам. В 2020 г. впервые были опубликованы сообщения о развитии психоза на фоне заболевания новой коронавирусной инфекцией у пациентов без психических нарушений в анамнезе, к примеру описание острого психоза у здоровой 36-летней женщины [1] и статья о манифестации параноидного бреда у 31-летнего мужчины без указаний на имевшиеся у него ранее психопатологические расстройства [2]. В совокупности с опубликованными результатами ретроспективной оценки обращений в одну из китайских психиатрических клиник, где было зафиксировано увеличение среднего возраста первого психотического эпизода с 39 до 50 лет [3], эти сведения обусловили заострение внимания исследователей на проблеме COVID-19-ассоциированных психозов [4]. За период пандемии количество статей по этой проблеме исчислялось тысячами, что стало предпосылкой для дискуссии о правомерности выделения новой нозологической единицы — COVID-19-ассоциированных психозов [5–7].

Согласно терминологии научных публикаций, COVID-19-ассоциированные психозы — это психотические расстройства, развившиеся на фоне заражения новой коронавирусной инфекцией. Их диагностика должна была отвечать следующим критериям: манифестация психоза одновременно с заражением вирусом SARS-CoV-2 и наличие документально подтвержденного заболевания COVID-19 при отсутствии указаний на психические расстройства в анамнезе [8, 9]. При этом исключались психотические расстройства, возникающие вне связи с инфекцией, даже если фабула позитивной симптоматики посвящена пандемии, и, что особенно важно, другие психические расстройства, сопровождавшие COVID-19 (аффективная/тревожная симптоматика или делириозные состояния) [8, 9]. Предметом полемики оставался вопрос о том, являются случаи COVID-19-ассоциированных психозов первичными психотическими расстройствами (при воздействии триггера стресса у людей с генетической предрасположенностью) или вторичными психозами (связанными с вирусной нагрузкой, лечением

инфекции и ее осложнений, делирием или метаболическими нарушениями) [10–13]¹.

Эпидемиологические показатели COVID-19-ассоциированных психозов требуют перепроверки по показателям систем здравоохранения разных стран. Опыт предыдущих всплесков коронавирусов позволил расценивать прогноз заболеваемости COVID-19-ассоциированными психозами в диапазоне от 0,9 до 5% в острой фазе инвазии [4, 17]. Эти расчеты в целом подтвердились. По результатам самого широкомасштабного эпидемиологического анализа электронных медицинских карт, содержащих данные о состоянии здоровья более 81 млн человек, зарегистрированных в 62 клиниках США (TriNetX — electronic health records network), получены уточненные показатели. Ретроспективный анализ 62 354 случаев заражения, зафиксированных за 6 мес. работы клиник, позволил установить частоту развития этого заболевания — 0,1% (95% ДИ 0,08–0,2) [18]. После расширения когорты до 236 379 наблюдений показатель составлял 1,4% среди проходивших стационарное лечение по поводу вирусной инфекции, а среди госпитализированных в отделения интенсивной терапии — 2,8% [19]. Это значительно превышало аналогичные показатели для шизофрении, составлявшие 0,33% на период 2019 г. [20], что актуализировало задачи исследования COVID-19-ассоциированных психозов.

В период с апреля 2020 г. по настоящее время на базе ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» развернуты специализированные инфекционные отделения для лечения пациентов с психическими расстройствами, что позволило выявить отдельные случаи манифестных приступов COVID-19-ассоциированных психозов у лиц, ранее не обращавшихся за психиатрической помощью.

Цель настоящего исследования — клинический анализ выявленных случаев COVID-19-ассоциированных психозов в сопоставлении с результатами, приведенными в научной литературе.

¹ Установлено, что вирусы этой группы могут быть нейроинвазивными и проникать в ткани мозга [14], оказывая влияние на психические и психофизиологические функции организма. Так, по данным некоторых авторов [15, 16], у пациентов, зараженных коронавирусом (сходным по строению с SARS-CoV-2), вызванным SARS в 2003 г., наблюдались шизофреноформные психозы. Установлено, что существует ассоциация между коронавирусом штамма NL63 и расстройствами шизофренического спектра [17].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн: наблюдательное неинтервенционное кросс-секционное одноцентровое исследование.

Условия набора пациентов: исследование проводилось в специализированных инфекционных отделениях для лечения пациентов с психическими расстройствами. Включены случаи пациентов с диагностированным заболеванием COVID-19 легкой или средней степени тяжести (тяжелое соматическое состояние в условиях необходимости интенсивной терапии затрудняет психопатологическое обследование). Диагноз «коронавирусная инфекция» верифицирован согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) по критериям рубрик U07.1 и U07.2: положительный ПЦР-тест РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК, определение иммуноглобулинов класса М более 2 BAU/мл и иммуноглобулинов класса G более 10 BAU/мл к SARS-CoV-2 иммунохимическими методами (согласно единому стандарту Всемирной организации здравоохранения).

Этика исследования

Все пациенты дали добровольное информированное письменное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. (последние изменения внесены в 2013 г.). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ПКБ №1 ДМЗ (протокол №2 от 28.10.2020).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved Local Ethical Committee of Psychiatric Hospital No.1 (protocol # 2 from 28.10.2020).

Обследование проводилось на протяжении всего стационарного лечения, средняя продолжительность которого составила 27 дней, из них 11 сут — в отделении для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией. В 64% случаев коронавирусная инфекция осложнилась пневмонией с легкой степенью поражения легких (до 25%).

Критерии включения в исследование:

- отсутствие обращений к психиатру в прошлом;
- верифицированное острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1) согласно МКБ-10;
- верифицированная коронавирусная инфекция COVID-19 (U07.1 и U07.2) согласно МКБ-10;
- манифестация психотического расстройства на фоне инфицирования коронавирусной инфекцией;
- возраст 18–60 лет;
- добровольное информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- признаки органического поражения головного мозга до госпитализации в психиатрический стационар;
- признаки шизофрении и расстройств шизофренического спектра до госпитализации в психиатрический стационар;
- указания на злоупотребление психоактивными веществами в течение последних трех лет;
- тяжелое хроническое соматическое заболевание;
- делириозное состояние любой этиологии.

Методы обследования: клиническая беседа; анализ медицинской документации; сбор объективных сведений от родственников и близких лиц.

Риск ошибки и предвзятости: для устранения потенциальных источников предвзятости с каждым пациентом работали несколько врачей из числа сотрудников приемного покоя и острых отделений клиники. Каждый специалист беседовал с пациентом, общался с родственниками для сбора объективных данных. В случае расхождения мнений окончательное диагностическое решение принималось врачебным консилиумом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 50 пациентов: 27 женщин (54%) и 23 мужчины (46%) в возрасте от 20 до 57 лет, госпитализированные в психиатрический стационар в связи с острым шизофреноформным психотическим расстройством (F23.2) на фоне заболевания новой коронавирусной инфекцией. На преморбидной стадии психоза пациенты не обнаруживали какие-либо психические отклонения.

Показатели заболеваемости COVID-19-ассоциированными психозами по материалам настоящего исследования не представляется возможным вычислить в связи с тем, что обследованы пациенты вне общемедицинской сети. Однако можно судить о распространенности этих случаев среди контингента пациентов психиатрической больницы. За период проведения исследования в ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» пролечен 4701 пациент с психическими расстройствами, зараженный новой коронавирусной инфекцией. Из них 2038 пациентов были впервые госпитализированы в психиатрическую больницу. У большей части пациентов психические расстройства дебютировали задолго до заражения новой коронавирусной инфекцией, что отмечено в работах других авторов [21–23]. Среди первичных госпитализаций COVID-19-ассоциированные психозы составили 2,5%.

Для примера приведем случай одного из пациентов настоящего исследования.

Мужчина М., 45 лет, руководитель предприятия, женат, воспитал двоих детей. Ранее к психиатрам никогда не обращался, наследственность манифестными психозами неотягощена. Переведен в специализированное

Таблица 1. Социодемографические характеристики пациентов с COVID-ассоциированными психозами**Table 1.** Social and demographic characteristics of patients with COVID-associated psychosis

Показатель/Index	Abs.	%
Средний возраст, годы/Average age, years	34,5 ± 7,6	–
Образование, годы/Education, years	13,7 ± 2,0	–
Женщины/Females	27	54
Мужчины/Males	23	46
Профессиональный статус/Professional Status		
Работающий/Works	29	58
Учащийся/Student	2	4
Не работающий/Unemployed	18	36
Пенсионер по возрасту/Retired by age	1	2
Семейный статус/Marital status		
В браке не состоял/Was not married	27	54
В браке/Married	16	32
В разводе/Divorced	7	14
Наличие детей/Having children	18	36
Факторы риска психоза/Risk factors for psychosis		
Отягощенная наследственность/ Psychopathological heredity	15	30
Перинатальная патология/Perinatal pathology	2	4
Нарушения детского возраста/Childhood disorders	5	10

отделение для лечения новой коронавирусной инфекции психиатрической клиники из инфекционного стационара, где проходил лечение в связи с верифицированной вирусной пневмонией COVID-19 (до 25% поражения легких). В течение трех дней до этого был беспокоен, тревожен, возбужден, слышал голос Бога в голове, высказывал идеи особого предназначения.

При поступлении температура тела 36,6 °С, АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС 100 ударов в минуту, ЧДД 16 движений в минуту, сатурация 97% на атмосферном воздухе, соматически без признаков декомпенсации. В психическом статусе на первый план выступали признаки психомоторного возбуждения с дезорганизацией поведения и парафренным бредом с антагонистической фабулой. Так, согласно записи в медицинской карте: «Взбудоражен, беспокоен, выражение лица то злобное, то экзатичное. Задаваемые вопросы не дослушивает, дистанцию с врачом не удерживает, переходит на “ты”, срывается на крик. При этом периодически застывает, становится отрешенным, не реагирует на обращенную речь, затем вновь становится беспокойным. Говорил монологом, но разорванно о том, что “обучался в лучших университетах мира, а в настоящее время помогает Президенту РФ лечить коронавирусную инфекцию”. Осмотру сопротивлялся, порывался покинуть отделение, дрался с медперсоналом. В первые дни в отделении ощущал в голове “мысли Бога”, подсказавшие ему рецепт “вакцины любви”, а происходящее вокруг — это

борьба добра и зла, в центре которой он находился. Говорил, что несет ответственность за судьбу всего человечества, просил защиты и укрытия, иначе “мир ожидает трагический конец”».

Из противовирусной терапии получал гидроксихлорхин 200 мг/сут, из психофармакотерапии принимал зуклопентиксола ацетат 200 мг 1 раз в два дня. Психоз был купирован через неделю пребывания в отделении, после перенесенного состояния критически оценивал обманы восприятия, подробно рассказывал о них. Через месяц после выписки из стационара возвратился к рабочим обязанностям.

Как обусловлено критериями диагностики и отбора, в исследование включены пациенты, не обращавшиеся ранее к психиатрам. Об их благополучном преморбидном функционировании можно косвенно судить по показателям социальной адаптации: уровню полученного образования, профессиональному и семейному статусу (табл. 1).

Как следует из табл. 1, в большинстве случаев у пациентов сохранена работоспособность, а высокий показатель неработающих связан с условиями пандемии, выступающими дополнительным стрессовым триггером развития психической патологии. Обращает внимание психопатологически отягощенная наследственность (выявленная по данным объективного анамнеза в 30% случаев), перинатальная патология (4%) и нарушения детского возраста (10%), которые можно рассматривать как предикторы манифестации психоза [24, 25].

Анализ структуры COVID-19-ассоциированных психозов выявил некоторые общие симптомы, отмеченные другими исследователями [8, 9, 11, 13, 26, 27]: одновременно или сразу после заражения и идентификации вируса тестом ПЦР на фоне нарастающей тревоги и диссомнии формировался острый чувственный бред, быстро переходивший в ряде случаев в парафренный синдром с фабулой антагонистического бреда или бреда мессиянства с психомоторным возбуждением, псевдогаллюцинациями и последующей выраженной дезорганизацией поведения с возможным помрачением сознания на пике психоза. Данные о частоте отдельных симптомов в сопоставлении с результатами научных публикаций о COVID-19-ассоциированных психозах приведены в табл. 2. Обманы восприятия встречались чаще всего (66%) в виде слуховых галлюцинаций. Обманы восприятия и депрессии зафиксированы с одинаковой частотой, при соизмеримых показателях дезорганизованного поведения (кроме кататонии) и речи, а также жалоб на слуховые галлюцинации. Стоит подчеркнуть, что среди обследованных пациентов настоящего исследования обманы восприятия представляли собой «голоса внутри головы», тогда как в научных публикациях о случаях COVID-19-ассоциированных психозов не приводилась квалификация слуховых галлюцинаций.

В настоящем исследовании в клинической картине психотических приступов относительно широко распространена кататония (26%) в виде психомоторной

Таблица 2. Сравнительная частота психопатологических симптомов и синдромов при COVID-19-ассоциированных психозах (% от абс. числа пациентов)**Table 2.** The compared frequency of psychopathological symptoms and syndromes in COVID-19-associated psychoses (% of the absolute number of patients)

Показатель/Index	Настоящее исследование/ Present study (n = 50)	Smith C.M. и соавт., 2021 [8] (n = 47)	Dutta B.K. и соавт., 2021 [26] (n = 12)	Parra A. и соавт., 2020 [9] (n = 10)	Varatharaj A. и соавт., 2020 [27] (n = 17)	Ferrando S.J. и соавт., 2020 [11] (n = 3)	Xie Q. и соавт., 2020 [13] (n = 18)
Бред/Delusion	46	92	67	100	59	3	40
Галлюцинации/Hallucinations	66	69	50	50	59	33	–
Слуховые галлюцинации /Auditory hallucinations	66	60	–	40	–	67	–
Зрительные галлюцинации/Visual hallucinations	12	23	–	10	–	–	–
Тактильные галлюцинации/Tactile hallucinations	–	4	–	–	–	33	–
Спутанность сознания/Confusion	–	–	92	60	–	–	–
Психомоторное возбуждение/ Psychomotor agitation	34	–	> 50	–	–	33	36
Дезорганизованное поведение/ Disorganized behavior	40	48	17	–	–	33	64
Кататония/Catatonia	26	10	–	–	6	–	–
Дезорганизованная речь/ Disorganized speech	34	25	17	–	–	–	–
Симптомы шизофрении I ранга (К. Шнайдер)/First-rank symptoms of schizophrenia (K. Schneider)	46	–	25	–	–	–	–
Диссомния/Dyssomnia	100	–	100	–	–	33	72
Мания/Mania	9	17	25	–	6	0	–
Депрессия/Depression	9	8	0	–	0	0	–
Длительность психоза (диапазон в днях)/Duration of psychosis (range in days)	2–29	2–90	5–19	< 14	–	от/from 4	–

ажитации с патетической экзальтацией и вербигерациями, сменяющейся субступорозным состоянием с ригидностью мышц и эпизодами каталепсии, в то время как в других исследованиях этот синдром встречался реже (6–10%) [7, 28]. В отдельных публикациях приводятся казуистические описания, в которых можно выделить психогенный механизм развития кататонии. Например, акинетический кататонический ступор развился у соматически и психически здорового мужчины 43 лет на фоне тревоги и бессонницы после получения положительного результата теста на определение антигена SARS-CoV-2 [7]. Выраженный дистресс в связи с локдауном и изоляцией в период пандемии стал триггером ступорозной кататонии у прежде здорового мужчины 59 лет [29]. В третьем случае ургентная кататония с необходимостью интенсивной терапии и электросудорожной терапии развилась у пациента после смерти близкого друга от COVID-19 [30]. Однако стоит заметить, что психогенный механизм острого состояния с дезорганизованным поведением и мышлением и с дисфорической склонностью к брутальной эксплозивности при отсутствии когнитивного контроля поведения мог быть обусловлен декомпенсацией личностной патологии, достигающей психотического уровня.

В настоящем исследовании не выявлены случаи COVID-19-ассоциированных психозов с тактильными галлюцинациями [11] и бредом Котара, упомянутые в публикациях [31, 32].

Важным компонентом COVID-19-ассоциированных психозов является соматическое состояние больных на момент манифестации с учетом лихорадки и тяжести респираторных, неврологических и других симптомов. Кроме того, для предварительных прогнозов могут иметь значение сведения о применявшейся противовирусной (как этиотропной) терапии и антипсихотическом лечении. В табл. 3 приведены данные о соматических нарушениях, особенностях лечения, полученные в результате настоящего исследования, в сопоставлении с данными систематического обзора, посвященного COVID-19-ассоциированным психозам. Обнаружены некоторые отличия: в проведенном нами исследовании у пациентов в два раза чаще наблюдалась фебрильная температура (62% vs 33%) и реже — нарушения функций желудочно-кишечного тракта (2% vs 15%). При этом все остальные показатели сопоставимы.

Для купирования психоза практически во всех случаях использовали антипсихотики и с одинаковой частотой назначались нормотимики. В настоящем

Таблица 3. Сравнение соматического состояния и особенностей лечения пациентов с COVID-19-ассоциированным психозом в настоящем исследовании и по данным обзора С.М. Smith и соавт. [8]

Table 3. Comparison of the somatic condition and features of treatment of patients with COVID-19-associated psychosis in present study and on the data of review of С.М. Smith et al. [8]

Показатель/Index	Настоящее исследование/ Present study (n = 50) abs (%)	Smith C.M. и соавт./ Smith C.M. et al. (n = 48) abs (%)
Соматическое состояние/Somatic state		
Отсутствие симптомов/No symptoms	9 (18)	6 (13)
Симптомы вирусной инфекции/Symptoms of a viral infection	41 (82)	35 (73)
Высокая температура/Heat	31 (62)	16 (33)
Респираторные симптомы/Respiratory symptoms	17 (34)	26 (54)
Неврологические симптомы/Neurological symptoms	–	14 (29)
Желудочно-кишечные симптомы/Gastrointestinal symptoms	6 (12)	7 (15)
Лечение вирусной инфекции/Treatment of a viral infection		
Госпитализация/Hospitalization	50 (100)	44 (92)
Соматическое отделение/Somatic unit	–	33 (69)
Психиатрическое отделение/Psychiatric unit	50 (100)	16 (33)
Соматическое отделение с психиатрическим профилем/Somatic unit combined with psychiatric profilet	–	10 (21)
Отделение интенсивной терапии/Intensive care unit	0 (0)	5 (10)
Нет сведений о госпитализации/No information about hospitalization	0 (0)	5 (10)
Потребность в кислороде/Oxygen requirement	3 (6)	13 (27)
Симптоматическая и противовирусная терапия/Symptomatic and antiviral therapy		
Стероиды/Steroids	–	9 (19)
Тоцилизумаб/Tocilizumab	0 (0)	3 (6)
Фавипиравир/Favipiravir	25 (50)	2 (4)
Ремдесивир/Remdesivir	0 (0)	3 (6)
Производное хлорохина/Chloroquine derivative	20 (40)	14 (29)
Психофармакотерапия/Psychopharmacotherapy		
Антипсихотики/Antipsychotics	50 (100)	46 (96)
Бензодиазепины/Benzodiazepines	15 (30)	29 (60)
Антидепрессанты/Antidepressants	3 (6)	6 (13)
Нормотимики/Normotimics	6 (12)	6 (13)
Электросудорожная терапия/Electroconvulsive therapy	2 (4)	4 (8)

исследовании реже по сравнению с данными обзора применяли бензодиазепины (30% vs 60%), антидепрессанты (6% vs 13%) и электросудорожную терапию (4% vs 8%).

На фоне проведения купирующей терапии отмечалась редукция психотической симптоматики, восстановление доболезненного уровня функционирования пациентов. В большинстве случаев наблюдалось критическое разрешение приступа, что, вероятно, свидетельствует о благоприятном исходе расстройства. Подобная динамика подтверждается данными публикаций [6, 9, 13], согласно которым в подавляющем большинстве наблюдений пациентов с COVID-19-ассоциированными психозами (80–84%) происходит возврат больных к привычному уровню функционирования через 1–3 мес. после выписки из психиатрического стационара. В таких случаях диагностируется острое

транзитное психотическое расстройство или реакция на тяжелый стресс и нарушение адаптации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В XXI в. в научной литературе все чаще сообщается о факторах окружающей среды, повышающих риск возникновения психотических расстройств, и особую роль среди исследуемых факторов занимают вирусы.

Полученные в настоящем исследовании данные сопоставимы с данными авторов публикаций из разных стран. При этом стоит отметить отсутствие консенсуса среди исследователей относительно патогенеза психического расстройства. Одни авторы склонны объяснять развитие COVID-19-ассоциированных психозов влиянием непосредственного внедрения вирусов в нейронные структуры [33–37]. Другие считают развитие

психопатологических проявлений следствием нейровоспаления [38–42]. Признается также действие механизма «бредовых вспышек» (*bouffée délirante*) в условиях тяжелой сенсорной депривации, изоляции и жестких ограничительных мер [43]. Для уточнения этих причин требуется проведение молекулярно-биологических исследований и организация лонгитудинальных наблюдений.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, сравнение пациентов данного исследования с участниками, включенными в систематический обзор, невозможно в полной мере ввиду отсутствия в обзоре сведений о каждом конкретном человеке, что, в свою очередь, затрудняет использование статистического инструментария. Дискуссионным остается вопрос о первичности или вторичности COVID-19-ассоциированных психозов [10–13]. Для обоснования диагноза важно проследить за изменением иммунологических и генетических показателей системы гомеостаза, а также применить методы нейровизуализации для идентификации вирусной диссеминации в тканях мозга. Необходимо продолжать изучение COVID-19-ассоциированных психозов с выявлением факторов риска развития психоза, особенностей манифестации, патопсихологической картины, вариантов исхода для определения оптимальной программы реабилитации.

Выражение признательности/Acknowledgements

Мы выражаем благодарность главному врачу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» доктору медицинских наук, профессору Георгию Петровичу Костюку за возможность проведения исследования, заведующим приемным отделением и острыми психиатрическими отделениями для больных с сочетанной инфекционной патологией Фатиме Татаевне Бариевой, Наталии Сергеевны Крысановой, Евгении Викторовне Крюковой, Артему Борисовичу Струнину за работу с пациентами, участие в консилиумах при расхождении мнений, сбор клинических данных. Также выражаем признательность Александру Александровичу Авраменко за помощь в работе.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Smith CM, Komisar JR, Mourad A, Kincaid BR. COVID-19-associated brief psychotic disorder. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8):e236940. doi: [10.1136/bcr-2020-236940](https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236940) PMID: 32784244; PMCID: PMC7418683
- Yethindra V, Tagaev T. A Case Report of Coronavirus Disease (COVID-19). *Authorea.* 2020; May 06. doi: [10.22541/au.158880210.04246573](https://doi.org/10.22541/au.158880210.04246573)
- Hu W, Su L, Li D, Zhou Y, Zhu J. Risk of First-Episode Schizophrenia in Aged Adults Increased During COVID-19 Outbreak. *Int J Ment Health Addict.* 2021;Oct12:1–11. doi: [10.1007/s11469-021-00671-3](https://doi.org/10.1007/s11469-021-00671-3) Epub ahead of print. PMID: 34658681; PMCID: PMC8508402
- Brown E, Gray R, Lo Monaco S, O'Donoghue B, Nelson B, Thompson A, Francey S, McGorry P. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophr Res.* 2020;222:79–87. doi: [10.1016/j.schres.2020.05.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.005) Epub 2020 May 6. PMID: 32389615; PMCID: PMC7200363
- Finatti F, Pigato G, Pavan C, Toffanin T, Favaro A. Psychosis in Patients in COVID-19-Related Quarantine: A Case Series. *Prim Care Companion. CNS Disord.* 2020;22(3):20l02640. doi: [10.4088/PCC.20l02640](https://doi.org/10.4088/PCC.20l02640) PMID: 32408399
- Valdés-Flrido MJ, López-Díaz Á, Palermo-Zeballos FJ, Martínez-Molina I, Martín-Gil VE, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M. Reactive psychoses in the context of the COVID-19 pandemic: Clinical perspectives from a case series. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed).* 2020;13(2):90–94. doi: [10.1016/j.rpsm.2020.04.009](https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.04.009) Epub 2020 Apr 27. PMID: 32389516; PMCID: PMC7183984
- Caan MP, Lim CT, Howard M. A Case of Catatonia in a Man With COVID-19. *Psychosomatics.* 2020;61(5):556–560. doi: [10.1016/j.psym.2020.05.021](https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.021) Epub 2020 May 27. PMID: 32605766; PMCID: PMC7251411
- Smith CM, Gilbert EB, Riordan PA, Helmke N, von Isenburg M, Kincaid BR, Shirey KG. COVID-19-associated psychosis: A systematic review of case reports. *Gen Hosp Psychiatry.* 2021;73:84–100. doi: [10.1016/j.genhosppsych.2021.10.003](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2021.10.003) Epub 2021 Oct 25. PMID: 34717240; PMCID: PMC8546431
- Parra A, Juanes A, Losada CP, Álvarez-Sesmero S, Santana VD, Martí I, Urricelqui J, Rentero D. Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. *Psychiatry Res.* 2020;291:113254. doi: [10.1016/j.psychres.2020.113254](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113254) Epub 2020 Jun 24. PMID: 32603930; PMCID: PMC7311337
- Rentero D, Juanes A, Losada CP, Álvarez S, Parra A, Santana V, Martí I, Urricelqui J. New-onset psychosis in COVID-19 pandemic: a case series in Madrid. *Psychiatry Res.* 2020;290:113097. doi: [10.1016/j.psychres.2020.113097](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113097) Epub 2020 May 13. PMID: 32480119; PMCID: PMC7217785
- Ferrando SJ, Klepac L, Lynch S, Tavakkoli M, Dornbush R, Baharani R, Smolin Y, Bartell A. COVID-19 Psychosis: A Potential New Neuropsychiatric Condition Triggered by Novel Coronavirus Infection and the Inflammatory Response? *Psychosomatics.* 2020;61(5):551–555. doi: [10.1016/j.psym.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.012) Epub 2020 May 19. PMID: 32593479; PMCID: PMC7236749
- Ng QX, Yeo WS, Lim DY, Chee KT. Re-examining the Association Between COVID-19 and Psychosis. *Psychosomatics.* 2020;61(6):853–855. doi: [10.1016/j.psym.2020.06.013](https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.06.013) Epub 2020 Jun 23. PMID: 32682504; PMCID: PMC7308742

13. Xie Q, Fan F, Fan XP, Wang XJ, Chen MJ, Zhong BL, Chiu HF. COVID-19 patients managed in psychiatric inpatient settings due to first-episode mental disorders in Wuhan, China: clinical characteristics, treatments, outcomes, and our experiences. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):337. doi: [10.1038/s41398-020-01022-x](https://doi.org/10.1038/s41398-020-01022-x) PMID: 33009366; PMCID: PMC7531059
14. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74(19):8913–8921. doi: [10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000](https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000) PMID: 10982334; PMCID: PMC102086
15. Cheng SK, Tsang JS, Ku KH, Wong CW, Ng YK. Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. *Br J Psychiatry*. 2004;184:359–360. doi: [10.1192/bjp.184.4.359](https://doi.org/10.1192/bjp.184.4.359) PMID: 15056583
16. Gardner PJ, Moallem P. Psychological impact on SARS survivors: Critical review of the English language literature *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*. 2015;56(1):123–135. doi: [10.1037/a0037973](https://doi.org/10.1037/a0037973)
17. Severance EG, Dickerson FB, Viscidi RP, Bossis I, Stallings CR, Origoni AE, Sullens A, Yolken RH. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophr Bull*. 2011;37(1):101–107. doi: [10.1093/schbul/sbp052](https://doi.org/10.1093/schbul/sbp052) Epub 2009 Jun 2. PMID: 19491313; PMCID: PMC3004184
18. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130–140. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4) Epub 2020 Nov 9. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2021 Jan;8(1):e1. PMID: 33181098; PMCID: PMC7820108
19. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):416–427. doi: [10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5) Epub 2021 Apr 6. PMID: 33836148; PMCID: PMC8023694
20. Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange (GHDx). URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/27a7644e8ad-28e739382d31e77589dd7> (accessed on: 25.09.2021).
21. Sen M, Yesilkaya UH, Balcioglu YH. SARS-CoV-2-associated first episode of acute mania with psychotic features. *J Clin Neurosci*. 2021;87:29–31. doi: [10.1016/j.jocn.2021.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.02.012) Epub 2021 Mar 1. PMID: 33863529; PMCID: PMC7919506
22. Zyablov VA, Gusev MA, Chizhikov VS. Clinical Features of First-episode Psychoses During the COVID-19 Pandemic. *Consortium Psychiatricum*. 2021;2(3):27–33. doi: [10.17816/CP85](https://doi.org/10.17816/CP85)
23. Watson CJ, Thomas RH, Solomon T, Michael BD, Nicholson TR, Pollak TA. COVID-19 and psychosis risk: Real or delusional concern? *Neurosci Lett*. 2021;741:135491. doi: [10.1016/j.neulet.2020.135491](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135491) Epub 2020 Nov 18. PMID: 33220366
24. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 2009;373(9659):234–239. doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6) PMID: 19150704; PMCID: PMC3879718
25. Riglin L, Collishaw S, Richards A, Thapar AK, Maughan B, O'Donovan MC, Thapar A. Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(1):57–62. doi: [10.1016/S2215-0366\(16\)30406-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30406-0) Epub 2016 Dec 6. PMID: 27932233
26. Dutta BK, Mani RN, Sharma S, Singh VV, Aggarwal T, Chandra H, Ratna S, Sharma S, Gupta AK. COVID-19-associated psychosis in Indian settings: A retrospective descriptive study. *Ind Psychiatry J*. 2021;30(Suppl.1):S25–S28. doi: [10.4103/0972-6748.328784](https://doi.org/10.4103/0972-6748.328784) Epub 2021 Oct 22. PMID: 34908660; PMCID: PMC8611608
27. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, Sultan M, Easton A, Breen G, Zandi M, Coles JP, Manji H, Al-Shahi Salman R, Menon DK, Nicholson TR, Benjamin LA, Carson A, Smith C, Turner MR, Solomon T, Kneen R, Pett SL, Galea I, Thomas RH, Michael BD; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875–882. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
28. Cuevas-Esteban J, Sanagustin D, Iglesias-González M. Catatonia: Back to the future of the neuropsychiatric syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(8):369–377. English, Spanish. doi: [10.1016/j.medcli.2021.10.015](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.015) Epub 2021 Dec 16. PMID: 34924197
29. Sarli G, Polidori L, Lester D, Pompili M. COVID-19 related lockdown: a trigger from the pre-melancholic phase to catatonia and depression, a case report of a 59 year-old man. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):558. doi: [10.1186/s12888-020-02978-2](https://doi.org/10.1186/s12888-020-02978-2) PMID: 33238933; PMCID: PMC7686820
30. Deocleciano de Araujo C, Schlittler LXC, Sguarior RM, Tsukumo DM, Dalgallarrondo P, Banzato CEM. Life-Threatening Catatonia Associated With Coronavirus Disease 2019. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2021;62(2):256–257. doi: [10.1016/j.psych.2020.09.007](https://doi.org/10.1016/j.psych.2020.09.007) Epub 2020 Oct 22. PMID: 33223217; PMCID: PMC7581393
31. Yesilkaya UH, Sen M, Karamustafalioglu N. New variants and new symptoms in COVID-19: First episode psychosis and Cotard's Syndrome two months after infection with the B.1.1.7 variant of coronavirus. *Schizophr Res*. 2022;243:315–316. doi: [10.1016/j.schres.2021.06.001](https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.06.001) Epub 2021 Jun 16. PMID: 34176695; PMCID: PMC8206628

32. Ignatova D, Krasteva K, Akabalieva K, Alexiev S. Post-COVID-19 psychosis: Cotard's syndrome and potentially high risk of harm and self-harm in a first-onset acute and transient psychotic disorder after resolution of COVID-19 pneumonia. *Early Interv Psychiatry*. 2022;16(10):1159–1162. doi: [10.1111/eip.13254](https://doi.org/10.1111/eip.13254) Epub 2021 Nov 18. PMID: 34796667; PMCID: PMC8653068
33. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18–22. doi: [10.1016/j.bbi.2020.03.031](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031) Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240762; PMCID: PMC7146689
34. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444–1448. doi: [10.1126/science.abb2762](https://doi.org/10.1126/science.abb2762) Epub 2020 Mar 4. PMID: 32132184; PMCID: PMC7164635
35. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127–20. doi: [10.1128/JVI.00127-20](https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20) PMID: 31996437; PMCID: PMC7081895
36. Zhai X, Sun J, Yan Z, Zhang J, Zhao J, Zhao Z, Gao Q, He WT, Veit M, Su S. Comparison of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein Binding to ACE2 Receptors from Human, Pets, Farm Animals, and Putative Intermediate Hosts. *J Virol*. 2020;94(15):e00831–20. doi: [10.1128/JVI.00831-20](https://doi.org/10.1128/JVI.00831-20) PMID: 32404529; PMCID: PMC7375388
37. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34–39. doi: [10.1016/j.bbi.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027) Epub 2020 Apr 13. PMID: 32298803; PMCID: PMC7152874
38. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014;7(4):223–230. doi: [10.3371/CSRP.MICU.020813](https://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813) PMID: 23428789
39. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:49–66. doi: [10.1007/7854_2018_88](https://doi.org/10.1007/7854_2018_88) PMID: 31115797
40. Захарова НВ, Зозуля СА, Сарманова ЗВ, Бравве ЛВ, Отман ИИ, Ключник ТП. Особенности иммунного профиля больных шизофренией с кататоническим синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(6;2):46–53. doi: [10.1016/j.schres.2019.03.012](https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.012) Zakharova NV, Zozulya SA, Sarmanova ZV, Bravve LV, Otman IN, Klyushnik TP. Features of the immune profile of schizophrenic patients with catatonic syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6;2):46–53. doi: [10.17116/jnevro202012006246](https://doi.org/10.17116/jnevro202012006246)
41. Park S, Miller BJ. Meta-analysis of cytokine and C-reactive protein levels in high-risk psychosis. *Schizophr Res*. 2020;226:5–12. doi: [10.1016/j.schres.2019.03.012](https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.012) Epub 2019 Apr 7. PMID: 30967316
42. Malashenkova IK, Ushakov VL, Krynskiy SA, Ogurtsov DP, Khailov NA, Zakharova NV, Chekulava EI, Orlov VA, Kartashov SI, Andreyuk DS, Didkovsky NA, Kostyuk GP. The relationship of morphometric changes of the brain with IL-6 levels, systemic inflammation and immune disturbances in the patients with schizophrenia *Procedia Computer Science*. 2021;190:553–559. doi: [10.1016/j.procs.2021.06.064](https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.06.064)
43. D Agostino A, D'Angelo S, Giordano B, Cigognini AC, Chirico ML, Redaelli C, Gambini O. Brief Psychotic Disorder During the National Lockdown in Italy: An Emerging Clinical Phenomenon of the COVID-19 Pandemic. *Schizophr Bull*. 2021;47(1):15–22. doi: [10.1093/schbul/sbaa112](https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa112) PMID: 32761196; PMCID: PMC7454891

Сведения об авторах

Лидия Викторовна Бравве, младший научный сотрудник, лаборатория фундаментальных методов исследования, Научно-клинический исследовательский центр нейropsychиатрии, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5380-4406>

bravve95@yandex.ru

Наталья Вячеславовна Захарова, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатория фундаментальных методов исследования, Научно-клинический исследовательский центр нейropsychиатрии, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7507-327X>

nataliza80@gmail.com

Information about authors

Lidia V. Bravve, Junior Researcher, Psychiatrist, Laboratory of Fundamental Research Methods, Scientific Research Center of Neuropsychiatry, Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5380-4406>

bravve95@yandex.ru

Natalia V. Zakharova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Fundamental Research Methods, Scientific Research Center of Neuropsychiatry, Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7507-327X>

nataliza80@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

There is no conflict of interest.

Дата поступления 14.06.2022 Received 14.06.2022	Дата рецензии 13.09.2022 Revised 13.09.2022	Дата принятия 27.09.2022 Accepted for publication 27.09.2022
--	--	---

© Бохан Н.А. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-008.1:616.89-02-036:616.89-02-07:178.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-54-63>

Лечение острых психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ

Николай Александрович Бохан¹, Григорий Михайлович Усов², Сергей Андреевич Ракитин³, Михаил Владимирович Курушкин³

¹НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

³БУЗ Омской области «Наркологический диспансер», Омск, Россия

Автор для корреспонденции: Григорий Михайлович Усов, usovgm@list.ru

Резюме

Обоснование: употребление новых синтетических психоактивных веществ (синтетических каннабиноидов — «спайсов», синтетических психостимуляторов — «солей», синтетических агонистов ГАМК-рецепторов — «бутиратов») сопряжено с высоким риском развития психотических расстройств. Однако принципы терапии данных психозов до настоящего момента не разработаны. **Цель:** разработка эффективных терапевтических стратегий для лечения острых психотических расстройств, развившихся в результате употребления современных синтетических психоактивных веществ (ПАВ). **Пациенты и методы:** обследованы 96 пациентов с острыми психозами, развившимися на фоне употребления синтетических каннабиноидов ($n = 32$), синтетических психостимуляторов ($n = 33$) и синтетических агонистов ГАМК-рецепторов ($n = 31$). Для трех названных групп оценивалась эффективность трех схем терапии: дезинтоксикация с бензодиазепином, дезинтоксикация с бензодиазепином и галоперидолом, дезинтоксикация с бензодиазепином и фенибутом. Использованы клинико-психопатологический, лабораторный и статистический методы. **Результаты:** эффективность различных схем терапии отличалась в трех исследуемых группах. При психозах, связанных с употреблением синтетических каннабиноидов, наибольший эффект отмечался при назначении галоперидола. В группе потребителей синтетических психостимуляторов все три схемы терапии не отличались по эффективности. При психозах, связанных с употреблением синтетических агонистов ГАМК, наибольший эффект отмечался при присоединении фенибута. **Вывод:** при выборе терапевтической тактики купирования психозов необходимо учитывать вид синтетического психоактивного вещества.

Ключевые слова: психоз, синтетические каннабиноиды, «спайсы», синтетические психостимуляторы, агонисты ГАМК, бутиролактон

Для цитирования: Бохан Н.А., Усов Г.М., Ракитин С.А., Курушкин М.В. Лечение острых психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ. *Психиатрия*. 2022;20(4):54–63. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-54-63>

RESEARCH

UDC 616.89-008.1:616.89-02-036:616.89-02-07:178.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-54-63>

Treatment of Acute Drug-Induced Psychoses, Associated with Modern Synthetic Psychoactive Substances

Nikolay A. Bokhan¹, Grigory M. Usov², Sergey A. Rakitin³, Mikhail V. Kurushkin³

¹Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²Federal State Educational Institution for Higher Education "Omsk State Medical University" Ministry of Health of Russian Federation, Omsk, Russia

³Omsk Regional "Drug Treatment Dispensary", Omsk, Russia

Corresponding author: Grigory M. Usov, usovgm@list.ru

Summary

Use of new synthetic drugs (synthetic cannabinoids — “spices”, synthetic psychostimulants — “salts”, synthetic GABA-agonists — “butyrates”) is associated with a high risk of psychoses. Nowadays there are no evidence-based guidelines for treatment of these psychotic disorders. **Objective:** to develop effective therapeutic strategies for the treatment of acute substance-induced psychoses associated with modern synthetic drugs. **Material and methods:** 96 patients with substance-induced psychoses associated with synthetic cannabinoids ($n = 32$), synthetic psychostimulants ($n = 33$), and synthetic GABA-agonists ($n = 31$) were examined. In these groups we estimated effectiveness of different combination therapy: desintoxication and benzodiazepine, desintoxication and benzodiazepine and haloperidol, desintoxication, benzodiazepine and phenibut. The following methods were used: clinical-psychopathological, laboratory, statistics. **Results:** comparative efficacy of therapeutic strategies differed in three investigated groups. In psychoses associated with synthetic cannabinoids the most effective strategy

was haloperidol add-on. Differences between treatment approaches in group of psychostimulants-induced psychoses were not found. In psychoses associated with synthetic GABA-agonists the most effective strategy was phenibut add-on. **Conclusion:** the choice of effective therapeutic intervention in drug-induced psychosis should be based on type of synthetic drug.

Keywords: drug-induced psychosis, synthetic cannabinoids, “spices”, synthetic psychostimulants, butyrolactone, GABA-agonists

For citation: Bokhan N.A., Usov G.M., Rakitin S.A., Kurushkin M.V. Treatment of Acute Drug-Induced Psychoses, Associated with Modern Synthetic Psychoactive Substances. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):54–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-54-63>

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последнего десятилетия на территории Российской Федерации регистрируется рост употребления так называемых «дизайнерских» синтетических психоактивных веществ (ПАВ) [1, 2]. Нелегальный рынок стал насыщаться курительными смесями, в состав которых входят различные синтетические каннабиноиды (сленговое название «спайсы»), синтетическими психостимуляторами (сленговое название «соли», названные так из-за первоначального распространения под видом солей для ванн) и синтетическими агонистами рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в виде их прекурсора — гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК), так называемыми «бутиратами» [2–4]. Интерес исследователей к данным синтетическим ПАВ обусловлен не только их высокой наркотичностью, но и значительной частотой развития психотических расстройств на фоне их приема [5–9]. До настоящего времени оценка эффективности различных методов терапии психотических состояний, развившихся при употреблении современных синтетических ПАВ, не проводилась в контролируемых исследованиях, поэтому в реальной клинической практике лечебные мероприятия при данных психотических расстройствах осуществляются по аналогии с лечением алкогольных психозов, расстройств шизофренического спектра или же на основе рекомендаций токсикологов [4, 5, 10–16]. Таким образом, существует насущная потребность в разработке научно обоснованных дифференцированных терапевтических алгоритмов купирования данных психотических состояний [6, 8, 12, 17].

Цель исследования: разработка эффективных терапевтических стратегий для лечения психотических расстройств, развившихся в результате употребления современных синтетических ПАВ («спайсов», «солей» и «бутиратов»).

Для достижения поставленной цели на основании полученных данных о клинко-динамических характеристиках данных психозов нами была выдвинута гипотеза: при выборе терапевтической тактики купирования психотических расстройств необходимо учитывать разновидность синтетических ПАВ, на фоне приема которых они развились.

Мишени для лекарственной терапии определялись с учетом особенностей фармакодинамики ПАВ, т.е. выделения ключевой рецепторной системы, через которую реализуются эффекты синтетического ПАВ. Такой подход к купированию психозов является

патогенетически обоснованным, однако нуждается в эмпирической проверке.

Психотропные эффекты каннабиноидов и их синтетических аналогов реализуются через систему CB1-рецепторов, расположенных в ЦНС. Изменение функционирования данных рецепторов под действием их синтетических агонистов опосредованно усиливает высвобождение дофамина и способствует развитию психотических расстройств [16]. В настоящее время не существует зарегистрированных лекарственных средств, обладающих значимым аффинитетом к каннабиноидным рецепторам, поэтому в лечении психозов, возникших на фоне приема синтетических каннабиноидов (СК), целесообразно оценить эффективность монотерапии селективными дофаминергическими антипсихотиками.

Синтетические катиноны (синтетические психостимуляторы, СП) реализуют свои эффекты посредством блокады обратного захвата моноаминов: дофамина, серотонина, норадреналина [16]. В лечении психозов у данной группы пациентов можно ожидать эффективность терапии, направленной на выведение ПАВ из организма и уменьшение явлений гиперстимуляции катехоламинами за счет умеренной седации.

Синтетические агонисты ГАМК-рецепторов (САГ), или «бутираты», являются прекурсорами гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК), которая реализует свои эффекты как за счет непосредственного воздействия на ГАМК-рецепторы, так и путем трансформации в ГАМК, которая оказывает выраженное агонистическое влияние на ГАМК-А-рецепторы. Психотропные эффекты «бутиратов» являются дозозависимыми: в низких дозах они оказывают преимущественно релаксирующее действие, в высоких — седативное [2, 13, 16]. При лечении пациентов с синдромом зависимости от седативных и снотворных средств — «бутиратов», а также с психотическими состояниями, возникающими на фоне их приема, эмпирически было отмечено улучшение состояния при включении в схему препарата ноотропного ряда — фенибута (гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид), оказывающего прямое воздействие на ГАМК-А-рецепторы [18, 19]. Первые сведения об эффективности фенибута были получены от пациентов, которые сообщали, что применение данного препарата в порядке самолечения в домашних условиях способствовало смягчению проявлений синдрома отмены или же полному его купированию. Необходимость поиска эффективных методов купирования абстиненции и психозов, вызванных

употреблением САГ, определялась также низкой эффективностью антипсихотиков при данных состояниях, наряду с высокой частотой соматотропных побочных эффектов [20].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. В первичную выборку для изучения клинико-динамических характеристик психозов вошли 154 пациента мужского пола (М_е возраста 29 [25; 35] лет). Все эти больные поступали на лечение в период с 2013 по 2019 г. по поводу психотических расстройств, развившихся в результате приема синтетических ПАВ. Пациенты были отобраны для исследования в отделении неотложной наркологической помощи № 6 БУЗ Омской области «Областная клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Солодниковой», в мужском наркологическом отделении № 3 БУЗ Омской области «Областной наркологический диспансер», а также в отделении реанимации и интенсивной терапии для лечения острых отравлений у психиатрических больных БУЗ Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1». Исследование было когортным, проспективным, открытым.

Этические аспекты

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало нормам современных этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 1964/2013 гг., и получило одобрение в Локальном этическом комитете ФГБОУ ВО ОмГМУ (протокол № 72 от 30.09.2015).

Ethic approval

All patients signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Omsk State Medical University (protocol # 72 from 30.09.2015).

При оценке эффективности терапии выборка была сокращена по причине исключения пациентов с редкими клиническими типами психозов, а также пациентов, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Таким образом, эффективность программ лечения оценивалась на выборке из 96 пациентов, разделенных на три подгруппы в зависимости от вида употребляемого ПАВ:

- 1) синтетические каннабиноиды (СК), или «спайсы», — 33,3% ($n = 32$). Клинические типы психозов: галлюцинаторно-бредовый ($n = 14$, по МКБ-10 — F12.50 — шизофреноподобное расстройство); галлюцинаторный ($n = 9$, F12.52 — преимущественно галлюцинаторное психотическое расстройство); полиморфный вариант ($n = 8$, F12.53 — преимущественно

полиморфное психотическое расстройство); делирий ($n = 1$, F12.03 — интоксикация с делирием);

- 2) синтетические психостимуляторы (СП) из группы синтетических катинонов, или «соли», — 34,4% ($n = 33$). Клинические типы психозов: полиморфный вариант ($n = 14$, F15.53 — психотическое расстройство, преимущественно полиморфное); галлюцинаторный вариант ($n = 9$, F15.04 — острая интоксикация с расстройствами восприятия; $n = 3$, F15.52 — психотическое расстройство, преимущественно галлюцинаторное); бредовый вариант ($n = 6$, F15.51 — психотическое расстройство, преимущественно бредовое); делирий ($n = 1$, F15.03 — острая интоксикация с делирием);
- 3) синтетические агонисты ГАМК-рецепторов (САГ), или «бутираты», — 32,3% ($n = 31$). Клинические типы: галлюцинаторный вариант ($n = 12$, F13.52 — психотическое расстройство, преимущественно галлюцинаторное; $n = 4$, F13.04 — острая интоксикация с расстройствами восприятия); галлюцинаторно-бредовый вариант ($n = 8$, F13.50 — шизофреноподобное расстройство); делирий ($n = 5$, F13.03 — острая интоксикация с делирием; $n = 2$, F13.4 — абстинентное состояние с делирием).

Всем пациентам с психозами, развившимися на фоне употребления синтетических ПАВ, назначалась базовая терапия в соответствии с принципами лечения ПАВ-индуцированных психозов [15, 16, 21, 22]:

- транквилизаторы бензодиазепинового ряда (феназепам 3–10 мг/сут);
- инфузионная терапия в количестве 40–50 мл/кг веса под контролем диуреза и артериального давления, включающая 5% раствор глюкозы либо изотонический раствор натрия хлорида, ремаксол, реамберин, стерофундин, ацесоль и т.д. с добавлением петлевых диуретиков;
- метаболическая терапия (мельдоний, мексидол);
- витамины группы В и С;
- магния сульфат.

В соответствии с гипотезой исследования мы оценивали эффективность применения для терапии данных психозов двух широко назначаемых в клинической практике препаратов: галоперидола — антипсихотика с селективным дофаминоблокирующим действием, а также фенибута — ноотропного препарата, обладающего сродством к ГАМК-рецепторам. На основании имеющихся эмпирических данных и выдвинутой гипотезы были сформированы три варианта лечебных схем.

1-й вариант — инфузионная терапия с добавлением феназепама. В данную группу вошли 11 пациентов с психозами, развившимися при приеме СП, СК, 11 больных, у которых психоз манифестировал на фоне приема СП, и 10 человек с психозами, ассоциированными с приемом САГ.

2-й вариант — сочетание инфузионной терапии с феназепамом и антипсихотиком галоперидолом в дозе 1,5–10 мг/сут. В данную группу вошли 10 пациентов с психозами, развившимися на фоне СК, 11 больных с психозами, развившимися при приеме СП, и 10 случаев психоза при употреблении САГ.

3-й вариант — к инфузионной терапии и феназепаму был добавлен ноотроп фенибут в дозе 0,75–2,5 г/сут. В данную группу вошли 11 пациентов с психозами, развившимися при употреблении СК, 11 случаев психоза на фоне приема СП и 11 — на фоне САГ.

Обязательными условиями включения в исследование были возраст старше 18 лет, добровольное информированное согласие на участие в исследовании и подтвержденная с помощью лабораторных исследований связь психотического расстройства с приемом синтетического ПАВ. Критериями исключения считались коморбидные психические заболевания (шизофрения, аффективные расстройства), верифицированный ранее диагноз зависимости от алкоголя и/или иных ПАВ, выраженная органическая патология ЦНС и/или соматические заболевания в стадии обострения.

В ходе исследования использовались следующие методы: клиничко-психопатологический, лабораторный и статистический. Диагностика психотических состояний основывалась на формальных критериях Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Для количественной оценки выраженности продуктивной психопатологической симптоматики и определения степени ответа на терапевтическое вмешательство применялась краткая шкала оценки психического состояния (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS). Наличие связи психоза с употреблением конкретного синтетического ПАВ устанавливалось при обнаружении в моче самих веществ или их метаболитов с помощью методов иммунохроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии. Статистическая обработка данных проводилась с применением стандартных статистических пакетов SPSS Statistics (v. 23.0 для Windows). Количественные показатели с распределением, отличным от нормального, были представлены с указанием медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Межгрупповое сравнение показателей, не соответствующих закону о нормальном распределении, было проведено с использованием критериев Манна–Уитни. Критический уровень статистической значимости составил 0,05. Для независимых выборок с целью расчета их однородности был использован точный тест Фишера (F). Для различий количественных показателей между несколькими подгруппами пациентов был применен критерий Краскела–Уоллиса.

Данное исследование не ставило целью оценку эффективности и переносимости отдельных лекарственных средств, а было направлено на поиск оптимальных терапевтических стратегий. Основываясь на фундаментальных руководствах по психиатрии и наркологии [15, 16], согласно которым в лечении как эндогенных,

так и экзогенных психозов выделяются четыре основных этапа: купирующая, стабилизирующая, поддерживающая и профилактическая терапия, в нашем исследовании была проведена сравнительная оценка стратегий купирующей терапии данных психозов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что в зависимости от вида употребляемого синтетического ПАВ имелись различия в обстоятельствах развития психоза. У пациентов, употреблявших синтетические каннабиноиды (СК), психозы на фоне абстинентного синдрома и на фоне актуальной интоксикации встречались одинаково часто — в 49,1 и 50,9% случаев соответственно. Похожая картина наблюдалась у потребителей синтетических психостимуляторов (СП) — 46,3 и 53,7% больных. Среди потребителей синтетических агонистов ГАМК (САГ) преобладали психотические расстройства, развившиеся на фоне абстиненции, которые наблюдались в 70,2% случаев, а на фоне острой интоксикации лишь у 29,8% больных.

Психопатологическая структура психотических расстройств также указывала на значимость вида употребляемого синтетического ПАВ в формировании основных симптомов и синдромов болезни. Для потребителей синтетических каннабиноидов и синтетических психостимуляторов в большей степени были типичны бредовые и галлюцинаторно-бредовые состояния, для потребителей синтетических ГАМК-агонистов — галлюцинозы и синдромы помрачения сознания. Ранее авторами было показано, что содержание расстройств восприятия и фабула бредовых переживаний были неодинаковыми у потребителей различных синтетических ПАВ [5].

При изучении клинических вариантов (типов) психотических расстройств было установлено, что на фоне употребления всех групп синтетических ПАВ самыми частыми психотическими состояниями были галлюцинозы ($n = 53$; 34,4%). В равном количестве встречались полиморфный и галлюцинаторно-бредовый варианты (по $n = 35$; 22,7%), но первый был отмечен у потребителей СК и СП, а второй у потребителей СК и САГ. Психозы по типу делирия ($n = 17$; 10,4%) наблюдались на фоне употребления всех групп ПАВ и регистрировались как в состоянии острой интоксикации, так и на фоне абстинентного синдрома, но у потребителей СП наблюдались только в интоксикации. Бредовый вариант психоза ($n = 12$; 7,8%) был характерен только для потребителей СП и был непосредственно связан с острой интоксикацией. Среди редких форм психозов отмечены расстройства по типу онейроида ($n = 2$; 1,3%), наблюдаемого в острой интоксикации СК и депрессивно-ипохондрического варианта ($n = 1$; 0,7%), выявленного у пациента из группы потребителей СП на фоне абстинентного синдрома. Таким образом, была подтверждена ранее выявленная ассоциация

клинического варианта психоза с видом употребляемого синтетического ПАВ [9].

Данные о зависимости клинико-динамических показателей психозов от разновидности принимаемого синтетического ПАВ были подтверждены изучением продолжительности, динамики и выраженности психопатологической симптоматики, а также исходов данных психотических расстройств [17]. Таким образом, в основу предложенных терапевтических стратегий легли ранее полученные нами данные о симптоматических, типологических и динамических особенностях психотических расстройств, развившихся в результате употребления синтетических ПАВ.

Эффект терапии оценивался клинически по нормализации поведения пациента, степени редукции психотической симптоматики, а также по динамике суммарного балла шкалы BPRS. Стоит отметить, что у многих обследуемых при формальном купировании психоза долгое время сохранялась стабильная психопатологическая симптоматика непсихотических регистров в виде конфликтности, тревожности, нежелания лечиться, неполной критики к перенесенному психозу (признание психотического расстройства как такового, но недооценка причинной роли синтетических ПАВ в его возникновении), что существенно снижало мотивацию на воздержание от их употребления в дальнейшем.

Результаты оценки эффективности схем терапии по шкале BPRS представлены на рис. 1–3.

Купирование психозов, связанных с приемом СК, регистрировалось в большинстве случаев в период с 3-го по 8-й день лечения (общая продолжительность 5 [3; 8] дней).

В первый день наблюдения показатели по шкале BPRS в группах пациентов с психозами на фоне

приема СК, получавших различные терапевтические схемы, были определены следующие значения: в группе с первой схемой лечения медианное значение составило 89 [86; 94] баллов, со второй — 88 [87; 93], а с третьей — 89 [87; 94] баллов. Статистически значимых различий в первый день наблюдения выявлено не было. На второй день лечения имелись статистически значимые различия, установленные с помощью критерия Краскела–Уоллиса ($p < 0,001$), в зависимости от применяемых схем. Так, показатели выраженности психопатологической симптоматики у пациентов, получавших первую схему, составили 81 [77; 83] балл, вторую схему — 71 [68; 75], а третью схему — 80 [77; 81,5] баллов. На пятый день наблюдения и лечения данная тенденция сохранялась, суммарный балл по шкале BPRS у пациентов с терапией первой схемой составил 59 [56; 62], второй схемой — 47 [45; 51], а третьей схемой — 58 [56; 61,5], различия сохраняли статистическую значимость ($p < 0,001$). К десятому дню наблюдения тенденция в различиях применяемых схем сохранялась. Так, показатели выраженности психопатологической симптоматики у пациентов при применении первой схемы составили 51 [48; 54] балл, второй схемы — 36 [32,5; 40,25] баллов, а третьей схемы — 52 [47,5; 53,5] балла ($p < 0,001$).

При попарном сравнении данных показателей с использованием критерия Манна–Уитни начиная со второго дня наблюдения различия между первым и третьим вариантами лечения не были установлены (2-й день — $p = 0,074$, 5-й день — $p = 0,094$, 10-й день — $p = 0,084$), а между первым и вторым и между вторым и третьим имели статистическую значимость (2-й день — $p < 0,001$, 5-й день — $p < 0,001$, 10-й день — $p < 0,001$).

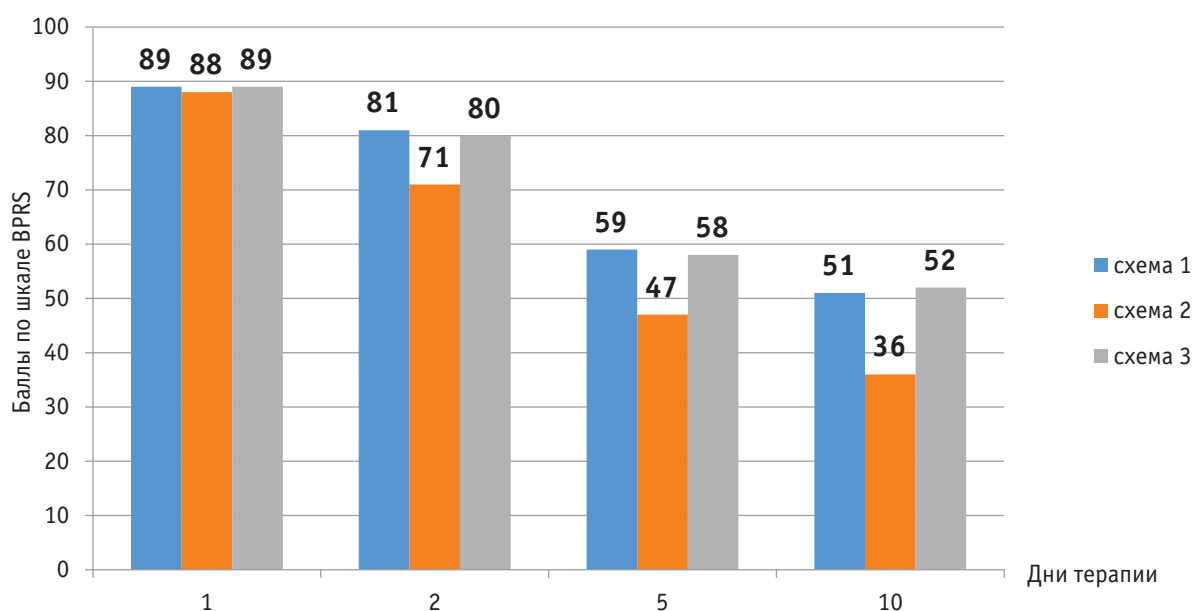


Рис. 1. Показатели ответа на терапию пациентов с психотическими расстройствами, возникшими на фоне приема СК
Fig. 1. Indicators of response to therapy of patients with psychotic disorders that have arisen against the background of taking synthetic cannabinoids

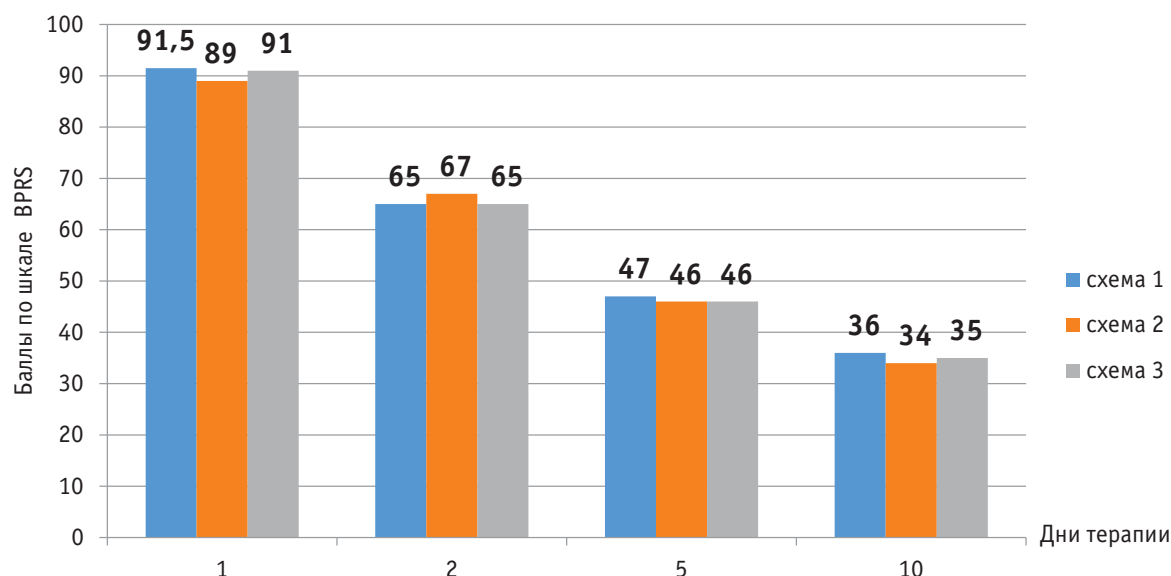


Рис. 2. Показатели ответа на терапию пациентов с психотическими расстройствами, возникшими на фоне приема СП
Fig. 2. Indicators of response to therapy of patients with psychotic disorders that have arisen against the background of taking synthetic psychostimulants

Таким образом, более быстрое купирование продуктивной психотической симптоматики (бред, галлюцинаций и моторного возбуждения) наблюдалось на фоне применения инфузионной терапии с добавлением галоперидола, менее эффективными оказались схемы дезинтоксикационной терапии с феназепамом и добавлением фенибута. Данные различия являлись статистически значимыми на протяжении всех дней активного лечения. Следует отметить, что при применении галоперидола у пациентов с психозами,

связанными с приемом СК, не наблюдалось ни в одного случая неврологических побочных эффектов в виде экстрапирамидной симптоматики.

Купирование психозов и улучшение состояния на фоне всех трех вариантов терапии у большинства пациентов происходило в промежутке от 2 до 6 суток — 3 [2; 6] дней, при этом статистической разницы в эффективности применяемых схем на основании критерия Краскела–Уоллиса выявлено не было.

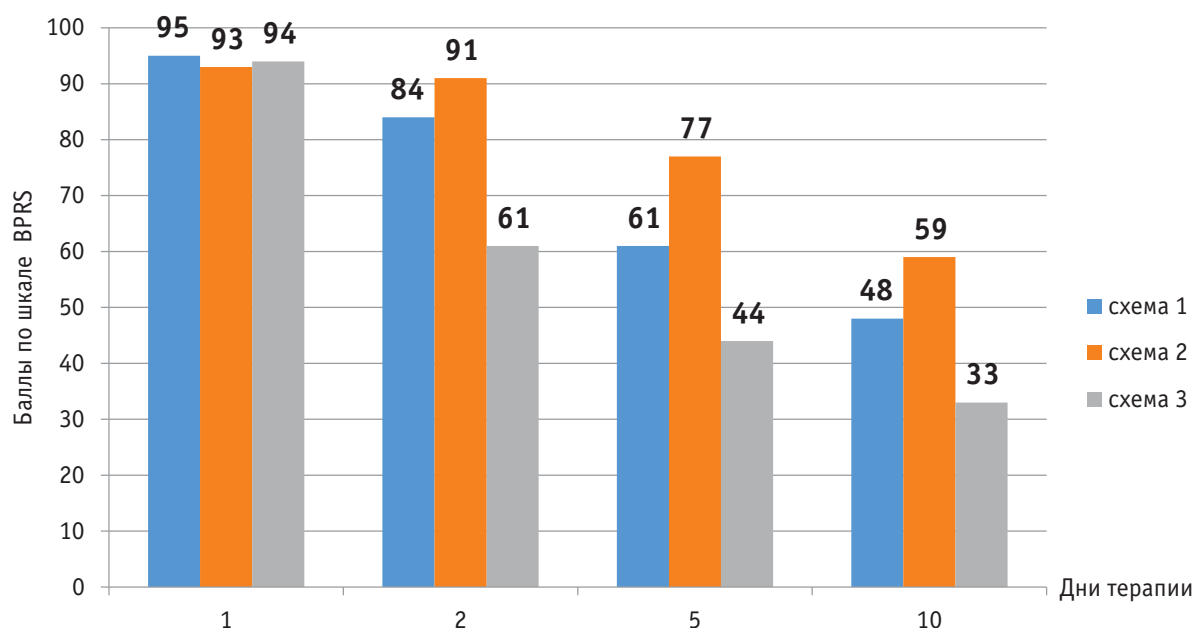


Рис. 3. Показатели ответа на терапию пациентов с психотическими расстройствами, возникшими на фоне приема САГ
Fig. 3. Indicators of response to therapy of patients with psychotic disorders that have arisen against the background of taking synthetic GABA-agonists

В первый день наблюдения показатели по шкале BPRS в группах пациентов с психозами на фоне приема СП, получавших различные терапевтические схемы, были определены следующие значения: при схеме 1 — 91,5 [88,5; 93] балла, при схеме 2 — 89 [87; 92] баллов, а при схеме 3 — 91 [88; 93] балл ($p = 0,096$). На второй день лечения показатели выраженности психопатологической симптоматики у пациентов, получавших первый вариант лечения, составили 65 [63; 67,5] баллов, второй вариант — 67 [65; 69] баллов, третий вариант — 65 [63; 68] баллов ($p = 0,084$). На 5-й день наблюдения и лечения произошла положительная динамика, но без выраженной разницы, в зависимости от схем лечения: так, определенный балл по шкале BPRS у пациентов с терапией первой схемой составил 47 [44; 49], второй схемой — 46 [44; 48,5], третьей схемой — 46 [43,5; 48] ($p = 0,086$). На 10-й день терапии наблюдалась аналогичная картина: при лечении первой схемой суммарный балл по шкале BPRS составил 36 [34; 38], второй схемой — 34 [32,5; 37], а третьей схемой — 35 [33; 37] ($p = 0,072$).

При попарном сравнении данных показателей с использованием критерия Манна–Уитни на 2-й день наблюдения отмечались различия на уровне тенденции между первой и второй ($p = 0,054$) и второй и третьей терапевтическими схемами ($p = 0,056$), а между первым и третьим вариантами лечения различия не были установлены. На 5-й день наблюдения при попарном сравнении статистических различий выявлено не было. На 10-й день наблюдались различия на уровне тенденции между первым и вторым вариантами лечения ($p = 0,052$), а между вторым и третьим и первым и третьим различия отсутствовали.

Следует отметить, что при назначении галоперидола у четырех пациентов, употреблявших СП, наблюдались выраженные неврологические побочные эффекты в виде спазма жевательных мышц, затруднения глотания, неусидчивости, в связи с чем возникала необходимость в назначении корректоров либо отмене препарата.

Оценивая применение схем с помощью показателей суммарного балла по шкале BPRS в группах пациентов с психозами на фоне приема САГ с применением критерия Краскела–Уоллиса, были выявлены различия со 2-го дня лечения. В первый день наблюдения у пациентов, получавших первую схему лечения, суммарный балл по шкале BPRS составил 95 [91; 99], вторую схему — 93 [91; 96], а третью схему — 94 [91; 98] баллов. Статистически значимых различий в первый день наблюдения выявлено не было. На второй день лечения у пациентов, получавших первую схему, суммарный балл составил 84 [80; 87], вторую схему — 91 [88; 94], третью схему — 61 [59; 64] ($p < 0,001$). На 5-й день наблюдения и лечения данная тенденция сохранялась, суммарный балл по шкале BPRS у пациентов с терапией первой схемой составил 61 [57; 65], второй схемой — 77 [73; 79,5], третьей схемой — 44 [41; 47,5], различия сохраняли статистическую значимость ($p < 0,001$).

К 10-му дню наблюдения тенденция в различиях применяемых схем сохранялась. Так, показатели выраженности психопатологической симптоматики у пациентов при применении первой схемы составили 48 [45,5; 51] баллов, второй схемы — 59 [55,5; 63] баллов, а третьей схемы — 33 [29,5; 36,25] балла ($p < 0,001$).

При попарном сравнении данных показателей с использованием критерия Манна–Уитни начиная со второго и во все последующие дни наблюдения регистрировались различия между первым и вторым ($p < 0,001$), между вторым и третьим ($p < 0,001$) и между первым и третьим вариантами лечения ($p < 0,001$).

При купировании психотических расстройств, ассоциированных с приемом САГ, наиболее эффективной оказалась схема инфузионной терапии с добавлением фенибута, а схема с добавлением галоперидола оказалась менее действенной. Длительность психотического состояния при включении в схему терапии фенибута составила в среднем три [1; 4] дня, а при добавлении галоперидола — пять [3; 8] дней. Данные различия являлись статистически значимыми ($p < 0,001$).

Стоит отметить, что в ходе лечения пациентов с психозами на фоне САГ при применении галоперидола у 6 из 10 пациентов отмечались побочные эффекты в виде усиления уже имевшегося тремора, напряжения скелетной мускулатуры, гипертермии при низкой купирующей способности в отношении психотической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что на фоне лечения у всех пациентов отмечалась либо полная редукция психоза, либо выход из психотического состояния с наличием остаточной симптоматики непсихотических регистров.

В исследовании была подтверждена выдвинутая гипотеза о необходимости подбора схем терапии в зависимости от вида синтетического ПАВ. При лечении острых психозов, возникших на фоне приема СК, была установлена большая эффективность схемы с галоперидолом по сравнению со стандартной дезинтоксикацией с добавлением феназепама или феназепама с фенибутом. В лечении психозов, развившихся на фоне приема СП, не было установлено различий в эффективности изучаемых схем терапии, что свидетельствует о ведущей роли адекватной дезинтоксикационной терапии в сочетании с умеренной седацией бензодиазепинами и мониторингом витальных функций в лечении данных пациентов. При купировании психозов, развившихся на фоне приема САГ, наиболее эффективным оказалось добавление к дезинтоксикационной терапии и бензодиазепинам фенибута. Назначение галоперидола этим пациентам не оказывало значимого эффекта, однако сопровождалось развитием неврологических побочных эффектов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для выбора эффективной лечебной тактики необходимо учитывать вид синтетического ПАВ, однако нельзя исключить необходимость подбора

терапии с учетом клинического варианта психотического расстройства, но данная гипотеза должна быть исследована более тщательно.

Разработанные дифференцированные подходы терапии острых психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических ПАВ, могут быть использованы врачами-психиатрами и психиатрами-наркологами для повышения качества лечения данной категории пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Кошкина ЕА. Заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, в Российской Федерации в динамике за 5 лет. *Вопросы наркологии*. 2011;1:17–27,129.
Koshkina EA. Zaboлеваemost' psikhicheskimi i povedencheskimi rasstroystvami, svyazannymi s upotrebleniem psikhoaktivnykh veshchestv, v Rossiyskoy Federatsii v dinamike za 5 let. *Voprosy narkologii*. 2011;1:17–27,129. (In Russ.).
2. Плешаков АА, Черкудинов ДА. О наркотических свойствах оксibuтирата натрия и его немедицинском использовании. *Прикладная токсикология*. 2012;7:36–40.
Pleshakov AA, Cherkudinov DA. O narkoticheskikh svoistvakh oksibutirata natriya i ego nemeditsinskom ispolzovanii. *Prikladnaya toksikologiya*. 2012;7:36–40. (In Russ.).
3. Schifano F, Orsolini L, Duccio Papanti G, Corkery JM. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry*. 2015;14(1):15–26. doi: [10.1002/wps.20174](https://doi.org/10.1002/wps.20174) PMID: 25655145; PMCID: PMC4329884
4. Ливанов ГА, Лодягин АН, Казиахмедов ВА, Починяева ЛМ, Глушков СИ, Батоцыренов БВ, Коваленко АЛ. Клинический случай острого тяжелого отравления 1,4-бутандиолом девочки-подростка. *Анестезиология и реаниматология*. 2017;62(4):297–300. doi: [10.18821/0201-7563-2017-62-4-297-300](https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-4-297-300)
Livanov GA, Lodyagin AN, Kaziahmedov VA, Pochinyayeva LM, Glushkov SI, Batocirenov BV, Kovalenko AL. Klinicheskii sluchai ostrogo tyazhelogo otravleniya 1,4-butandiolom devochki-podrostka. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2017;62(4):297–300. (In Russ.). doi: [10.18821/0201-7563-2017-62-4-297-300](https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-4-297-300)
5. Усов ГМ, Ракитин СА. Психопатологическая структура психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ. *Неврологический вестник*. 2020;2:40–45. doi: [10.17816/nb34041](https://doi.org/10.17816/nb34041)
Usov GM, Rakitin SA. Clinical structure of psychoses, associated with use of modern synthetic psychoactive substances *Neurology Bulletin*; 2020;2:40–45. (In Russ.). doi: [10.17816/nb34041](https://doi.org/10.17816/nb34041)
6. Бохан НА, Селиванов ГЮ. Клиническая типология психопатологических расстройств у потребителей синтетических каннабиноидов (спайсов). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2015;4:18–23.
Bokhan NA, Selivanov GYu. Klinicheskaya tipologiya psikhopatologicheskikh rasstroystv u potrebiteley sinteticheskikh kannabinoidov (spaysov). *Sibirskiy vestnik psikhiatrii i narkologii*. 2015;4:18–23. (In Russ.).
7. Stijnenbosch PJ, Zucketto C, Beijaert PJ, Maat A. Onthoudingsdelirium na het gebruik van GHB [GHB withdrawal delirium]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A1086. Dutch. PMID: 20132572
8. Бохан НА, Селиванов ГЮ, Сальников АА, Блонский КА. Психические расстройства, ассоциированные со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами (спайсами). *Психиатрия*. 2021;19(2):6–16. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-2-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-6-16)
Bokhan NA, Selivanov GYu, Salnikov AA, Blonsky KA. Mental Disorders Associated with the Abuse of Synthetic Cannabinoids (Spices). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):6–16. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-2-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-6-16)
9. Ракитин СА, Усов ГМ. Типология психотических расстройств, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;6:31–36.
Rakitin SA, Usov GM. Typology of psychotic disorders, associated with modern synthetic psychoactive substances. *Psikhiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2020;6:31–36. (In Russ.).
10. Stiles BM, Fish AF, Cook CA, Silva V. Bath Salt-Induced Psychosis: Nursing Assessment, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Perspect Psychiatr Care*. 2016;52(1):68–78. doi: [10.1111/ppc.12101](https://doi.org/10.1111/ppc.12101) Epub 2015 Jan 26. PMID: 25624142
11. Penders TM, Gestring RE, Vilensky DA. Intoxication delirium following use of synthetic cathinone derivatives. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2012;38(6):616–617. doi: [10.3109/00952990.2012.694535](https://doi.org/10.3109/00952990.2012.694535) Epub 2012 Jul 11. PMID: 22783894
12. Кекелидзе ЗИ, Клименко ТВ, Козлов АА, Шахова СМ. Лечение острого психоза вследствие употребления синтетических каннабиноидов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017;3:16–20.
Kekelidze ZI, Klimenko TV, Kozlov AA, Shakhova SM. Lechenie ostrogo psikhoza vsledstvie upotrebleniya sinteticheskikh kannabinoidov. *Sibirskiy vestnik psikhiatrii i narkologii*. 2017;3:16–20. (In Russ.).
13. Kamal RM, van Noorden MS, Wannet W, Beurmanjer H, Dijkstra BA, Schellekens A. Pharmacological Treatment in γ -Hydroxybutyrate (GHB) and γ -Butyrolactone (GBL) Dependence: Detoxification and Relapse Prevention. *CNS Drugs*. 2017;31(1):51–64. doi: [10.1007/s40263-016-0402-z](https://doi.org/10.1007/s40263-016-0402-z) PMID: 28004314
14. Дубатова ИВ, Стоякин ИВ, Карнаух КА, Сафроненко АВ. Структурно-динамический анализ

клинических проявлений и особенности терапии психотических расстройств у потребителей «дизайнерских» наркотиков. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;1(98):36–41. doi: [10.26617/1810-3111-2018-1\(98\)-36-41](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1(98)-36-41)

- Dubatova IV, Stoyakin IV, Karnaukh KA, Safronenko AV. Structural-dynamic analysis of clinical manifestations and features of psychotic disorders therapy in users of “designer” drugs. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;1(98):36–41. (In Russ.). doi: [10.26617/1810-3111-2018-1\(98\)-36-41](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1(98)-36-41)
15. Иванец НН, Анохина ИП, Винникова МА. Наркология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
Ivanec NN, Anohina IP, Vinnikova MA. Narkologiya: nacionalnoe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2008. (In Russ.).
 16. Пятницкая ИН. Общая и частная наркология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2008.
Pyatnickaya IN. Obshchaya i chastnaya narkologiya: rukovodstvo dlya vrachej. M.: Medicina, 2008. (In Russ.).
 17. Бохан НА, Усов ГМ, Ракитин СА. Динамика психопатологической картины психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2021;8:5–22. doi: [10.47877/0234-0623_2021_08_5](https://doi.org/10.47877/0234-0623_2021_08_5)
Bokhan NA, Usov GM, Rakitin SA. Dynamics of the psychopathological picture of psychosis developed in the background of the consumption of modern synthetic psychoactive substances. *Voprosi narkologii*. 2021;8:5–22. (In Russ.). doi: [10.47877/0234-0623_2021_08_5](https://doi.org/10.47877/0234-0623_2021_08_5)
 18. Ракитин СА, Усов ГМ. Способ лечения абстинентного синдрома с целью превенции развития психоза у лиц с зависимостью от синтетических агонистов рецепторов гамма-аминомасляной кислоты: бутиролактона, 1,4-бутандиола. Пат. 2739192, Российская Федерация, МПК А 61 К 31/197, А61 Р 25/30, заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России № 2020120123/04; заявл. 18.06.2020; опубл. 21.12.2020, Бюл. № 36. 7 с.
Rakitin SA, Usov GM. Sposob lecheniya abstinentsnogo sindroma, s celyu prevencii razvitiya psihoza u lic s zavisimostyu ot sinteticheskikh agonistov receptorov gamma-aminomaslyanoi kisloti: butirolaktona, 1,4-butandiola. Pat. 2739192 Rossiiskaya Federaciya, MPK A 61 K 31/197, A61 R 25/30., zayavitel i patentoobladatel FGBOU VO OmGMU Minzdrava Rossii № 2020120123/04; zayavl. 18.06.2020; opubl. 21.12.2020, Byul. № 36. 7 s. (In Russ.).
 19. Белоусов ЮБ, Моисеев ВС, Лепяхин ВК. Клиническая фармакология и фармакотерапия: руководство для врачей. М.: Универсум паблишинг, 1997.
Belousov YuB, Moiseev VS, Lepahin VK. Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya: rukovodstvo dlya vrachei. M.: Universum publishing, 1997. (In Russ.).
 20. Liao PC, Chang HM, Chen LY. Clinical management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal delirium with CIWA-Ar protocol. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(12):1124–1127. doi: [10.1016/j.jfma.2018.06.005](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.06.005) Epub 2018 Jun 19. PMID: 29933901
 21. Брюн ЕА, Агibalова ТВ, Бедина ИА, Бузик ОЖ, Винникова МА, Кошкина ЕА, Михайлов МА, Надеждин АВ, Тетенова ЕЮ. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Психотическое расстройство. Клинические рекомендации. Проект. *Наркология*. 2019;18(7):6–20. doi: [10.25557/1682-8313.2019.07.6-20](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.07.6-20)
Bryun EA, Agibalova TV, Bedina IA, Buzik OZh, Vinnikova MA, Koshkina EA, Mihajlov MA, Nadezhdin AV, Tetenova EYu. Psihicheskie i povedencheskie rasstrojstva, vyzvannye upotrebleniem psihoaktivnykh veshchestv. Psihoticheskoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Proekt. *Narkologiya*. 2019;18(7):6–20. (In Russ.). doi: [10.25557/1682-8313.2019.07.6-20](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.07.6-20)
 22. Клинические рекомендации по диагностике и лечению психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ (МКБ-10 F10–19), и реабилитации больных наркологического профиля. М.: Ассоциация наркологов России. 2014.
Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu psihicheskikh rasstrojstv i rasstrojstv povedeniya, svyazannykh s upotrebleniem psihoaktivnykh veshchestv (МКБ-10 F10–19), i rehabilitacii bol'nykh narkologicheskogo profilya. M.: Associaciya narkologov Rossii. 2014. (In Russ.).

Сведения об авторах

Николай Александрович Бохан, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения аддиктивных состояний, директор, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>
mental@tnimc.ru

Григорий Михайлович Усов, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7619-1179>
usovgm@list.ru

Сергей Андреевич Ракитин, психиатр-нарколог, БУЗ Омской области «Наркологический диспансер», Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1753-9008>

sergeydoctor83@gmail.com

Михаил Владимирович Курушкин, психиатр-нарколог, БУЗ Омской области «Наркологический диспансер», Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9641-1132>

kum636@mail.ru

Information about the authors

Nikolay A. Bokhan, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Addictive Conditions, Director, Research Institute of Mental Health, Tomsk NIMC RAS, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Siberian State Medical University Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

mental@tnimc.ru

Grigory M. Usov, Dr of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychiatry, Medical Psychology, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7619-1179>

usovgm@list.ru

Sergey A. Rakitin, Psychiatrist-Narcologist, Omsk Regional "Narcological Dispensary", Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1753-9008>

sergeydoctor83@gmail.com

Mikhail V. Kurushkin, Psychiatrist-Narcologist, Omsk Regional "Narcological Dispensary", Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9641-1132>

e-mail:kum636@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 12.04.2022 Received 12.04.2022	Дата рецензии 17.08.2022 Revised 17.08.2022	Дата принятия 27.09.2022 Accepted for publication 27.09.2022
--	--	---

© Литвинчук Е.А., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-64-73>

Использование методов немедикаментозной терапии в комплексном лечении астенического синдрома у лиц, подвергшихся аварийному облучению

Елена Александровна Литвинчук

ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Александровна Литвинчук, lea22121971@mail.ru

Резюме

Обоснование: согласно многочисленным медицинским наблюдениям астенический синдром (АС) у лиц, подвергшихся аварийному облучению, является одним из ранних нарушений деятельности ЦНС, сочетание в его лечении стандартной медикаментозной терапии с немедикаментозной для повышения эффективности терапевтических мероприятий остается очень актуальным. **Цель исследования:** оценка эффективности немедикаментозной терапии (сочетание бета-тренинга и дыхательных упражнений) в комплексном лечении АС у лиц, подвергшихся аварийному облучению. **Пациенты и методы:** проведен ретроспективный анализ лечения 80 человек, жителей прибрежных сел реки Теча, 1950–1957 г.р. Пациенты с диагностированным АС были распределены в две сопоставимые по разным параметрам группы. В основной группе (40 человек) дополнительно к стандартному медикаментозному лечению проводился бета-тренинг в сочетании с дыхательными упражнениями, в контрольной (40 человек) — стандартное медикаментозное лечение. Для оценки эффективности были использованы клинико-психологические методики (шкала астенического состояния, MFI-20; «Простая зрительно-моторная реакция», ПЗМР), методы статистической обработки материалов. **Результаты и выводы:** по результатам повторного обследования у пациентов основной группы наблюдается тенденция улучшения показателей работоспособности, статистически значимое уменьшение выраженности астении (увеличение доли лиц со «слабой астенией»; $p = 0,039$), снижение показателя астении по методике MFI-20 ($p = 0,036$) по сравнению с контрольной группой пациентов, среди которых статистически значимо больше доля лиц с высоким общим баллом по методике MFI-20 ($p = 0,036$). По результатам бета-тренинга в основной группе наблюдается статистически значимое увеличение индекса мощности пользовательского диапазона (ПД) бета-ритма (16–20 Гц) на старте первого и последнего занятия ($p = 0,002$) и финише первого и последнего занятия ($p < 0,001$). Использование комплексного подхода в лечении АС у лиц, подвергшихся аварийному облучению, повышает общую эффективность терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: астенический синдром, немедикаментозная терапия, биологическая обратная связь, аварийное облучение, радиационные аварии, дыхательные упражнения, река Теча

Для цитирования: Литвинчук Е.А. Использование методов немедикаментозной терапии в комплексном лечении астенического синдрома у лиц, подвергшихся аварийному облучению. *Психиатрия*. 2022;20(4):64–73. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-64-73>

RESEARCH

UDC 616.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-64-73>

The Use of Non-Drug Therapy Methods in the Complex Treatment of Asthenic Syndrome in Persons Exposed to Emergency Radiation

Elena A. Litvinchuk

Urals research Center for Radiation Medicine, FMBA of Russia, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Elena A. Litvinchuk, lea22121971@mail.ru

Summary

Background: according to numerous medical observations, asthenic syndrome (AS) in persons exposed to emergency radiation is one of the early manifestations of disorders of the central nervous system. The combination of standard drug therapy with non-drug therapy in its treatment to increase the effectiveness of therapeutic measures is very relevant. **The objective of the research** is to study the effectiveness of non-drug therapy (a combination of Beta training and breathing exercises) in the complex treatment of AS in persons exposed to emergency radiation. **Patients and methods:** a retrospective analysis of the treatment was carried out. The study involved 80 people born from 1950 to 1957, residing in the coastal villages of the Techa River, who were diagnosed with AS. Participants of the study were divided into two groups comparable in different parameters. In the main group, in addition to standard drug treatment, Beta training was conducted in combination with breathing exercises, in the control

group (40 people) standard medical treatment was carried out. To assess the effectiveness of intervention the following methods were used: clinical and psychological methods (Asthenic state scale, MFI-20, simple visual and motor reaction) and statistical processing of materials. **Results and conclusion:** according to the results of repeated diagnostics in the main group, there is a tendency to improve performance indicators, a statistically significant increase of persons with «low asthenia» ($p = 0.039$), a low overall score (decrease in asthenic manifestations) according to the MFI-20 method ($p = 0.036$) compared with the control group, whereas there are statistically significantly more subjects with a high overall score according to the MFI-20 method ($p = 0.036$). According to the results of Beta training in the main group, there is a statistically significant increase in the power index of the user range (UR) of the beta rhythm (16–20 Hz) at the start of the first and last session ($p = 0.002$) and the finish of the first and last one ($p < 0.001$). **Conclusion:** The use of an integrated approach in the treatment of AS in persons exposed to emergency radiation increases the overall effectiveness of therapeutic measures.

Keywords: asthenic syndrome, non-drug therapy, biofeedback, emergency exposure, radiation accidents, breathing exercises, the Tcha River

For citation: Litvinchuk E.A. The Use of Non-Drug Therapy Methods in the Complex Treatment of Asthenic Syndrome in Persons Exposed to Emergency Radiation. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):64–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-64-73>

ВВЕДЕНИЕ

Длительное медицинское наблюдение людей, пострадавших в результате радиационных аварий (авария на Чернобыльской АЭС, сброс радиоактивных отходов в реку Теча в 1949–1951 гг. и др.), показало ряд последовательных системных изменений, прежде всего со стороны гемопоза и нервно-психической сферы [1, 2]. Наиболее ранним проявлением нарушения деятельности ЦНС стал астенический синдром (АС), для которого характерна повышенная утомляемость, чувство усталости, которые чаще всего не проходят после отдыха, снижение оперативной памяти, внимания, работоспособности, нерешительность и трудность принятия решений и др. [1, 3–7]. Нередко возникают сложности в своевременной диагностике АС из-за отсутствия специфических симптомов, инструментальных и лабораторных индикаторов заболевания. Встает вопрос о необходимости комплексного подхода в лечении пациентов с АС, в том числе и подвергшихся аварийному облучению, участников ликвидаций последствий чрезвычайных ситуаций. Предполагается эффективность комплексного вмешательства, которое может сочетать назначение фармакологических средств (психотропные препараты, ноотропы, витамины группы В, иммуномодуляторы) и немедикаментозных методов (диета, умеренные физические нагрузки, массаж, йога, психотерапия и др.) [8, 9].

В качестве разновидностей немедикаментозной терапии можно назвать тренировки с использованием биологической обратной связи (БОС), которые проводятся с помощью специальной аппаратуры и направлены на активизацию внутренних резервов организма с целью восстановления и совершенствования физиологических навыков. Пациент через датчик, преобразующее и регистрирующее устройство получает информацию даже о незначительных изменениях какого-либо физиологического показателя (уровень артериального давления, мышечное напряжение, электрическое сопротивление кожи, температура тела и проч.), связанного с эмоциональным состоянием, и обучается его изменять в заданном направлении, приобретая навыки сознательного регулирования

физиологических процессов [10–13]. Кроме того, подчеркивается важность дыхательных упражнений (практик) для регуляции дисбаланса вегетативной нервной системы, который лежит в основе многих расстройств, связанных со стрессом (в том числе АС), наблюдаемых в психиатрии, неврологии и общей врачебной практике [12, 14]. Ввиду широкого распространения АС среди лиц, подвергшихся аварийному облучению, представляется обоснованным использование немедикаментозной терапии в дополнении к традиционному лечению АС, в том числе сочетание БОС-тренинга по параметрам электрической активности головного мозга — тренинга по ЭЭГ (бета-тренинга) и дыхательных упражнений.

Цель исследования: оценка эффективности немедикаментозной терапии (сочетание бета-тренинга и дыхательных упражнений) в комплексном лечении астенического синдрома у лиц, подвергшихся аварийному облучению.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для исследования, которое проводилось на базе клинического отделения ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России (УНПЦ РМ), отбирались жители прибрежных сел реки Теча 1950–1957 г.р., подвергшиеся аварийному облучению в результате производственной деятельности ПО «Маяк». Все они были включены в медико-дозиметрическую базу данных «Человек» УНПЦ РМ с диагнозом астенический синдром (АС) в рамках органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства (F06.6 по МКБ-10). Критерии невключения: тяжелые травматические заболевания периферической и ЦНС, легкие ЧМТ и острые нарушения мозгового кровообращения, с момента которых прошло не более пяти лет, инфекционные и воспалительные заболевания ЦНС (энцефалит, менингит, арахноидит, неврит), злокачественные новообразования, эпилепсия, острые и хронические психические расстройства, алкогольная зависимость, острые заболевания органов кровообращения, дыхания, пищеварения, тиреотоксикоз,

некомпенсированный сахарный диабет с осложнениями (диабетическая стопа и т.п.), туберкулез, бруцеллез.

Этические аспекты

Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом при УНПЦ РМ (протокол № 1 от 23.01.2017 г.).

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 of Urals research Center for Radiation Medicine (protocol # 1 from 23.01.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Всего отобрали 80 человек, из которых были сформированы две группы по 40 человек. Пациенты основной ($n = 40$) группы получали стандартное медикаментозное лечение и посещали занятия с использованием немедикаментозных методов лечения (бета-тренинг и дыхательные упражнения). В контрольной группе ($n = 40$) назначалось только стандартное медикаментозное лечение. По результатам клинического осмотра врача — психиатра-психотерапевта выраженность АС у пациентов обеих групп была сопоставима. В основной группе число женщин составило 25 (62,5%), мужчин — 15 (37,5%), в контрольной — соответственно 27 (67,5%) и 13 (32,5%). Группы были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, образованию и существующим соматическим заболеваниям. Средний возраст обследуемых основной группы составил $68,5 \pm 3,5$ года, контрольной — $67,8 \pm 2,7$ года, статистически значимые различия между группами по возрасту отсутствуют ($p = 0,243$, U-критерий Манна-Уитни).

Исследование осуществлялось в несколько этапов. Первоначально врач — психиатр-психотерапевт проводил отбор пациентов для исследования. В процессе первичной консультации он оценивал психический статус, выявлял АС, оценивал наличие эмоциональных и поведенческих расстройств, определял наличие возможных противопоказаний для исследования, получал информированное согласие пациента на участие в исследовании. Далее психолог проводил первичную клинко-психологическую диагностику, позволяющую оценить выраженность АС, психофизиологических характеристик. Для этого были использованы методики шкала астенического состояния Л.Д. Малковой, адаптированная Т.Г. Чертовой (ШАС), субъективная шкала оценки астении (MFI-20), методика «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР) [16–18]. Пациенты основной группы кроме стандартного медикаментозного лечения ежедневно посещали занятия с использованием немедикаментозных методов лечения (бета-тренинг и дыхательные упражнения). По окончании занятий для оценки их эффективности в этой

группе проводилась повторная клинко-психологическая диагностика по тем же методикам, что и в начале исследования (через 10–15 дней). В контрольной группе пациенты получали только стандартное медикаментозное лечение, повторная клинко-психологическая диагностика проводилась по окончании курса лечения (через 10–14 дней). Среднее количество дней, прошедших между первой и повторной клинко-психологической диагностикой, в основной группе составило $12,3 \pm 0,1$, в контрольной — $12,1 \pm 0,2$, статистически значимые различия между этими показателями отсутствуют ($p = 0,391$, U-критерий Манна-Уитни).

Занятия с использованием немедикаментозных методов лечения проводились ежедневно, их точное число зависело от индивидуальных особенностей пациента и динамики его состояния, в среднем было проведено от 7 до 15 занятий. Бета-тренинг проводился с помощью комплекса реабилитационного психофизиологического тренинга с использованием программного обеспечения «Функциональное биоуправление с БОС “Реакор”, вариант “Базовый”» (научно-производственно-конструкторская фирма «Медиком МТД», Россия, Ростовская область, г. Таганрог) [13].

Сценарий бета-тренинга представлен в методических указаниях к комплексу и включает в себя последовательное проведение трех блоков, имеющих одинаковый состав этапов и отличающихся контролируемыми параметрами [13].

1. Фоновый — пациент отдыхает перед последующим тренингом или после него.
2. Блок заданий содержит инструкции пациенту с задачами следующего этапа. Все тексты инструкций дублируются соответствующими речевыми разъяснениями. Задания направлены на повышение мощности бета-ритма.
3. Тренинг — выполнение заданий пациентом.

В первом блоке повышение мощности бета-ритма позволяет улучшить качество звука (слуховая модальность), во втором блоке — просмотреть видеоряд, управлять размером изображения и плотностью мозаики (зрительная модальность), в третьем блоке — увеличить скорость игрового объекта и пройти большее количество уровней (зрительная и слуховая модальность). Длительность сценария — 25 мин, максимальное количество этапов 23, однако их количество могло варьироваться и зависело от индивидуальных особенностей пациента и задач, определяемых врачом. Электроды устанавливались в соответствии с указанной в программном обеспечении схемой конфигурации съема: в качестве точек съема ЭЭГ-сигнала использовалось биполярное фронтально-теменное отведение (Fz–Pz), нейтральный электрод накладывали на запястье правой руки. Оптимально подэлектродный импеданс должен быть ниже 10 кОм. Допустим импеданс от 10 до 30 кОм. В процедуре использовалась часть бета-1 диапазона, на который в меньшей степени оказывают влияние альфа-активность и возможные ЭМГ-артефакты — 16–20 Гц, так называемый пользовательский

Таблица 1. Результаты первичной клинико-психологической диагностики
Table 1. Results of the primary clinical and psychological diagnostics

Методика/Methods	Показатели/Indicators	Основная группа/ Main group (n = 40)		Контрольная группа/Control group (n = 40)	
		Абс./Abs.	%	Абс./Abs.	%
ШАС/Asthenic state scale	от 30 до 50 баллов — «отсутствие астении»/from 30 to 50 points — “no asthenia”	—	—	—	—
	от 51 до 75 баллов — «слабая астения»/from 51 to 75 points — “low asthenia”	20	50,0	16	40,0
	от 76 до 100 баллов — «умеренная астения»/from 76 to 100 points — “mild asthenia”	16	40,0	18	45,0
	от 101 до 120 баллов — «выраженная астения»/from 101 to 120 points — “severe asthenia”	4	10,0	6	15,0
MFI-20	общий балл по методике 50 и менее/the total score according to the method is 50 or less	6	15,0	4	10,0
	общий балл по методике 51 и более/the total score according to the method is 51 or more	34	85,0	36	90,0
ПЗМР (средняя скорость сенсомоторной реакции)/Visuomotor simple reaction (average speed of sensorimotor reaction)	высокая (среднее значение времени реакции — менее 207 мс)/high (average reaction time — less than 207 msec)	—	—	—	—
	средняя (среднее значение времени реакции — 207–230 мс)/average (average reaction time — 207–230 msec)	—	—	—	—
	легко замедлена (среднее значение времени реакции — 230–300 мс)/easy slowed down (average reaction time — 230–300 msec)	14	35,0	16	40,0
	умеренно замедлена (среднее значение времени реакции — 300–400 мс)/moderately slowed down (average reaction time — 300–400 msec)	16	40,0	14	35,0
	грубо замедлена (среднее значение времени реакции — более 400 мс)/roughly slowed down (the average reaction time is more than 400 msec)	10	25,0	10	25,0
ПЗМР (работоспособность)/Visuomotor simple reaction (working capacity)	ограниченная работоспособность (среднее значение времени реакции — менее 186,2 мс)/limited working capacity (average reaction time — less than 186.2 msec)	—	—	—	—
	работоспособность в норме (среднее значение времени реакции — 186,2–219,8 мс)/working capacity is normal (average reaction time — 186.2–219.8 msec)	—	—	—	—
	нижняя граница нормы (среднее значение времени реакции — 219,8–246 мс)/the lower limit of the normal working capacity (average reaction time — 219.8–246 msec)	4	10,0	6	15,0
	значительно сниженная работоспособность (среднее значение времени реакции — 246–352,6 мс)/significantly reduced performance (average reaction time — 246–352.6 msec)	20	50,0	20	50,0
	существенно сниженная работоспособность (среднее значение времени реакции — более 352,6 мс)/highly reduced performance (the average reaction time is more than 352.6 msec)	16	40,0	14	35,0

частотный диапазон (ПД) бета-ритма. В качестве основного контролируемого параметра для оценки эффективности бета-тренинга использовался индекс мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) как наиболее чувствительный к корригируемой функции. Этот показатель представляет собой относительную спектральную мощность ПД бета-ритма, измеряемую в процентах. Для анализа результатов были выбраны индивидуальные значения индекса мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) на старте и финише первого занятия, которые сравнивали со значениями этого параметра на старте и финише последнего занятия. Длительность сопоставляемых фрагментов записи ЭЭГ первого и последнего занятия были одинаковы и равнялись на старте — 2,46 мин, на финише — 2,30 мин.

По окончании бета-тренинга пациент под руководством психолога выполнял дыхательные упражнения, для этого исследования было отобрано пять упражнений. Первые три из них — «осознанное дыхание» (наблюдение за всеми ощущениями, которые возникают при дыхании), «связывающее дыхание» (дыхание животом), «расслабляющее дыхание» (попеременное дыхание через правую и левую ноздрю) — позволяют успокоиться, расслабиться, снизить тревогу и беспокойство, отвлечься от неотвязных мыслей. Следующие два — «толчковое дыхание» (звук «Хаах!» на выдохе), «огненное дыхание» (образ дракона, основной акцент на выдохе, который становится коротким и мощным) — направлены на снятие напряжения, избавление от негативных эмоций, они подключают воображение

Таблица 2. Результаты повторной клинико-психологической диагностики
Table 2. Results of repeated clinical and psychological diagnostics

Методика/Methods	Показатели/Indicators	Основная группа/ Main group (n = 40)		Контрольная группа/Control group (n = 40)	
		Абс./Abs.	%	Абс./Abs.	%
ШАС/Asthenic state scale	от 30 до 50 баллов — «отсутствие астении»/from 30 to 50 points — “the absence of asthenia”	—	—	—	—
	от 51 до 75 баллов — «слабая астения»/from 51 to 75 points — “low asthenia”	29*	72,5	20	50,0
	от 76 до 100 баллов — «умеренная астения»/from 76 to 100 points — “mild asthenia”	9	22,5	16	40,0
	от 101 до 120 баллов — «выраженная астения»/from 101 to 120 points “severe asthenia”	2	5,0	4	10,0
MFI-20	общий балл по методике 50 и менее/the total score according to the method is 50 or less	19*	47,5	10	25,0
	общий балл по методике 51 и более/the total score according to the method is 51 or more	21	52,5	30*	75,0
ПЗМР (средняя скорость сенсомоторной реакции)/Visuomotor simple reaction (average speed of sensorimotor reaction)	высокая (среднее значение времени реакции — менее 207 мс)/high (average reaction time — less than 207 msec)	—	—	—	—
	средняя (среднее значение времени реакции — 207–230 мс)/average (average reaction time — 207–230 msec)	—	—	—	—
	легко замедлена (среднее значение времени реакции — 230–300 мс)/easily slowed down (average reaction time — 230–300 msec)	22	55,0	16	40,0
	умеренно замедлена (среднее значение времени реакции — 300–400 мс)/moderately slowed down (average reaction time — 300–400 msec)	10	25,0	14	35,0
	грубо замедлена (среднее значение времени реакции — более 400 мс)/roughly slowed down (the average reaction time is more than 400 msec)	8	20,0	10	25,0
ПЗМР (работоспособность)/Visuomotor simple reaction (working capacity)	ограниченная работоспособность (среднее значение времени реакции — менее 186,2 мс)/limited working capacity (average reaction time — less than 186.2 msec)	—	—	—	—
	работоспособность в норме (среднее значение времени реакции — 186,2–219,8 мс)/working capacity is normal (average reaction time — 186.2–219.8 msec)	—	—	—	—
	нижняя граница нормы (среднее значение времени реакции — 219,8–246 мс)/the lower limit of the normal working capacity (average reaction time — 219.8–246 msec)	12	30,0	6	15,0
	значительно сниженная работоспособность (среднее значение времени реакции — 246–352,6 мс)/significantly reduced performance (average reaction time — 246–352.6 msec)	14	35,0	20	50,0
	существенно сниженная работоспособность (среднее значение времени реакции — более 352,6 мс)/highly reduced performance (the average reaction time is more than 352.6 msec)	14	35,0	14	35,0

Примечание: значимые различия * $p < 0,05$ (критерий хи-квадрат Пирсона).
 Note: significant differences * $p < 0.05$ (Pearson's chi-square test).

и предлагают представить, что вместе с воздухом пациент выдыхает негативные мысли и эмоции. По окончании занятия пациент давал обратную связь: подводились итоги занятия, отмечалось, чему он научился, в чем были сложности.

Для проведения клинико-психологической диагностики с помощью методик шкалы астенического состояния (ШАС) и MFI-20 использовались стандартные бланки. Методика ПЗМР проводилась с помощью аппаратно-программного комплекса «НС-ПсихоТест» (ООО «Нейрософт», Россия, г. Иваново). Испытуемому последовательно предъявлялся световой сигнал красного цвета, при появлении которого он должен

был как можно быстрее нажать на кнопку (использовался зрительно-моторный анализатор полноцветный — пульт управления, совмещающий индикатор для предъявления световых сигналов и кнопки для нажатия при поступлении сигнала), продолжительность стимула — 200 мс, интервал между сигналами от 0,5 до 2,5 с, время ожидания реакции — 1 с, количество предъявляемых сигналов — 70. Для оценки полученных результатов использовалась нормативная система, встроенная в комплекс, которая на основании среднего значения времени реакции позволяет охарактеризовать среднюю скорость сенсомоторной реакции и работоспособность [18].

Результаты обрабатывались статистическими методами с использованием пакета прикладных программ Statistica (Ver. 7.0). Качественные данные представлены в виде n , % (число пациентов с данным признаком, доля их от количества в группе), количественные данные — в виде выборочного среднего M и ошибки среднего m при условии нормального распределения данных; в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей Me (Q_{25} ; Q_{75}) при отсутствии нормального распределения переменных. Проверку принадлежности к нормальному распределению осуществляли с помощью одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова

и критерия Шапиро–Уилка. Для выявления корреляционных связей между показателями использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью критерия χ^2 Пирсона, U-критерия Манна–Уитни, T-критерия Уилкоксона для связанных выборок, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам первичной клинко-психологической диагностики (табл. 1) в обеих группах

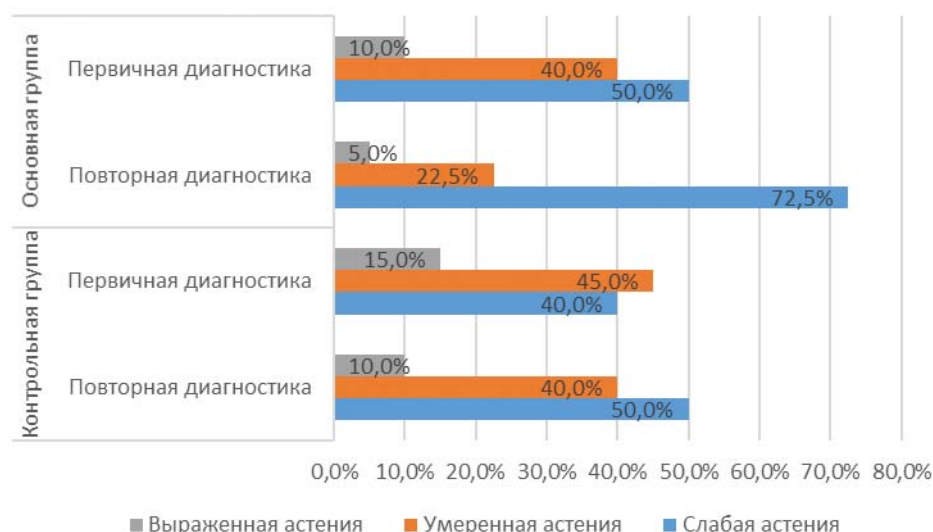


Рис. 1. Распределение результатов клинко-психологической диагностики по методике «Шкала астенического состояния» Л.Д. Малковой, адаптированной Т.Г. Чертовой, в сравниваемых группах

Fig. 1. Distribution of the results of clinical and psychological diagnostics according to the method of the Asthenic state scale by L.D. Malkova, adapted by T.G. Chertova, in compared groups

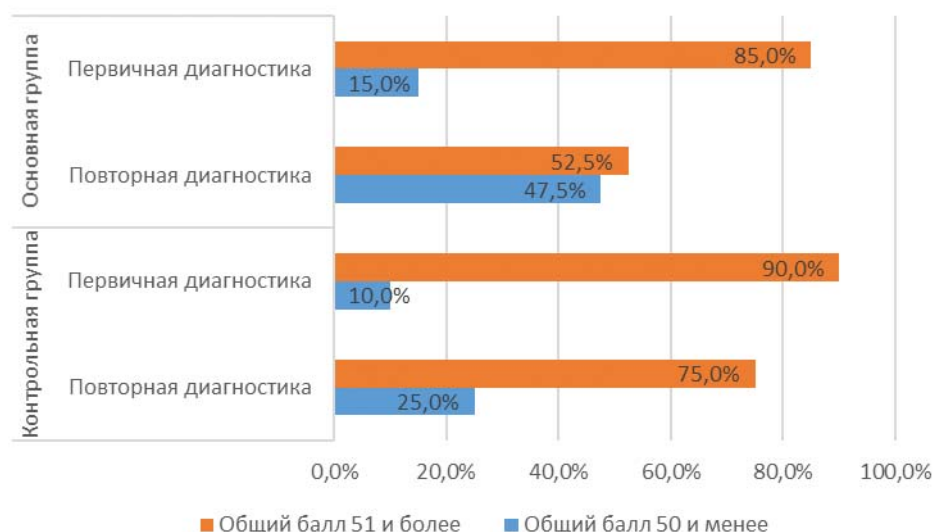


Рис. 2. Распределение результатов клинко-психологической диагностики по методике MFI-20 в сравниваемых группах

Fig. 2. Distribution of the results of clinical and psychological diagnostics according to the MFI-20 method in compared groups

преобладали лица со «слабой» и «умеренной» астенией (методика ШАС), высоким общим баллом выраженности различных проявлений астении (психической, физической, общей, снижение мотивации, снижение активности) по методике MFI-20. Кроме того, в обеих группах было больше лиц с «легко» и «умеренно» замедленной скоростью сенсомоторной реакции и «значительно сниженной» работоспособностью. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Табл. 2 включает результаты повторной клинико-психологической диагностики. Наблюдается статистически значимое увеличение количества обследуемых со «слабой астенией» ($p = 0,039$, критерий χ^2 Пирсона) и низким общим баллом проявлений астении по методике MFI-20 ($p = 0,036$, критерий χ^2 Пирсона) в основной группе, тогда как в контрольной наблюдается тенденция преобладания лиц с «умеренной астенией», и статистически значимо больше пациентов с высоким общим баллом проявлений астении по методике MFI-20 ($p = 0,036$, критерий χ^2 Пирсона). Статистически значимые различия отмечаются также между индивидуальными показателями по методике ШАС по результатам повторного обследования в основной и контрольной группе ($p = 0,023$, U-критерий Манна–Уитни).

Кроме того, в основной группе по результатам повторного обследования наблюдается тенденция увеличения лиц с «легко замедленной» скоростью сенсомоторной реакции и работоспособностью, значение которой соответствует «нижней границе нормы».

Рис. 1 и 2 позволяют наглядно представить различия между группами по результатам первичной и повторной клинико-психологической диагностики по методикам, оценивающим выраженность АС.

Сопоставление результатов измерения индекса мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) на старте первого и последнего занятия в основной группе показало статистически значимое увеличение этого показателя после проведения немедикаментозной терапии ($p = 0,002$, T-критерий Уилкоксона). Значение медианы, 25-го и 75-го процентилей индекса мощности (в %) ПД бета-ритма (16–20 Гц) на старте первого занятия составило 10,5 (10,3; 12,3), на старте последнего занятия — 12,5 (12,1; 12,7). Сравнение результатов измерения индекса мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) на финише первого и последнего занятия также свидетельствует о статистически значимом увеличении этого показателя после немедикаментозной терапии ($p < 0,001$, T-критерий Уилкоксона). Значение медианы, 25-го и 75-го процентилей индекса мощности (в %) ПД бета-ритма (16–20 Гц) на финише первого занятия составило 14,8 (14,0; 15,8), на финише последнего занятия — 17,9 (17,3; 18,8). На рис. 3 и 4 графически представлено сравнение распределения числовых данных по результатам измерения индекса мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) на старте и финише первого и последнего занятия в основной группе.

Сопоставление данных повторной клинико-психологической диагностики по методикам, оценивающим выраженность АС, и результатов измерения индекса мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) на старте и на финише занятий показало наличие умеренной обратной корреляционной связи между показателем повторного обследования по методике ШАС и значением индекса мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) на финише последнего занятия ($r = -0,453$) и умеренной обратной корреляционной связи между результатами по методике MFI-20 и значением индекса мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) на финише последнего занятия ($r = -0,361$). Таким образом, при увеличении значения индекса мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) на финише последнего занятия наблюдается снижение общего балла по методикам, оценивающим выраженность АС, что, в свою очередь, свидетельствует об уменьшении проявлений астенической симптоматики. В процессе бета-тренинга пациенты обучались сознательно контролировать свое физиологическое состояние, поддерживать его оптимальным для самочувствия и деятельности, что является хорошим дополнением к стандартному медикаментозному лечению.

Необходимость проведения регулярной психопрофилактической работы среди населения, подвергшегося радиационному облучению на Южном Урале, обосновывал В.А. Буйков [8]. Исследователь подчеркивал важность комплексного подхода к терапии АС, аргументируя это тем, что астенические состояния обычно сочетаются с другими психопатологическими расстройствами, и рекомендовал сочетать фармакологические средства и нелекарственные методы, называя при этом в качестве примера последних йогу, массаж, психотерапию и проч.

О необходимости комплексного подхода в лечении АС говорят и применительно к другим категориям пациентов. В своем исследовании С.М. Грошилин и соавт. показали, что применение тренировок к сочетанному действию гипоксии-гиперкапнии для участников ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций с целью купирования у них стрессогенных расстройств астенического круга способствует редукции проявлений АС и восстановлению параметров биоэлектрической активности головного мозга [9]. О быстром восстановлении психоэмоционального и психофизиологического состояния жителей Арктики с помощью использования метода, основанного на БОС (метод газоразрядной визуализации), обучающего исследуемых диафрагмальному дыханию, писала Н.Л. Соловьевская [15]. По мнению автора, систематическое использование этого метода может способствовать повышению адаптивных ресурсов организма. Обсуждая возможности лечения болезни Паркинсона, О.В. Kurushina и соавт. [14] отмечали, что среди немоторных нарушений у этой категории пациентов дыхательная недостаточность и астения представляют особый интерес. Авторы говорят о важности дыхательной гимнастики для этих пациентов с целью профилактики и уменьшения

застойных явлений в легких на фоне общей гипоксии и предлагают использовать метод сенсомоторного управления дыханием, основанный на принципе БОС. Они показали, что в результате использования этого метода наблюдалось статистически значимое улучшение показателей дыхательного цикла, уменьшение проявлений астении, улучшилось качество жизни и психоэмоциональное состояние у этой категории пациентов. Отмечается, что дыхательные упражнения

позволяют сбалансировать парасимпатическую и симпатическую ветви вегетативной нервной системы; сознательно изменяя дыхание, можно изменить свое эмоциональное состояние и самочувствие. Дыхательные упражнения постепенно через афферентную систему блуждающего нерва могут снизить гиперактивность в миндалевидном теле, уменьшить активность префронтальных центров регуляции эмоций, модулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую функцию,

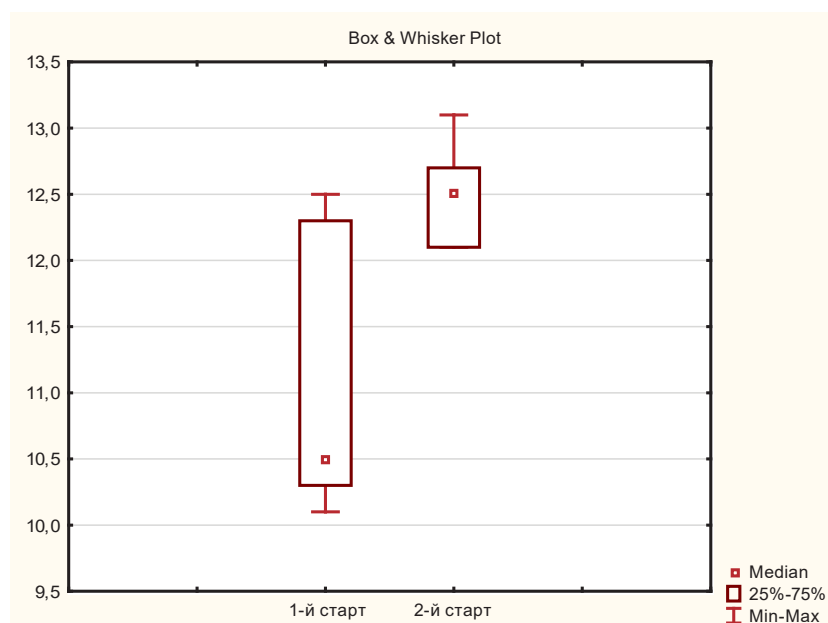


Рис. 3. Сравнение результатов измерения индекса мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) на старте первого и последнего занятия в основной группе

Fig. 3. Comparison of the results of measuring in the power index of the user frequency range of the beta rhythm (16–20 Hz) at the start of the first and last classes in the main group

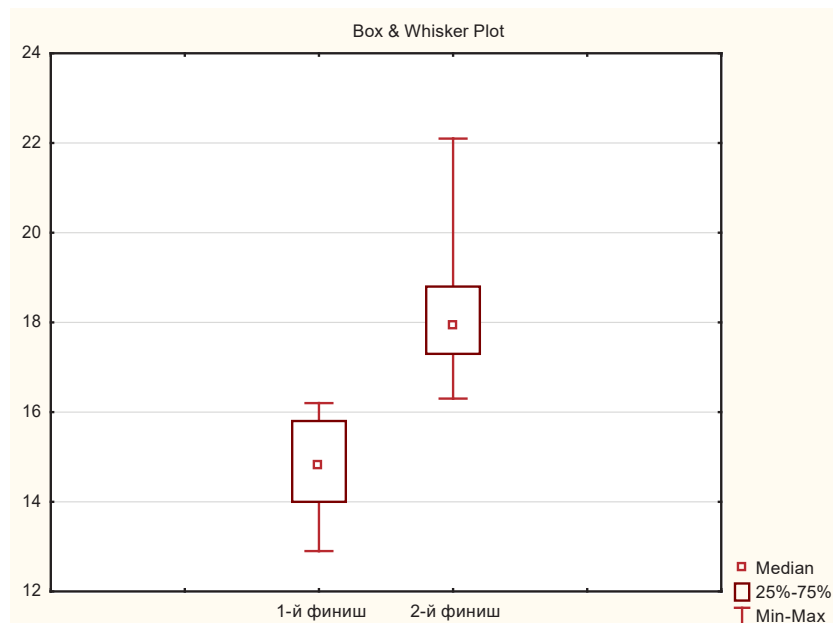


Рис. 4. Сравнение результатов измерения индекса мощности ПД бета-ритма (16–20 Гц) на финише первого и последнего занятия в основной группе

Fig. 4. Comparison of the results of measuring in the power index of the user frequency range of the beta rhythm (16–20 Hz) at the finish of the first and last classes in the main group

повышать уровень ингибирующих нейротрансмиттеров ГАМК, стимулировать высвобождение окситоцина и улучшать когнитивные функции [12].

Включение дыхательных упражнений в комплексное лечение АС может способствовать гармонизации функционирования вегетативной нервной системы, обучению навыкам регулирования своего эмоционального состояния, достижению состояния расслабления, снижению тревожности, освобождению от негативных мыслей и эмоций. Невозможно было разделить эффекты бета-тренинга и дыхательных упражнений. Составить представление о влиянии дыхательных упражнений на самочувствие пациентов можно было только косвенно на основании обратной связи, которую они давали по окончании занятия. Чаще всего пациенты отмечали уменьшение тревожности, легкость и расслабление в теле, повышение настроения, готовность использовать полученные в ходе занятий навыки в дальнейшем для регуляции своего состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены позитивные тенденции в состоянии здоровья лиц, подвергшихся аварийному облучению, при использовании стандартного медикаментозного лечения АС в совокупности с немедикаментозной терапией (сочетание бета-тренинга и дыхательных упражнений). Комплексное вмешательство в сочетании со стандартным медикаментозным лечением АС позволяет снизить уровень проявления астенической симптоматики, улучшить субъективное самочувствие, комплаенс, повысить общую эффективность терапевтических мероприятий. Этот метод может быть использован в лечении АС у лиц, подвергшихся аварийному облучению.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Аклев АВ, Киселев МФ. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО «Маяк». М.; 2001:294.
Akleev AV, Kiselev MF. Ecological and medical consequences of the 1957 radiation accident at Mayak PA. Moscow; 2001:294. (In Russ.).
2. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах — пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. Ред. АВ Аклев, МФ Киселев. Челябинск: Книга; 2012:384.
ICRP Report on Tissue Reactions, early and long-term effects in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in the context of radiation protection. Ed. AV Akleev, MF Kiselev. Chelyabinsk: Book; 2012:384. (In Russ.).
3. Буртова ЕЮ, Кантина ТЭ, Литвинчук ЕА. Ретроспективная оценка динамики развития астенического синдрома у подвергшихся облучению жителей населенных пунктов бассейна реки Теча. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;109(4):82–87. doi: [10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-82-87](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-82-87)
Burtovaia EYu, Kantina TE, Litvinchuk EA. Retrospective estimation of the dynamics of asthenic syndrome development in exposed residents of settlements in the Techa river basin. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;109(4):82–87. (In Russ.). doi: [10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-82-87](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-82-87)
4. Dyussenova L, Pivina L, Semenova Y, Bjørklund G, Glushkova N, Chirumbolo S, Belikhina T. Associations between depression, anxiety and medication adherence among patients with arterial hypertension: Comparison between persons exposed and non-exposed to radiation from the Semipalatinsk Nuclear Test Site. *J Environ Radioact*. 2018;195:33–39. doi: [10.1016/j.jenvrad.2018.09.016](https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2018.09.016) PMID: 30241015
5. Loganovsky KN, Masiuk SV, Buzunov VA, Marazziti D and Voychulene YS. Radiation Risk Analysis of Neuropsychiatric Disorders in Ukrainian Chernobyl Catastrophe Liquidators. *Front Psychiatry*. 2020;11:553420. doi: [10.3389/fpsy.2020.553420](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.553420) PMID: 33312134; PMCID: PMC7704427
6. Rymsha SV, Ratsyborynska-Polyakova NV, Gavrylyuk AO. Features of long-term mental disorders in the victims of chernobyl accident. *Світ медицини та біології*. 2020;72(2):103–108. doi: [10.26724/2079-8334-2020-2-72-103-108](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-2-72-103-108)
7. Соколова ЛП, Старых ЕВ. Астенический синдром в общетерапевтической практике. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022;122(4):44–51. doi: [10.17116/jnevro202212204144](https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144) PMID: 35485064
Sokolova LP, Starykh EV. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(4):44–51. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212204144](https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144) PMID: 35485064
8. Буйков ВА. Психопрофилактические мероприятия сезонного характера у облученных на Южном Урале. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2005;1:92–95.
Buikov VA. Psychoprophylactic measures of a seasonal nature in the irradiated in the Southern Urals. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2005;1:92–95. (In Russ.).
9. Грошилин СМ, Ан РН, Елисеев ДН, Иванов АО, Джандубаев АН. Коррекция астенических расстройств у участников ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций путем тренировок к гипоксии-гиперкапнии. *Экология человека*. 2006;5:34–37. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korrekttsiya-astenicheskikh-rasstroystv-u-uchastnikov-likvidatsii-posledstviy-chrezvychaynyh-situatsiy-putem-trenirovok-k-gipoksii> (дата обращения: 20.02.2022).
Groshilin SM, An RN, Eliseev DN, Ivanov AO, Dzhandubaev AN. Correction of asthenic disorders in participants of emergency response by training for

- hypoxia-hypercapnia. *Ekologiya cheloveka*. 2006;5:34–37. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-astenicheskikh-rasstroystv-u-uchastnikov-likvidatsii-posledstviy-chrezvychaynyh-situatsiy-putem-trenirovok-k-gipoksii> (accessed: 20.02.2022).
10. Kondo K, Noonan KM, Freeman M, Ayers C, Morasco BJ, Kansagara D. Efficacy of Biofeedback for Medical Conditions: an Evidence Map. *J Gen Intern Med*. 2019;34(12):2883–2893. doi: [10.1007/s11606-019-05215-z](https://doi.org/10.1007/s11606-019-05215-z) Epub 2019 Aug 14. PMID: 31414354; PMCID: PMC6854143
 11. Alneyadi M, Drissi N, Almeqbaali M, Ouhbi S. Biofeedback-based connected mental health interventions for anxiety: Systematic literature review. *JMIR mHealth and uHealth*. 2021;9(4):e26038. doi: [10.2196/26038](https://doi.org/10.2196/26038) PMID: 33792548; PMCID: PMC8103295
 12. Complementary and Integrative Treatments in Psychiatric Practice. P Gerbarg, Ph Muskin, R Brown, eds. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2017:1366–1394.
 13. Комплекс реабилитационный психофизиологический для тренинга с биологической обратной связью «Реакор». Методические указания. Таганрог; НПКФ «Медиком МТД»; 2010:105. Rehabilitation psychophysiological complex for training with biological feedback “Reakor”. Methodical instructions. Taganrog: NPKF “Medicom MTD”; 2010:105. (In Russ.).
 14. Kurushina OV, Barulin AE, Karpov SM, Chernovolenko EP. Effects of BFB-therapy on respiratory dysfunction and asthenia in patients with Parkinson’s disease. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(3):500–502. doi: [10.14300/mnnc.2019.14123](https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14123)
 15. Соловьевская НЛ. Оценка эффектов БОС-терапии с применением метода биоэлектрографии в курсе коррекции психофизиологического состояния жителей Арктики. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2018;15(2):324–333. doi: [10.22138/2500-0918-2018-15-2-324-333](https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-2-324-333) Solovetskaya NL. Assessment of the effects of “biological feedback-therapy” with using of bioelectrography in the course of correction of psychophysiological state for Arctic Residents. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2018;15(2):324–333. (In Russ). doi: [10.22138/2500-0918-2018-15-2-324-333](https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-2-324-333)
 16. Измерение степени выраженности астенического состояния (шкала астенического состояния (ШАС)). https://pedlib.ru/Books/1/0468/1_0468-330.shtml#book_page_top (доступ 06.06.2022). Measurement of the severity of asthenic condition (Asthenic state scale (ASS)) (In Russ.). https://pedlib.ru/Books/1/0468/1_0468-330.shtml#book_page_top (accessed 06.06.2022).
 17. Методика: субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory — MFI-20). <https://www.sites.google.com/site/test300m/mfi> (доступ 06.06.2022). Methodology: subjective rating scale of asthenia (Multidimensional Fatigue Inventory — MFI-20). (In Russ.). <https://www.sites.google.com/site/test300m/mfi> (accessed 06.06.2022).
 18. Мантрова ИН. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново: ООО «Нейрософт»; 2013:215. Mantrova IN. Methodological guide to psychophysiological and psychological diagnostics. Ivanovo: ООО “Neyrosoft”; 2013:215. (In Russ.).

Сведения об авторе

Елена Александровна Литвинчук, младший научный сотрудник, лаборатория экологической патопсихологии, ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России», Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0061-7134>
lea22121971@mail.ru

Information about the author

Elena A. Litvinchuk, Junior Researcher, Ecological Pathopsychology Laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, FMBA of Russia, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0061-7134>
lea22121971@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 25.03.2022
Received 25.03.2022

Дата рецензии 19.09.2022
Revised 19.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

© Карпинская Ю.В. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-008.42

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-74-83>

Выделение когнитивных подтипов шизофрении (с оценкой перцептивных нарушений). Пилотное исследование

В.Ю. Карпинская¹, М.А. Тумова^{1,2}, В.А. Ляховецкий¹, В.В. Становая², М.В. Иванов²¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, РоссияАвтор для корреспонденции: Валерия Юльевна Карпинская, karpinskaya78@mail.ru

Резюме

Обоснование: гетерогенность шизофрении препятствует усилиям по обеспечению адекватного лечения. Одним из шагов к оптимизации лечения является углубление понимания разнообразия когнитивных нарушений при этом заболевании. Быть может, вследствие этой неоднородности, несмотря на то что нарушения зрительного восприятия оказываются частым симптомом шизофрении, многие исследования демонстрируют противоречивые данные. **Целью** нашего исследования было выделение однородных групп пациентов с шизофренией на основе восприимчивости к иллюзии Понцо, выраженности когнитивных нарушений (BACS T-score) и тяжести психического состояния в процессе терапии (общий балл по шкале PANSS), а также изучение связи между клиническими показателями и величиной иллюзии. **Пациенты и методы:** в проспективное шестинедельное обсервационное исследование были включены 30 пациентов с параноидной формой шизофрении на второй неделе стабильной антипсихотической монотерапии, 11 из которых были в связи с наличием критериев исключения. На второй и восьмой неделе терапии у пациентов оценивали восприимчивость к иллюзии Понцо, когнитивные нарушения с помощью батареи тестов BACS и тяжесть психического состояния с использованием шкалы PANSS. **Результаты:** с помощью кластерного анализа были выделены два кластера пациентов, которые различались по выраженности когнитивно-перцептивных нарушений. Пациенты первого кластера ($n = 9$) со значительно более высоким баллом по негативным симптомам PANSS и выраженными когнитивными нарушениями на второй и восьмой неделе терапии были склонны к переоценке иллюзии Понцо, в то время как у пациентов второго кластера ($n = 10$) восприимчивость к иллюзии Понцо была ниже. **Выводы:** проведенное исследование позволило выделить два кластера пациентов, отличающихся по тяжести когнитивных и зрительных нарушений; была продемонстрирована связь восприимчивости к иллюзии Понцо с такими клиническими показателями, как негативные и когнитивные симптомы, что подтверждает информативность использования методологии зрительных иллюзий в качестве маркера психического состояния.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивные функции, иллюзия Понцо, BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

Для цитирования: Карпинская В.Ю., Тумова М.А., Ляховецкий В.А., Становая В.В., Иванов М.В. Выделение когнитивных подтипов шизофрении (с оценкой перцептивных нарушений). Пилотное исследование. *Психиатрия*. 2022;20(4):74–83. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-74-83>

Конфликт интересов: работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 22-18-00074) «Психологические механизмы рассогласования восприятия и действия при решении задач в условиях зрительных иллюзий».

RESEARCH

UDC 616.89-008.42

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-74-83>

Detection of Cognitive Subtypes of Schizophrenia (with Assessment of Perceptual Disorders). A Pilot Study

V.Yu. Karpinskaia¹, M.A. Tumova^{1,2}, V.A. Lyakhovetsky¹, V.V. Stanovaya², M.V. Ivanov²¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, RussiaCorresponding author: Valeria Yu. Karpinskaia, karpinskaya78@mail.ru

Resume

Background: the heterogeneity of schizophrenia impedes our efforts to provide adequate treatment. One step toward optimizing treatment is to deepen our understanding of cognitive variety in this disorder. Perhaps due to this heterogeneity, although visual impairment is a frequent symptom of schizophrenia, many studies show inconsistent data. **The aim** of our study was

to identify homogeneous groups of patients with schizophrenia based on susceptibility to the Ponzo illusion, cognitive impairment degree (BACS T-score) and severity of mental state during therapy (Total PANSS score) and to examine the relationship between clinical parameters and the value of the illusion. **Patients and methods:** a prospective six-week observational study included 30 patients with the paranoid form of schizophrenia in the second week of stable antipsychotic monotherapy, 11 of whom dropped out due to exclusion criteria. At the second and eighth weeks of treatment, patients were assessed for susceptibility to the Ponzo illusion, cognitive impairment using a battery of BACS tests, and severity of mental status during a semi-structured interview using the PANSS scale. **Results:** the cluster analysis identified 2 clusters of patients who differed in their susceptibility to the Ponzo illusion. Patients in the first cluster ($n = 9$) with a significantly higher score on negative PANSS symptoms and marked cognitive impairment in the second and eighth weeks of therapy were prone to overestimate the Ponzo illusion, while patients in the second cluster ($n = 10$) were less susceptible to the Ponzo illusion. **Conclusions:** this study allowed us to identify two clusters of patients differing in the severity of cognitive and visual impairments, the relationship of susceptibility to Ponzo illusion with such clinical indicators as negative and cognitive symptoms was demonstrated, which confirms the informative value of using the visual illusion methodology as a marker of mental state.

Keywords: schizophrenia, cognitive functions, Ponzo's illusion, BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

For citation: Karpinskaia V.Yu., Tumova M.A., Lyakhovetsky V.A., Stanovaya V.V., Ivanov M.V. Detection of Cognitive Subtypes of Schizophrenia (with Assessment of Perceptual Disorders). A Pilot Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):74–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-74-83>

Conflict of Interest: this work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 22-18-00074) "Psychological mechanisms of perception and action mismatch when solving tasks under visual illusions".

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, когнитивные нарушения не являясь диагностическим критерием шизофрении, однако они встречаются у 98% пациентов и являются одним из главных факторов, определяющих неблагоприятный функциональный исход [1]. Большинство исследований когнитивных нарушений при шизофрении посвящено вниманию, памяти и исполнительным функциям [2], а перцептивные нарушения, которые часто обнаруживают у больных шизофренией, остаются малоизученными. При этом имеются данные, свидетельствующие о специфических различиях в восприятии между больными шизофренией и здоровыми испытуемыми [2–4]. Изучение перцептивной обработки представляется крайне важным не только в связи с наличием нарушений у больных шизофренией, но и в качестве потенциального маркера, отражающего актуальное психическое состояние, которое поддается объективной количественной оценке [5].

При шизофрении наблюдаются нарушения перцептивной обработки в разных модальностях, при этом преобладают исследования зрительного восприятия, что может быть связано как с частотой выявляемых нарушений именно в этой области, так и с превалирующей ролью зрения по сравнению с другими органами чувств [3, 4]. Имеющиеся знания о строении зрительной системы в норме позволяют обоснованно формировать концепции перцептивной дисфункции при шизофрении [6]. Лонгитюдные исследования показали возможность прогнозирования развития расстройств шизофренического спектра у детей из группы высокого риска на основе измерения степени зрительной дисфункции [7]. Следовательно, аномалии зрительного восприятия можно рассматривать как эндофенотипы шизофрении [5].

Предполагается, что зрительные нарушения при шизофрении связаны с аномалиями в обеих основных зрительных системах: магноцеллюлярной (дорсальный

путь), которая быстро проводит входные данные низкой пространственной частоты от сетчатки к зрительной коре и функционирует в основном в режиме высокого, нелинейного усиления, и парвоцеллюлярной (вентральный путь), которая медленно проводит информацию более высокой пространственной частоты и демонстрирует более линейный ответ на увеличение контраста стимула. Имеются данные о связи нарушений в дорсальном и вентральном путях с тяжестью психического состояния и когнитивным дефицитом [8–10].

Использование методологии оптических иллюзий для понимания механизмов зрительного восприятия оправданно, поскольку в формировании иллюзий вовлечены различные структуры мозга, обеспечивающие такие свойства восприятия, как константность, группировка и влияние фона [11]. В результате многочисленных исследований было установлено, что пациенты с шизофренией менее восприимчивы ко многим иллюзиям по сравнению со здоровыми людьми [4, 12, 13]. Однако существуют и противоположные данные. L. Grzeczowski и соавт. (2018) показали, что при шизофрении восприятие зрительных иллюзий не отличается от состояния психического здоровья [14], а С. Teufel и соавт. (2015), напротив, описали, как испытуемые с субклиническим уровнем психотических симптомов значительно больше подвергались влиянию иллюзий, чем здоровые испытуемые [15]. Эти различия могут быть связаны с неоднородностью исследуемых выборок. Кроме того, шизофрения представляет собой достаточно гетерогенную группу заболеваний, в основе которых могут лежать различные нейробиологические механизмы [16]. Существенная гетерогенность шизофрении препятствует нашим усилиям по обеспечению адекватного лечения. В исследованиях, проведенных G. Goldstein и соавт. (1998), T.W. Weickert и соавт. (2000), Е. Bora (2016), S.P. Carruthers и соавт. (2019) с использованием разных когнитивных тестов и разных подходов к классификации, было выявлено, что когнитивные нарушения у пациентов с шизофренией имеют разную степень выраженности. Чаще всего

выделяют три отдельные когнитивные подгруппы: группа с высокими когнитивными способностями, группа с легкими или умеренными когнитивными нарушениями и подгруппа с выраженными нарушениями [17–20]. Многие гены-кандидаты, ассоциированные с шизофренией, могут вызывать задержку нервно-психического развития и ухудшать когнитивные функции [21–24]. Учитывая количество генов-кандидатов и их возможных комбинаций, ассоциированных с шизофренией и когнитивными нарушениями, можно предположить существенную гетерогенность когнитивных нарушений в рамках этой нозологии. Предполагается, что когнитивные нарушения являются информативным эндофенотипом шизофрении и перспективным направлением для терапии [25]. Одним из шагов к оптимизации лечения стало углубление нашего понимания неоднородности когнитивных дисфункций.

Восприятие (в том числе и зрительное) представляет одну из когнитивных функций человека, обеспечивающих построение внутренней картины мира и адаптацию к условиям среды. Поскольку при шизофрении наблюдается нарушение функционирования разных когнитивных функций и в различной степени, то наличие связи между нарушениями сложно предсказать. Мы не обнаружили работ, направленных на изучение взаимосвязи зрительных нарушений с другими когнитивными функциями.

Принимая во внимание вышеизложенное, мы предположили, что включение характера зрительных нарушений наряду с оценками остальных когнитивных функций в модель кластеризации позволит уточнить классификацию пациентов с шизофренией. Методы классификации позволяют выделить группы пациентов с определенными клиническими особенностями, а в дальнейшем оптимизировать подходы к лечению с учетом этих отличий. В связи с этим классификация является важным этапом на пути к персонализации терапии.

Для оценки зрительного восприятия у пациентов мы исследовали восприимчивость к иллюзии Понцо. Иллюзия Понцо была выбрана для настоящего исследования потому, что, во-первых, механизмы ее формирования предположительно связаны с областями мозга, содержащими бинокулярные нейроны (т.е. начиная с V1 и далее) [16, 26]. Считается, что эти области мозга меняют свои свойства при шизофрении [27]. Во-вторых, иллюзия Понцо широко исследована в норме и при заболеваниях нервной системы, и, в частности, при шизофрении, причем ее сила зависит от длительности этого заболевания [9].

Безусловно, шизофрения затрагивает не только когнитивно-перцептивные домены, но и общее психопатологическое пространство, именно потому в нашей модели мы также учитывали баллы шкалы PANSS, которая широко используется для количественной оценки психопатологической симптоматики. Такое дименсиональное рассмотрение симптомов шизофрении может в дальнейшем помочь в оптимизации диагностики подходов к терапии. Кроме того, взаимосвязь между

тяжестью психического состояния и выраженностью когнитивно-перцептивных нарушений остается неясной и требует более детального изучения.

Целью исследования было выделение однородных групп пациентов с шизофренией на основе восприимчивости к иллюзии Понцо, выраженности когнитивных нарушений (BACS T-score) и тяжести психического состояния в процессе терапии (общий балл по шкале PANSS) и изучение связи между клиническими показателями и величиной иллюзии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное шестинедельное наблюдательное исследование проводилось на базе Национального исследовательского медицинского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. В исследовании принимали участие 30 пациентов (мужчины и женщины в возрасте 18–45 лет) с диагнозом параноидная шизофрения (F20) соответственно критериям МКБ-10, получающие монотерапию антипсихотиками первого или второго поколения.

Критерии не включения: 1) возраст моложе 18 и старше 45 лет; 2) отказ от участия; 3) наличие актуальной продуктивной психопатологической симптоматики, определяющей поведение пациента; 4) высокий риск суицидального и/или агрессивного поведения; 5) наличие сопутствующего тяжелого острого или хронического соматического заболевания, требующего постоянной дополнительной терапии; 6) беременность и период лактации; 7) наличие онкологической патологии; 8) органическое поражение ЦНС; алкогольная и/или наркотическая зависимость при приеме более одного антипсихотика и любых других психотропных препаратов (допускался прием тригексифенидила для коррекции экстрапирамидной симптоматики до 8 мг/сут) [28]. Пациенты исключались из исследования при отказе от участия после подписания информированного согласия, при изменении терапии, ухудшении психического состояния: при появлении или усилении актуальной продуктивной психопатологической симптоматики, определяющей поведение пациента, а также при высоком риске суицидального и агрессивного поведения. В связи с наличием критериев исключения из исследования было 11 пациентов: у девяти пациентов были изменения в терапии (ухудшение психического состояния ($n = 4$) или обострение хронического заболевания ($n = 2$), развитие коронавирусной инфекции средней степени тяжести ($n = 3$), двое отказались от продолжения участия в исследовании уже после подписания информированного согласия.

Этические аспекты

Все пациенты перед началом исследования подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (№ ЭК-И-120/19 от 24.10.2019). Обследование пациентов

проводилось в соответствии с протоколом, стандартами GCP, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и нормативными требованиями.

Ethic aspects

All patients signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (protocol #ЭК-И-120/19 from 24.10.2019). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Тестирование пациентов проходило в присутствии врача-психиатра — сотрудника стационара. Острота зрения всех испытуемых была нормальной или скорректированной до нормы. Для уменьшения влияния медикаментозной терапии пациенты включались в исследование на второй неделе стабильной антипсихотической монотерапии, повторное обследование проводилось на восьмой неделе терапии. Все процедуры исследования проводились в двух точках.

Тяжесть психического состояния пациентов и когнитивные нарушения оценивались врачом-психиатром с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [29] и батареи тестов BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) [1].

Величину силы иллюзии Понцо исследовали с помощью метода средней ошибки (подравнивание) у больных шизофренией. Стимулы предъявлялись на мониторе (IIYAMA Prolite T2252MTS, Japan) с видимой областью 476,64 на 268,11 мм. Участники располагались перед монитором; голова фиксировалась лобно-подбородочной стойкой на расстояние 60 см от монитора. Разрешение экрана составляло 1920 × 1080, и, следовательно, видимый экран составлял 43° × 25° угла обзора. Параметры монитора: значение гаммы 2,2,

цветовая температура (точка белого) 6500K. Стимульный материал состоял из 10 изображений иллюзии Понцо (рис. 1).

Длина стимулов была вариабельной (4,5 см, 6 см, 7,5 см, 9 см, 11,5 см или 4,3 угловых градуса, 5,7 угл. град., 7,2 угл. град., 8,6 угл. град., 10,9 угл. град. соответственно), стимулы предъявляли в случайном порядке.

Задача состояла в том, чтобы уравнивать длины обоих центральных отрезков. В каждом испытании верхний центральный отрезок был эталоном, и испытуемый мог изменить длину нижнего отрезка, который изначально был равен верхнему, нажав клавиши «вверх» или «вниз» (см. рис. 1). Срок выполнения задачи не ограничивался. Экспериментатор нажимал клавишу «Ввод», когда испытуемый сообщал, что отрезки равны.

Сила иллюзий оценивалась как:

$$\frac{L_{\text{нижний}} - L_{\text{верхний}}}{L_{\text{верхний}}},$$

где $L_{\text{верхний}}$ — длина верхнего отрезка, а $L_{\text{нижний}}$ — длина нижнего отрезка (меняется испытуемым во время подравнивания).

В данном исследовании в кластерный анализ не включались здоровые испытуемые, так как кроме когнитивно-перцептивных оценок в двух точках учитывался также общий балл по шкале PANSS, который используется только для оценки состояния больных шизофренией.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с помощью языка программирования R (версия 4.0.2) в RStudio v1.4.1717. Социодемографические данные и показатели клинической шкалы представлены с использованием описательной статистики и выражаются в виде среднего значения ± стандартное отклонение или медианы (межквартильный размах) для непрерывных переменных, а также числа и процента для категориальных переменных. Для анализа категориальных переменных использовался точный критерий Фишера. Иерархическая кластеризация методом Варда была применена к данным, которые включали величину иллюзии Понцо и общий балл по шкале PANSS и BACS T-score на второй и восьмой неделе терапии. Метод минимальной дисперсии Варда был использован в качестве критерия кластеризации в связи с тем, что этот метод имеет преимущество минимизации общей внутрикластерной дисперсии. Перед расчетом квадрата евклидова расстояния переменные были стандартизованы. На следующем этапе сравнивались клинко-демографические данные между кластерами пациентов. Различия клинических и демографических параметров в кластерах оценивались с помощью W-критерия Вилкоксона. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. В качестве критического уровня значимости (p), при котором отвергалась нулевая гипотеза, было выбрано значение 0,05. Во всех случаях использовалась двухфакторная статистика.

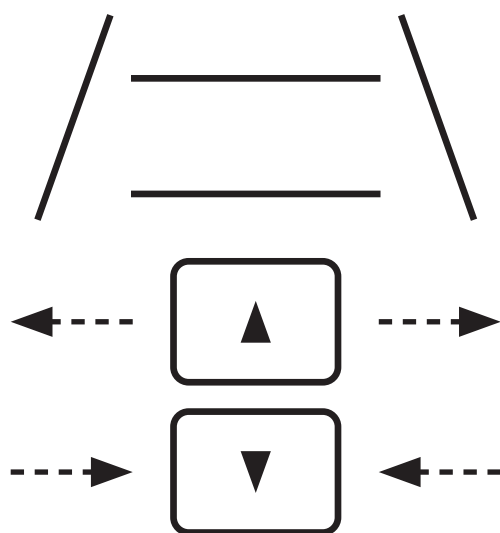


Рис. 1. Иллюзия Понцо

Fig. 1. Ponzo illusion

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выборка состояла из 19 пациентов с параноидной формой шизофрении: девять мужчин (47,4%) и 10 женщин (52,6%). Средний возраст испытуемых составил

$25,58 \pm 6,13$ года; средняя длительность заболевания — $8,05 \pm 5,02$ года. Медиана хлорпромазинового эквивалента по выборке равнялась 400 (235) мг/сут, дозы тригексифенидила — 6 (3) мг/сут.

Были выделены два кластера пациентов (рис. 2).

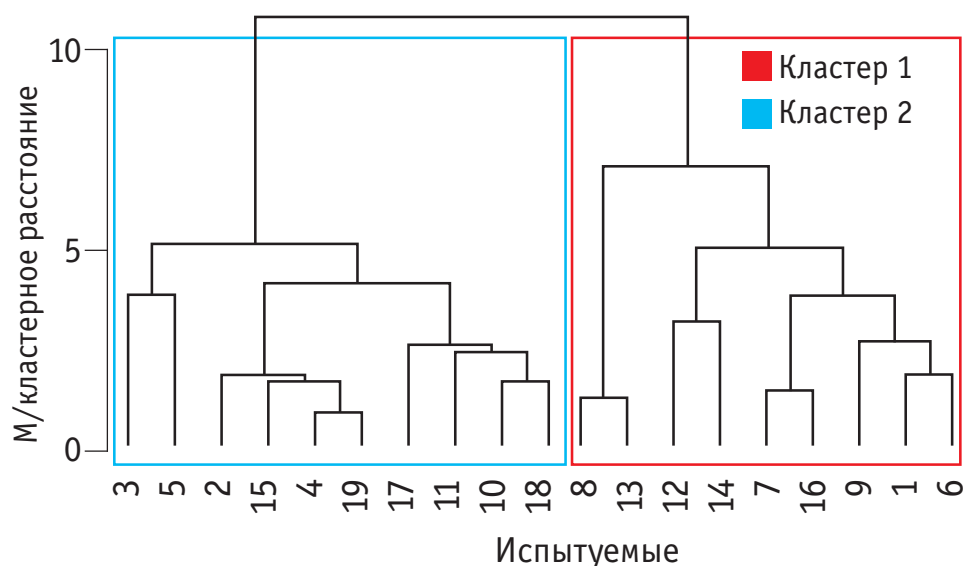


Рис. 2. Дерево кластеризации

Примечание: по оси X — число пациентов; кластер 2 — синим. По оси Y — различие между кластерами, кластер 1 обозначен красным (здесь и далее)

Fig. 2. Hierarchical Clustering/Dendrogram

Note: on the X — axis, numbers indicate subjects, on the Y — axis is M/cluster distance. Cluster 1 is highlighted in red, cluster 2 in blue (in all figures)

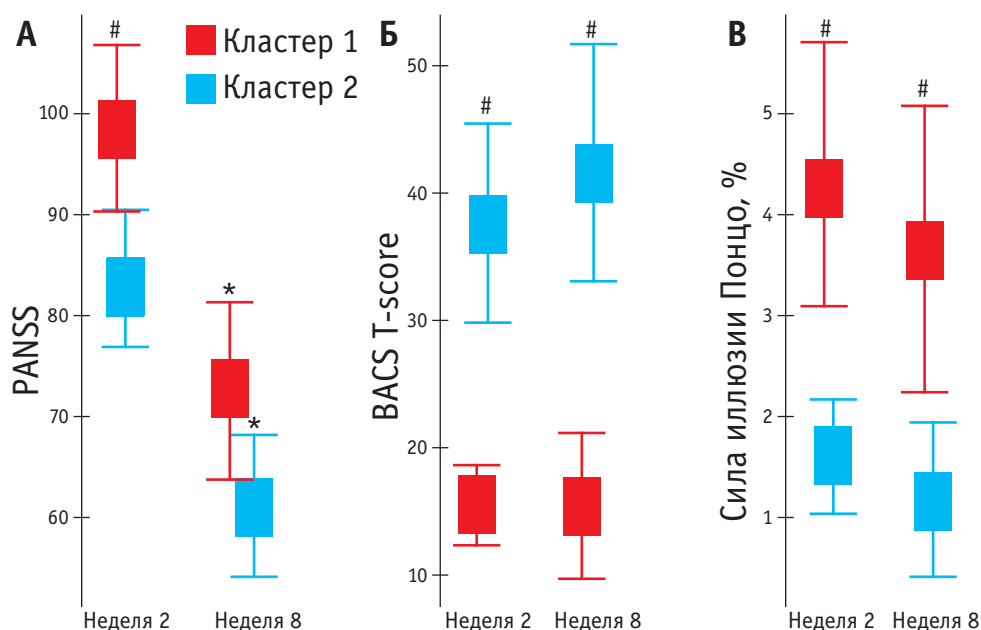


Рис. 3. Распределение общего балла PANSS (А), BACS T-score (Б) и силы иллюзии Понцо (В) на второй и восьмой неделе терапии у пациентов 1-го и 2-го кластеров

Примечание: # — значимые различия ($p < 0,05$) параметров между кластерами, */* — значимые различия ($p < 0,05$) в изменении параметров внутри кластеров 1 и 2

Fig. 3. Distribution of total PANSS score (A), BACS T-score (B), and Ponzo illusion strength (C) at weeks 2 and 8 of treatment in first and second clusters of patients

Note: # — significant differences ($p < 0.05$) in parameters between clusters, */* — significant differences ($p < 0.05$) in parameter changes within clusters 1 and 2

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики кластеров пациентов**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of the patients' clusters

Баллы по клиническим шкалам (PANSS и BACS) на 2-й неделе терапии/ Clinical scales (PANSS and BACS) scores at week 2				
Параметры/Parameters	Кластер 1/Cluster 1	Кластер 2/Cluster 2	Значение W-критерия Вилкоксона/The Wilcoxon W-criterion value	p-value
PANSS Общий балл/Total score	94 (20)	81 (9)	76,5	0,011
PANSS Позитивный компонент/Positive component	11 (3)	10 (2,75)	55	0,434
PANSS Негативный компонент/Negative component	22 (6)	16,5 (12)	75	0,016
PANSS Возбуждение/Excitement	10 (3)	10 (1,5)	51,5	0,616
PANSS Когнитивный компонент/дезорганизация/ Cognitive component/disorganization	17 (2)	15 (0,75)	69	0,048
PANSS Депрессия/ тревога/Depression/anxiety	17 (3)	14,5 (2,75)	76	0,012
BACS T-score	19 (6)	36 (16,25)	11	0,006
BACS Вербальная память/Verbal Memory	42 (8)	40 (6,25)	47	0,902
BACS Порядок чисел/Digit Sequencing	13 (4)	15 (5,75)	24,5	0,099
BACS Двигательный тест/Token Motor	54 (13)	57 (7)	37	0,538
BACS Речевая беглость/Verbal Fluency	40 (16)	46 (11)	26,5	0,141
BACS Шифровка/Symbol Coding	49 (16)	60,5 (9,75)	13	0,01
BACS Башня Лондона/Tower of London	15 (4)	18 (2,75)	19	0,036
Баллы по клиническим шкалам (PANSS и BACS) на 8-й неделе терапии/Clinical scales (PANSS and BACS) scores at week 8				
PANSS Общий балл/total score	75 (9)	59 (15)	66	0,094
PANSS Позитивный компонент/Positive component	8 (2)	7 (1,75)	58,5	0,276
PANSS Негативный компонент/Negative component	17 (4)	12 (3,75)	75	0,015
PANSS Возбуждение/Excitement	7 (3)	6,5 (2,75)	54	0,481
PANSS Когнитивный компонент/дезорганизация/ Cognitive component/disorganization	15 (4)	12,5 (1,75)	62,5	0,158
PANSS Депрессия/тревога/Depression/anxiety	9 (4)	8,5 (2)	58,5	0,281
BACS T-score	19 (14)	36 (10,5)	10	0,005
BACS Вербальная память/Verbal Memory	39 (8)	38,5 (11,5)	40	0,713
BACS Порядок чисел/Digit Sequencing	15 (5)	16,5 (4)	25,5	0,119
BACS Двигательный тест/Token Motor	57 (9)	64 (9,75)	24,5	0,102
BACS Речевая беглость/Verbal Fluency	36 (13)	49 (17,5)	17	0,025
BACS Шифровка/Symbol Coding	47 (17)	62,5 (9,25)	11,5	0,007
BACS Башня Лондона/Tower of London	16 (4)	18,5 (3,5)	21	0,052

Примечание: значение p-value > 0,05 выделено полужирным.

Note: the p-value > 0.05 is highlighted in bold.

Пациенты первого кластера ($n = 9$) значительно отличались от пациентов второго кластера ($n = 10$) по значению общего балла по шкале PANSS в момент включения в исследования ($W = 76,5$, $p\text{-value} = 0,011$) (рис. 3А). Отличия наблюдались по таким компонентам 5-факторной модели, как негативный ($W = 75$, $p\text{-value} = 0,016$), когнитивный ($W = 69$, $p\text{-value} = 0,048$) и депрессия/тревога ($W = 76$, $p\text{-value} = 0,012$) (табл. 1). К концу восьмой недели пациенты в кластерах значительно различались только по негативному компоненту PANSS ($W = 75$, $p\text{-value} = 0,015$). Пациенты первого кластера демонстрировали более выраженные когнитивные нарушения и на второй, и на восьмой неделе (рис. 3Б), различия обнаружены по BACS T-score и тестам «Шифровка» и «Башня Лондона» (табл. 1). У пациентов

первого кластера восприимчивость к иллюзии Понцо была значительно выше, чем у пациентов второго, и на второй ($W = 81$, $p\text{-value} = 0,002$), и на восьмой неделе терапии ($W = 72$, $p\text{-value} = 0,028$) (рис. 3В). Пациенты внутри кластеров не отличались по возрасту ($t = -1,316$, $p\text{-value} = 0,206$), полу ($OR = 1,813$, $p\text{-value} = 0,656$), длительности заболевания ($t = -0,131$, $p\text{-value} = 0,898$), антипсихотической терапии ($W = 62$, $p\text{-value} = 0,177$) и дозе тригексифенидила ($W = 51$, $p\text{-value} = 0,64$).

В процессе терапии у пациентов обоих кластеров отмечалось улучшение психического состояния (уменьшение общего балла по шкале PANSS) ($V = 45$, $p\text{-value} = 0,01$ и $V = 55$, $p\text{-value} = 0,006$, для 1-го и 2-го кластеров соответственно), тогда как величины иллюзии Понцо ($V = 31$, $p\text{-value} = 0,359$ и $V = 39$,

p -value = 0,275 для 1-го и 2-го кластеров соответственно) и баллы по BACS ($V = 5$, p -value = 0,59 и $V = 0$, p -value = 0,058 для 1-го и 2-го кластеров соответственно) значимо не изменились в обоих кластерах.

Полученные данные свидетельствуют о том, что восприимчивость к иллюзии Понцо у пациентов с шизофренией связана непосредственно с психическим состоянием и выраженностью когнитивных нарушений. Пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями и негативными симптомами, а также симптомами дезорганизации и депрессии были более восприимчивы к иллюзии Понцо, тогда как пациенты с лучшими когнитивными показателями были значимо менее восприимчивы к этой иллюзии. Похожие данные были получены И.И. Шошиной и соавт. (2011) у хронических пациентов, однако они исследовали пациентов с разной длительностью заболевания и не измеряли когнитивные функции [9]. Предполагается, что оценки PANSS могут объяснить некоторые различия в восприимчивости к иллюзиям [3]. Так, P.J. Uhlhaas и соавт. (2006) продемонстрировали большую устойчивость к иллюзии Эббингауза у пациентов с выраженными симптомами дезорганизации, также у этих пациентов отмечались более высокие баллы по позитивным и негативным симптомам PANSS [30]. В то же время в лонгитюдном исследовании S.M. Silverstein и соавт. (2013) получили противоположные результаты: более тяжелые позитивные, негативные, когнитивные и депрессивные симптомы, а также симптомы возбуждения PANSS у больных шизофренией были связаны с большей восприимчивостью к иллюзии Эббингауза в момент включения в исследование (в среднем через $5,28 \pm 4,54$ дня после госпитализации), тогда как во время второго обследования ($13,60 \pm 6,64$) значимых корреляций между восприимчивостью к иллюзии не выявлено [4]. Наши результаты частично согласуются с данными, описанными в исследовании S.M. Silverstein и соавт. (2013) [4]. Так, на второй неделе терапии пациенты с высокой восприимчивостью к иллюзии Понцо значимо отличались от пациентов с низкой восприимчивостью по таким симптомам PANSS, как дезорганизация и депрессия, однако на восьмой неделе эти различия не выявлялись. Отсутствие различий в группах по этим симптомам на восьмой неделе может быть связано с тем, что они могут влиять на восприимчивость иллюзии Понцо только при достаточной выраженности. Однако это утверждение требует дальнейшего изучения.

Различий по позитивным симптомам и симптомам возбуждения у пациентов на протяжении всего исследования не выявлено. У пациентов первого кластера, с высокой восприимчивостью к иллюзии Понцо, отмечались выраженные нарушения переключения, устойчивости, распределения и объема внимания (тест «Шифровка»), а также планирования и когнитивного контроля (тест «Башня Лондона»). Эти нарушения сохранялись и на восьмой неделе терапии, несмотря на значимое улучшение психического состояния. Также

у этих пациентов отмечались более высокие баллы по негативному компоненту PANSS в двух точках. Таким образом, выделены две группы пациентов со стойкими различиями в таких характеристиках, как восприимчивость к иллюзии Понцо, нарушения переключения, устойчивости, распределения, объема внимания, планирования и когнитивного контроля, а также выраженность негативных симптомов.

У данного исследования имеется ряд важных ограничений. Во-первых, это небольшой объем выборки, что связано с затруднением проведения обследований в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой. Однако, несмотря на небольшой объем выборки, предложенный метод кластеризации позволил показать значимые различия между группами пациентов. Во-вторых, не представляется возможным исключить влияние терапии на восприятие иллюзии Понцо, несмотря на то что пациенты получали монотерапию и различий в дозах антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте у них между кластерами не было. На сегодняшний день существуют ограниченные данные о влиянии терапии на восприимчивость к иллюзиям. Мы нашли только одно исследование, где сравнивались группы пациентов в зависимости от дозы антипсихотика. В частности, E. Diržius и соавт. (2013) наблюдали значительные различия в силе иллюзии Мюллера-Лайера у пациентов с разными дозами антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте [31]. Группа пациентов с высокими дозами хлорпромазина была более восприимчива к иллюзии Мюллера-Лайера [31]. В связи с этим в дальнейшем планируется разделение пациентов по характеру антипсихотической терапии. В-третьих, в данном пилотном исследовании не учитывалось влияние длительности заболевания на восприятие иллюзии Понцо в связи с небольшим объемом выборки.

Несмотря на указанные ограничения, в данном исследовании была продемонстрирована связь восприимчивости к иллюзии Понцо с такими клиническими показателями, как негативные и когнитивные симптомы, что подтверждает информативность использования методологии зрительных иллюзий в качестве маркера психического состояния.

ВЫВОД

Проведенное проспективное исследование позволило выделить два кластера пациентов, отличающихся по тяжести когнитивных и зрительных нарушений, а также расширить существующие данные о связи восприимчивости больных шизофренией к иллюзии Понцо с выраженностью психических симптомов. Результаты работы продемонстрировали, что использование разделения пациентов на основе восприимчивости к иллюзии Понцо может быть полезной методологией при изучении шизофрении. Дименсиональное рассмотрение симптомов шизофрении с применением кластерного анализа обнаружило различия в характере

когнитивных и негативных нарушений в двух группах обследованных. Полученные предварительные данные дают основания для предположения, что дальнейшее изучение пациентов разных групп с учетом фармакогенетических показателей позволит выявить мишени для проведения персонализированной терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Keefe RSE, Easley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005;57(6):688–691. doi: [10.1016/j.biopsych.2005.01.003](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003)
2. Butler PD, Chen Y, Ford JM, Geyer MA, Silverstein SM, Green MF. Perceptual measurement in schizophrenia: promising electrophysiology and neuroimaging paradigms from CNTRICS. *Schizophr Bull*. 2012;38(1):81–91. doi: [10.1093/schbul/sbr106](https://doi.org/10.1093/schbul/sbr106)
3. King DJ, Hodgekins J, Chouinard PA, Chouinard VA, Sperandio I. A review of abnormalities in the perception of visual illusions in schizophrenia. *Psychon Bull Rev*. 2017;24(3):734–751. doi: [10.3758/s13423-016-1168-5](https://doi.org/10.3758/s13423-016-1168-5)
4. Silverstein SM, Keane BP, Wang Y, Mikkilineni D, Paterno D, Papathomas TV, Feigenson K. Effects of short-term inpatient treatment on sensitivity to a size contrast illusion in first-episode psychosis and multiple-episode schizophrenia. *Front Psychol*. 2013;4:466. Published 2013 Jul 24. doi: [10.3389/fpsyg.2013.00466](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00466)
5. Adámek P, Langová V, Horáček J. Early-stage visual perception impairment in schizophrenia, bottom-up and back again. *Schizophrenia*. 2022;8(1):1–12. doi: [10.1038/s41537-022-00237-9](https://doi.org/10.1038/s41537-022-00237-9)
6. Khaleghi A, Mohammadi MR, Shahi K, Nasrabadi AM. Computational Neuroscience Approach to Psychiatry: A Review on Theory-driven Approaches. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022;20(1):26–36. doi: [10.9758/cpn.2022.20.1.26](https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.1.26)
7. Herz MI, Liberman RP, McGlashan TH et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):1–63. doi: [10.1176/ajp.154.4.1](https://doi.org/10.1176/ajp.154.4.1)
8. Карпинская ВЮ, Тумова МА, Янушко МГ, Сосин ДН, Максимова АА, Иванов МВ. Дисфункция зрительно-го анализатора при шизофрении и ее связь с когнитивным дефицитом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(8):61–66. doi: [10.17116/jnevro202112108161](https://doi.org/10.17116/jnevro202112108161)
Karpinkaia VYu, Tumova MA, Yanushko MG, Sosin DN, Maksimova AA, Ivanov MV. The relationship between visual dysfunction and cognitive deficit in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8):61–66. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112108161](https://doi.org/10.17116/jnevro202112108161)
9. Шошина ИИ, Перевозчикова ИН, Конкина СА, Пронин СВ, Шелепин ЮЕ, Бендера АП. Особенности восприятия длины отрезков в условиях иллюзий Понцо и Мюллера-Лайера при шизофрении. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2011;61(6):697–705.
Shoshina II, Perevozchikova IN, Konkina SA, Pronin SV, Shelepin IuE. BAP. Features of perception of length of segments under conditions of Ponzo and Müller-Lyer illusions in schizophrenia. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2011;61(6):697–705. (In Russ.).
10. Bortolon C, Capdevielle D, Raffard S. Face recognition in schizophrenia disorder: A comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;53:79–107. doi: [10.1016/j.neubiorev.2015.03.006](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.006)
11. Gregory RL. Distortion of Visual Space as Inappropriate Constancy Scaling. *Nature*. 1963;199(4894):678–680. doi: [10.1038/199678a0](https://doi.org/10.1038/199678a0)
12. Dima D, Roiser JP, Dietrich DE, Bonnemann C, Lanfermann H, Emrich HM, Dillo W. Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modelling. *Neuroimage*. 2009;46(4):1180–1186. doi: [10.1016/j.neuroimage.2009.03.033](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.033)
13. Crawford ER, Lepine JA, Rich BL. Linking job demands and resources to employee engagement and burn-out: a theoretical extension and meta-analytic test. *J Appl Psychol*. 2010;95(5):834–848. doi: [10.1037/a0019364](https://doi.org/10.1037/a0019364)
14. Grzeczowski L, Roinishvili M, Chkonia E, Brand A, Mast FW, Herzog MH, Shaqiri A. Is the perception of illusions abnormal in schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2018;270:929–939. doi: [10.1016/j.psychres.2018.10.063](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.063)
15. Teufel C, Subramaniam N, Dobler V, Perez J, Finnemann J, Mehta PR, Goodyer IM, Fletcher PC. Shift toward prior knowledge confers a perceptual advantage in early psychosis and psychosis-prone healthy individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(43):13401–13406. doi: [10.1073/pnas.1503916112](https://doi.org/10.1073/pnas.1503916112)
16. Lezheiko TV, Gabaeva MV, Krikova EV, Golimbet VE. ZNF804A rs1344706 gene polymorphism and clinical heterogeneity of schizophrenia. *Res Results Biomed*. 2020;6(1):51–62. doi: [10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-5](https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-5)
17. Goldstein G, Allen DN, Seaton BE. A comparison of clustering solutions for cognitive heterogeneity in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998;4(4):353–362. doi: [10.1017/s1355617798003531](https://doi.org/10.1017/s1355617798003531)
18. Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(9):907–913. doi: [10.1001/archpsyc.57.9.907](https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.907)
Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(12):1122. PMID: 10986554
19. Bora E. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering

- the role of heterogeneity. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;70(10):424–433. doi: [10.1111/pcn.12410](https://doi.org/10.1111/pcn.12410) Epub 2016 Jul 6. PMID: 27233969
20. Carruthers SP, Gurvich CT, Meyer D; Australian Schizophrenia Research Bank, Bousman C, Everall IP, Neill E, Pantelis C, Sumner PJ, Tan EJ, Thomas EHX, Van Rheenen TE, Rossell SL. Exploring Heterogeneity on the Wisconsin Card Sorting Test in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Cluster Analytical Investigation. *J Int Neuropsychol Soc.* 2019;25(7). doi: [10.1017/S1355617719000420](https://doi.org/10.1017/S1355617719000420)
 21. Li Z, Liu L, Lin W, Zhou Y, Zhang G, Du X, Li Y, Tang W, Zhang X. NRG3 contributes to cognitive deficits in chronic patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020;215:134–139. doi: [10.1016/J.SCHRES.2019.10.060](https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2019.10.060)
 22. Yang M, Wang Y, Zhang X. Decreased neuregulin1β1 in first episode and drug-naïve patients with schizophrenia: Negative correlation with cognitive impairment. *Psychiatry Res.* 2021;304. doi: [10.1016/J.PSYCHRES.2021.114164](https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2021.114164)
 23. Shevelkin AV, Terrillion ChE, Hasegawa Y, Mychko OA, Jouroukhin Y, Sawa A, Kamiya A, Pletnikov MV. Astrocyte DISC1 contributes to cognitive function in a brain region-dependent manner. *Hum Mol Genet.* 2020;29:2936–2950. doi: [10.1093/hmg/ddaa180](https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa180)
 24. Chen YT, Lin CH, Huang CH, Liang WM, Lane HY. PICK1 Genetic Variation and Cognitive Function in Patients with Schizophrenia. *Sci Rep.* 2017;7(1):1889. doi: [10.1038/s41598-017-01975-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-01975-y) PMID: 28507309; PMCID: PMC5432511
 25. Wykes T, Spaulding WD. Thinking about the future cognitive remediation therapy — what works and could we do better? *Schizophr Bull.* 2011;37 Suppl 2 (Suppl 2):S80–90. doi: [10.1093/schbul/sbr064](https://doi.org/10.1093/schbul/sbr064) PMID: 21860051; PMCID: PMC3160118
 26. Song C, Schwarzkopf DS, Rees G. Interocular induction of illusory size perception. *BMC Neurosci.* 2011;12(1):27. doi: [10.1186/1471-2202-12-27](https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-27)
 27. Kantrowitz JT, Butler PD, Schecter I, Silipo G, Javitt DC. Seeing the world dimly: The impact of early visual deficits on visual experience in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(6):1085–1094. doi: [10.1093/schbul/sbp100](https://doi.org/10.1093/schbul/sbp100)
 28. Desmarais JE, Beauclair L, Annable L, Bélanger MC, Kolivakis TT MH. Effects of discontinuing anticholinergic treatment on movement disorders, cognition and psychopathology in patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014;4(6):257–267. doi: [10.1177/2045125314553611](https://doi.org/10.1177/2045125314553611)
 29. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–276. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261)
 30. Uhlhaas PJ, Phillips WA, Schenkel LS, Silverstein SM. Theory of mind and perceptual context-processing in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry.* 2006;11(4):416–436. doi: [10.1080/1354680044000272](https://doi.org/10.1080/1354680044000272)
 31. Diržius E, Liutkevičius J, Žukauskaitė G, Leskauskas D. Müller-Lyer illusion manifestation peculiarities among people with schizophrenia and bipolar disorders: A pilot study. *Biol Psychiatry Psychopharmacol.* 2013;15(2):43–46.

Сведения об авторах

Валерия Юльевна Карпинская, доктор психологических наук, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5311-8438>
karpinskaya78@mail.ru

Марианна Анатольевна Тумова, Санкт-Петербургский государственный университет; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3418-8596>
marianna_tumova@mail.ru

Всеволод Александрович Ляховецкий, кандидат технических наук, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5948-0991>
v_la2002@mail.ru

Виктория Владимировна Становая, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>
vika06.95@mail.ru

Михаил Владимирович Иванов, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>
profmikhailivanov@gmail.com

Information about authors

Valeria Yu. Karpinskaia, Dr. of Sci. (Psychol.), St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5311-8438>

karpinskaya78@mail.ru

Marianna A. Tumova, St. Petersburg State University; Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3418-8596>

marianna_tumova@mail.ru

Vsevolod A. Lyakhovetsky, Candidate of Technical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5948-0991>

v_la2002@mail.ru

Victoria V. Stanovaya, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>

vika06.95@mail.ru

Mikhail V. Ivanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

profmikhailivanov@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 02.08.2022
Received 02.08.2022

Дата рецензии 18.09.2022
Revised 18.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

© Вихрева О.В. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-84-95>

Взаимодействия микроглии и олигодендроцитов в белом веществе префронтальной коры при приступообразно-прогредиентной шизофрении

Ольга Васильевна Вихрева, Валентина Ивановна Рахманова, Наталья Александровна Уранова
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Александровна Уранова, uranovan@mail.ru

Резюме

Обоснование: ранее авторами была найдена ультраструктурная патология олигодендроцитов, контактирующих с микроглией, в белом веществе префронтальной коры при приступообразно-прогредиентной шизофрении, предположительно связанная с активацией микроглии. **Цель исследования:** ультраструктурная морфометрия микроглии, контактирующей с олигодендроцитами, и анализ корреляционных связей между параметрами микроглии и исследованных ранее олигодендроцитов в контроле и при шизофрении. **Материал и методы:** на аутопсийном материале проведено электронно-микроскопическое морфометрическое исследование микроглии, контактирующей с олигодендроцитами в белом веществе префронтальной коры, в восьми случаях приступообразно-прогредиентной шизофрении и в 20 контрольных случаях без психической патологии. Групповые сравнения проводили с помощью ковариационного и корреляционного анализов. **Результаты:** найдены снижение объемной фракции (Vv) и количества митохондрий и повышение площади гетерохроматина, Vv, площади и количества вакуолей эндоплазматического ретикулума в микроглии при шизофрении по сравнению с контролем. В микроглии в группе шизофрении в отличие от контрольной группы площадь цитоплазмы коррелировала положительно с площадью и количеством вакуолей, а Vv и количество митохондрий коррелировали положительно с Vv и количеством вакуолей. Только в группе шизофрении найдены положительные корреляции между площадью липофусцина в олигодендроцитах и площадью микроглии, ядра, цитоплазмы и числом митохондрий в микроглии. Площадь вакуолей в олигодендроцитах положительно коррелировала с числом митохондрий в микроглии. В контрольной группе параметры митохондрий и липофусциновых гранул в микроглии коррелировали положительно с аналогичными параметрами в олигодендроцитах. **Заключение:** полученные результаты позволяют предположить, что выявленная в норме взаимосвязь энергетического и липидного метаболизма микроглии и олигодендроцитов нарушена при шизофрении. Дистрофические изменения олигодендроцитов при приступообразно-прогредиентной шизофрении могут быть связаны с влиянием активированной микроглии на липидный и белковый метаболизм.

Ключевые слова: микроглия, олигодендроциты, префронтальная кора, белое вещество, шизофрения

Для цитирования: Вихрева О.В., Рахманова В.И., Уранова Н.А. Взаимодействия микроглии и олигодендроцитов в белом веществе префронтальной коры при приступообразно-прогредиентной шизофрении. *Психиатрия*. 2022;20(4):84–95. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-84-95>

RESEARCH

UDC 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-84-95>

Microglia-Oligodendrocyte Interactions in White Matter of the Prefrontal Cortex in Attack-Like Schizophrenia

Olga V. Vikhreva, Valentina I. Rakhmanova, Natalya A. Uranova
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Natalya A. Uranova, uranovan@mail.ru

Summary

Background: the authors previously reported the ultrastructural pathology of oligodendrocytes in contacts with microglia in white matter of the prefrontal cortex in attack-like schizophrenia supposedly associated with microglial activation. **Aim of the study:** to perform morphometry of the ultrastructural parameters of microglia in contact with oligodendrocytes and to analyze correlations between the parameters of microglia and oligodendrocytes previously studied in the schizophrenia group as compared to the control group. **Material and methods:** a postmortem ultrastructural morphometric study of microglia in contact with oligodendrocytes in white matter of the prefrontal cortex was performed in 8 cases of attack-like schizophrenia and 20 healthy controls. Group comparisons were performed using ANCOVA and Pearson correlation analyses. **Results:** we found reduced volume fraction (Vv) and the number of mitochondria and increased Vv, area and number of vacuoles of endoplasmic reticulum and

area of heterochromatin in microglia in the schizophrenia group as compared to the control group. Area of microglial cytoplasm correlated positively with area and number of vacuoles in microglia, and Vv and the number of mitochondria in microglia correlated positively with Vv and the number of vacuoles in microglia in the schizophrenia but not in the control group. Positive correlations were found between area of lipofuscin granules in oligodendrocytes and areas of microglial cell, nucleus and cytoplasm and the number of mitochondria in microglia only in the schizophrenia group. Also, area of vacuoles in oligodendrocytes correlated positively with the number of mitochondria in microglia in the schizophrenia group. In contrast, in the control group but not in the schizophrenia group the parameters of mitochondria and lipofuscin granules correlated positively with the same parameters in oligodendrocytes. **Conclusion:** these data suggest that normal relationships between energy and lipid metabolism of microglia and oligodendrocytes are disturbed in schizophrenia. Dystrophic changes of oligodendrocytes in attack-like schizophrenia might be associated with the effects of microglial activation on lipid and protein metabolism.

Keywords: microglia, oligodendrocytes, prefrontal cortex, white matter, schizophrenia

For citation: Vikhreva O.V., Rakhmanova V.I., Uranova N.A. Microglia-Oligodendrocyte Interactions in White Matter of the Prefrontal Cortex in Attack-Like Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):84–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-84-95>

ВВЕДЕНИЕ

В нейровизуализационных и аутопсийных исследованиях приводятся многочисленные доказательства нарушений в белом веществе мозга при шизофрении, участвующих в патофизиологии этого заболевания, генезе позитивных, негативных симптомов и когнитивных расстройств, и связи этих нарушений с нейровоспалением [1, 2]. Поле 10 префронтальной коры (ПФК) является высшим интегративным центром когнитивных и эмоциональных процессов, принимающих участие в таких когнитивных функциях, как рабочая память, планирование поведения, принятие решений [3]. Функции ПФК обеспечиваются благодаря наличию многочисленных связей нейронов этой области мозга с различными корковыми и подкорковыми структурами мозга. В последние годы в литературе утвердилось представление о том, что дисфункция ПФК при шизофрении связана с нарушениями межнейронных синоптических связей, олигодендроцитов и миелиновых волокон в сером и белом веществе мозга с вовлечением механизмов нейровоспаления [4, 5]. Нейровизуализационные исследования показали прогрессирующее снижение объема белого вещества лобной доли при шизофрении [6]. Миелинизация ПФК совпадает с развитием специфических когнитивных функций, таких как чтение, развитие словарного запаса и принятие решений [7]. Функциональные МРТ-исследования показали, что нарушения целостности белого вещества мозга коррелируют с тяжестью и динамикой когнитивных нарушений, и они могут быть связаны с гипомиелинизацией [5]. На нарушения миелинизации при шизофрении прямо или косвенно указывают МРТ-исследования и аутопсийные иммуногистохимические исследования белков олигодендроцитов [8] и миелина — снижение экспрессии 2',3'-циклической нуклеотидной 3'-фосфодиэстеразы (CNP), основного белка миелина, миелин-ассоциированного гликопротеина (MAG), трансферрина и ErbB3 [9].

Олигодендроциты, миелинообразующие клетки в ЦНС, необходимы для распространения потенциалов действия вдоль аксонов и дополнительно служат для поддержки нейронов путем выработки нейротрофических факторов [10]. В предыдущих исследованиях

нами были показаны ультраструктурные нарушения олигодендроцитов [11–14] и миелиновых волокон [15, 16] в сером и белом веществе ПФК, связанные с нарушением целостности миелиновых оболочек и взаимоотношений олигодендроцитов, аксонов и миелиновых волокон. Приводятся доказательства дегенерации миелиновых волокон в белом веществе ПФК, коррелирующие с длительностью болезни [15]. Все эти изменения могут нарушать проведение импульсов по миелиновым волокнам и процесс передачи информации при шизофрении. Исследования с применением стереологических и иммуногистохимических методов показали дефицит олигодендроглии в белом веществе поля 10 (–12%) [17], поля 9 [18] ПФК при шизофрении и снижение их кластеризации в белом веществе поля 9 ПФК [18]. Однако другие авторы не нашли изменений численной плотности олигодендроцитов в белом веществе поля 9 ПФК [19] или даже обнаружили повышение численной плотности DISC1-иммунопозитивных олигодендроцитов в белом веществе лобно-теменной коры при шизофрении [20].

Причины изменений олигодендроцитов и миелиновых волокон при шизофрении остаются неизученными. Шизофрения связана с дисфункцией иммунной системы. Известно, что микроглия является резидентными иммунокомпетентными клетками мозга, участвующими в функциях врожденного и приобретенного иммунитета. В генетических, молекулярно-биологических и клинко-биологических исследованиях приводятся доказательства роли нейровоспаления в этиологии и патогенезе шизофрении [1, 2, 4]. В настоящее время одним из наиболее важных звеньев патогенеза шизофрении считается наличие хронического умеренного нейровоспаления, связанного с активацией микроглии параллельно с изменениями периферических иммунных маркеров [1, 21, 22]. Это представление основано на результатах исследования биомаркеров, таких как повышенный уровень провоспалительных цитокинов при первом эпизоде психоза и при хронической шизофрении [23, 24].

Нейровизуализационные исследования показали, что тяжесть психотических симптомов может быть связана с активацией микроглии [25–27], хотя в последнем исследовании с применением нового радиолиганда

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика исследованных случаев ($M \pm SD$)**Table 1.** Demographic and clinical data ($M \pm SD$)

Группы/Groups	Пол ^a /Gender ^a	Возраст ^b , годы/Age ^b , years	ПМИ ^c , ч/PMI ^c , hours	Длительность болезни, годы/Illness duration, years	Возраст больных к началу болезни/годы, Illness duration, years	ХПЭ, мг/CPZ, mg
Контроль/Control ($n = 20$)	11М. 9F	58,40 $\pm$ 12,7	6,00 $\pm$ 0,9			
Шизофрения/Schizophrenia	4М. 4F	51,00 $\pm$ 18,9	5,56 $\pm$ 0,7	26,88 $\pm$ 14,2	24,25 $\pm$ 7,9	459,00 $\pm$ 327,1

Примечание: ПМИ — постморальный интервал; ХПЭ — хлорпромазиновый эквивалент. Контроль/шизофрения: ^a χ^2 -тест ($p = 0,81$), ^b ANOVA ($p = 0,24$), ^c ANOVA ($p = 0,24$).

Note: PMI — postmortem interval; CPE — chlorpromazine equivalent. Control/schizophrenia: ^a χ^2 -test ($p = 0.81$), ^b ANOVA ($p = 0.24$), ^c ANOVA ($p = 0.24$).

[¹⁸F]-FEPPA не обнаружено признаков воспаления в белом веществе при шизофрении [28]. В то же время аутопсийные исследования обнаружили 9% повышение плотности микроглии в белом веществе поля 9 ПФК в 40% случаев шизофрении, коррелирующее положительно с экспрессией интерлейкина-1 β [29]. R. Guber и соавт. [30] обнаружили повышение численной плотности Iba1-иммунопозитивной микроглии в белом веществе, подлежащем к фронтальной коре, при этом не было изменений в белом веществе височной, цингулярной коры и в мозолистом теле при шизофрении по сравнению с контролем. В проведенном нами ранее ультраструктурном морфометрическом исследовании микроглии [31] было показано повышение численной плотности микроглии, связанное с возрастом, длительностью болезни, возрастом начала болезни и ускоренным старением микроглии в слое 5 ПФК при шизофрении по сравнению с контролем.

Реактивность микроглии может иметь отношение к различиям в клинических типах шизофрении. В предыдущих исследованиях авторы показали особенности реактивности микроглии в слое 5 поля 10 ПФК при разных типах течения шизофрении [32]. Ранее также были выявлены дистрофические изменения олигодендроцитов, контактирующих с микроглией, в белом веществе поля 10 при непрерывнотекущей и при приступообразно-прегрессиентной шизофрении [12, 13].

Целью настоящей работы было провести ультраструктурное морфометрическое исследование микроглии, контактирующей с олигодендроцитами в белом веществе ПФК, и проанализировать корреляционные связи между параметрами микроглии и оцененными ранее параметрами олигодендроцитов при приступообразно-прогрессиентной шизофрении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на коллекции структур аутопсийного мозга, имеющейся в лаборатории клинической нейроморфологии (зав. лабораторией доктор медицинских наук Н.А. Уранова) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор проф. Т.П. Ключник).

Диагностику шизофрении при жизни проводили по МКБ-10. Группа приступообразно-прогрессиентной шизофрении включала 8 случаев (F20.01 — 5 случаев,

F20.02 — 3 случая). В контрольную группу вошли 20 случаев без психической и неврологической патологии (тема № 0508-2019-0031). Перед взятием материала было получено разрешение родственников на аутопсию и исследование. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 724 от 18.01.2021) и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2013 г.

Ethic approval

The research protocol was approved by Local 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.

Характеристика групп шизофрении и контрольной дана в табл. 1.

Исследованные группы не отличались по полу, возрасту и постморальному интервалу (табл. 1). Причины смерти были сходными в обеих группах: инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, ишемическая болезнь сердца, острая сердечно-сосудистая недостаточность. Для учета возможного влияния нейролептической терапии на изученные показатели использовали хлорпромазиновый эквивалент.

Была исследована ткань белого вещества мозга, расположенного под префронтальной корой (поле 10 по Бродману) левого полушария. Подробное описание фиксации и обработки ткани для электронно-микроскопического исследования приведено в опубликованной ранее статье [16]. В каждом случае ультраструктурные срезы получали с двух случайно выбранных блоков ткани исследуемой структуры мозга. Ультратонкие срезы окрашивали водным раствором уранил-ацетата и раствором цитрата свинца и просматривали с помощью электронного микроскопа JEM-100B (Япония).

Морфометрическое исследование проводили на негативах, полученных при увеличении 3,300 $\times$. Микроглиальные клетки идентифицировали на основании их небольших размеров, овальной, округлой или палочковидной формы и темной осмиофильной цитоплазмы. Исследовали микроглиальные клетки, контактирующие с олигодендроцитами. Подсчитывали не менее 10 клеток в каждом случае. Во всех клетках определяли

площадь клетки, объемную фракцию (Vv) и количество митохондрий, вакуолей эндоплазматического ретикулума и липофусциновых гранул. Морфометрический метод описан подробно в опубликованной ранее статье [16].

Статистический анализ проводили с помощью пакета STATISTICA 7. Нормальность распределения оцениваемого параметра в группах тестировали по критерию Колмогорова–Смирнова. Корреляционный анализ Пирсона применяли для оценки возможных корреляций между параметрами микроглии и олигодендроцитов с использованием критерия групповых различий коэффициентов корреляций, основанного на преобразованиях Фишера, и для выявления возможного влияния возраста, постмортального интервала, нейролептической терапии, длительности болезни и возраста начала болезни. Влияние пола оценивали с помощью двухфакторного ковариационного анализа. Сравнение групп шизофрении и контрольной проводили с помощью ковариационного анализа с параметрами микроглии в качестве зависимых переменных, диагнозом в качестве межгруппового фактора и возрастом и постмортальным интервалом в качестве ковариат. Группы не различались по возрасту, полу и постмортальному интервалу ($p > 0,2$) (см. табл. 1). Значения $p < 0,05$ были приняты как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Электронно-микроскопическое исследование микроглии показало сохранность ультраструктуры микроглии, контактирующей с олигодендроцитами (см. рис. 1а), и их выраженные дистрофические нарушения при шизофрении (см. рис. 1б).

В контрольных случаях микроглия имела, как правило, небольшие размеры, часто палочковидную форму. Ядро микроглии содержало эухроматин и расположенный на периферии ядра гетерохроматин. Цитоплазма часто была небольших размеров и содержала митохондрии, небольшие вакуоли эндоплазматического ретикулума и в отдельных клетках липофусциновые гранулы (рис. 1а). В случаях шизофрении в микроглиальных клетках наблюдались как признаки активации — повышение размеров сомы клетки, вакуолизация цитоплазмы, так и признаки дистрофии — набухание клеток, их выраженная вакуолизация и повышение содержания гетерохроматина (см. рис. 1б). Что касается олигодендроцитов, то в отличие от контрольных случаев с сохранной ультраструктурой (рис. 1а) в случаях шизофрении во многих олигодендроцитах отмечено набухание цитоплазмы, повышенное содержание гетерохроматина в ядре, вакуолизация эндоплазматического ретикулума при обеднении цитоплазмы рибосомами и скоплении гранул липофусцина (рис. 1б). Ультраструктурных признаков деструкции (апоптоза и некроза) микроглии и олигодендроцитов не найдено.

Статистический анализ (ANOVA с ковариатами возраст и постмортальный интервал) показал значимое снижение объемной фракции (Vv) митохондрий (–64%): $F(1,24) = 5,63$, $p = 0,03$ и количества митохондрий (–68%): $F(1,24) = 6,83$, $p = 0,015$, достоверное повышение Vv и количества липофусциновых гранул и значимое повышение Vv вакуолей (+ 64%): $F(1,24) = 4,51$, $p = 0,04$ и количества вакуолей (+ 207%): $F(1,24) = 7,05$, $p = 0,014$, Vv гетерохроматина (+ 25%): $F(1,24) = 4,53$, $p = 0,04$ и площади гетерохроматина (+ 43%): $F(1,24) = 6,79$, $p = 0,016$ (см. рис. 2).

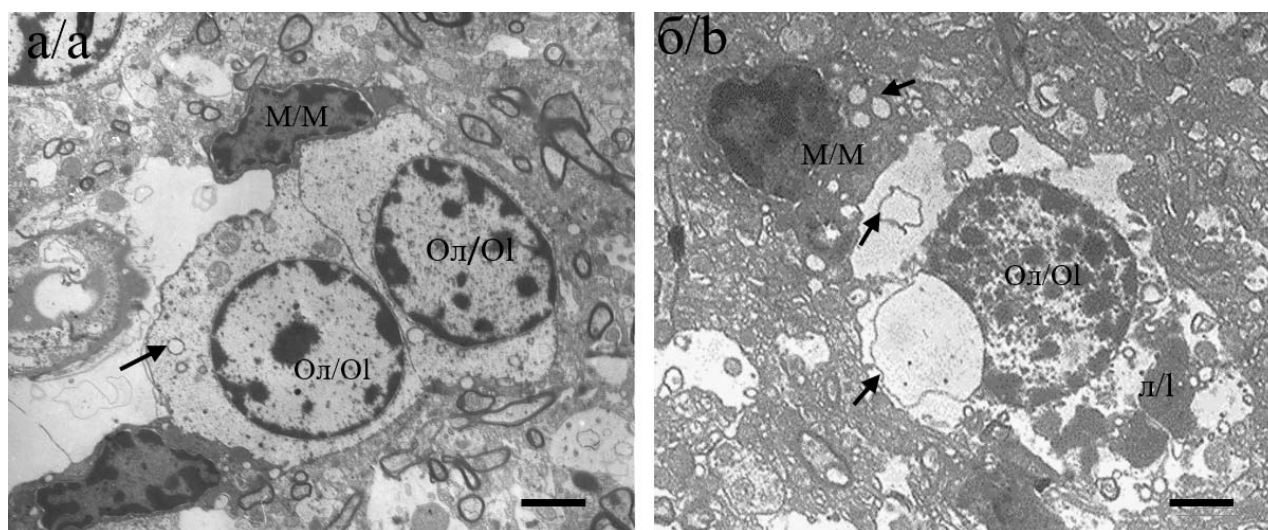


Рис. 1. Ультраструктура микроглии и олигодендроцитов, контактирующих друг с другом, в контроле (а) и при шизофрении (б):

М — микроглия; Ол — олигодендроцит; л — липофусцин; стрелки — вакуоли. Масштаб — 1 мкм

Fig. 1. The ultrastructure of microglia and oligodendrocytes in contacts with each other from the control (a) and the schizophrenia (b) brains:

М — microglia; Ol — oligodendrocyte; l — lipofuscin; arrows — vacuoles. Scale bar — 1 μm

Площадь микроглии была значимо повышена только в подгруппе молодых (< 50 лет) случаев шизофрении (+ 25%): $F(1,7) = 6,03$, $p = 0,4$ по сравнению с контрольной группой. Численная плотность микроглии не изменена при шизофрении по сравнению с контролем. Корреляционный анализ показал отсутствие корреляций исследованных параметров с возрастом, постмортальным интервалом и хлорпромазиновым эквивалентом ($p > 0,4$). Не найдено влияния пола на исследованные параметры ($p > 0,3$). Однако площадь, но не Vv гетерохроматина коррелировала отрицательно с возрастом начала болезни: $r = -0,71$, $p = 0,04$. Корреляционный анализ Пирсона также показал, что Vv и площадь вакуолей в микроглии положительно значимо коррелировали с площадью цитоплазмы микроглии, а также с Vv и количеством митохондрий в группе шизофрении, но не в контрольной группе (рис. 3).

Анализ корреляционных связей между параметрами микроглии и контактирующих с ней олигодендроцитов показал, что площадь липофуциновых гранул в олигодендроцитах при шизофрении, но не в контроле, положительно коррелировала с площадью микроглии,

площадью цитоплазмы микроглии и с площадью и количеством митохондрий в микроглии (табл. 2).

Средняя площадь вакуоли в олигодендроцитах также положительно коррелировала с количеством митохондрий в микроглии при шизофрении в отличие от контрольной группы (см. табл. 2). Показаны значимые межгрупповые различия коэффициентов корреляций в большинстве из этих корреляций (см. табл. 2). Кроме того, были найдены значимые положительные корреляции между Vv и количеством митохондрий в олигодендроцитах и теми же параметрами в микроглии, между Vv и количеством липофуциновых гранул в олигодендроцитах и аналогичными параметрами в микроглии, а также между количеством липофуциновых гранул в олигодендроцитах и Vv гетерохроматина в микроглии в контрольной группе, но не в группе шизофрении (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало ультраструктурные изменения микроглии, контактирующей с олигодендроцитами, и нарушенные

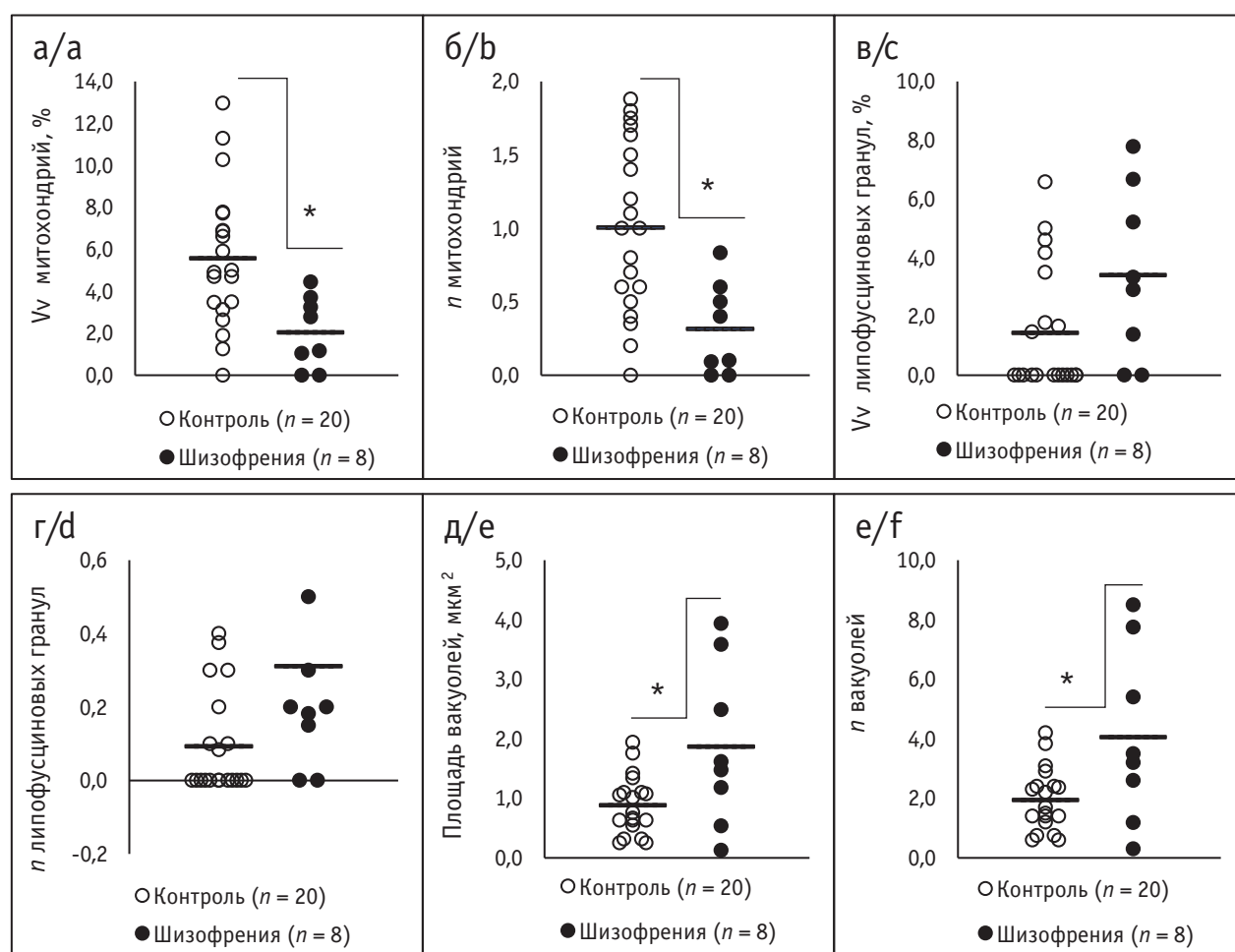


Рис. 2. Индивидуальные и средние значения объемной фракции и количества митохондрий (а, б), липофуциновых гранул (в, г), площади и числа вакуолей (д, е) в микроглии; n — число; * $p < 0,05$

Fig. 2. Individual and mean values for volume fraction and the number (n) of mitochondria (a, b), lipofuscin granules (c, d) and vacuoles (e, f) in microglia; * $p < 0.05$

взаимодействия микроглии с олигодендроцитами в белом веществе при приступообразно-прогредиентной шизофрении по сравнению с контролем без психической патологии. Были найдены признаки активации микроглии — вакуолизация цитоплазмы, повышение

объемной фракции и количества цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума и увеличение размеров клетки при шизофрении в молодом возрасте (до 50 лет) по сравнению с контролем без психической патологии. При приступообразно-прогредиентном

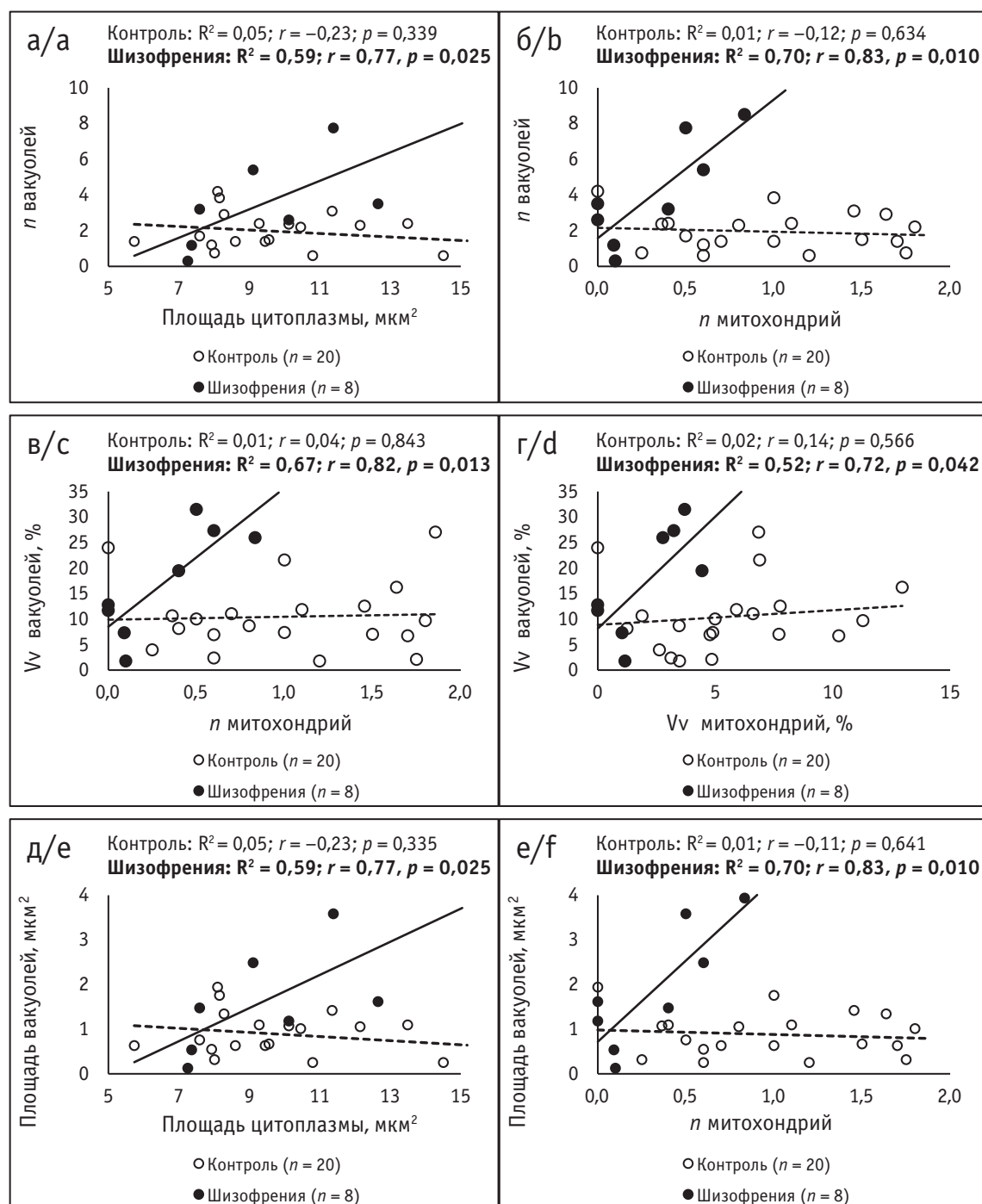


Рис. 3. Корреляции Пирсона между параметрами микроглии в контроле и при шизофрении: *а* — корреляции количества вакуолей с площадью цитоплазмы; *б* — количества вакуолей и митохондрий, *в* — объемной фракции вакуолей и количества митохондрий; *г* — объемных фракций вакуолей и митохондрий; *д* — площадей цитоплазмы и вакуолей; *е* — площади вакуолей и количества митохондрий

Fig. 3. Pearson correlations between the parameters of microglia in the control and schizophrenia groups: *a* — correlations between the number of vacuoles and area of cytoplasm; *b* — the number of vacuoles and mitochondria; *c* — volume fraction of vacuoles and the number of mitochondria; *d* — area of vacuoles and the number of mitochondria; *e* — areas of cytoplasm and vacuoles; *f* — area of vacuoles and the number of mitochondria

Таблица 2. Коэффициенты корреляций Пирсона между ультраструктурными параметрами микроглии и олигодендроцитов, контактирующих с микроглией, в контрольной группе, в группе шизофрении и межгрупповые различия**Table 2.** Pearson correlations between the ultrastructural parameters of microglia and oligodendrocytes in contact with microglia in the control and schizophrenia groups and group differences

	Контрольная группа/Control group	Группа шизофрении/Schizophrenia group	Межгрупповые t/Group differences
Площадь микроглии/Area of microglia			
Площадь липофусциновых гранул в олигодендроцитах/Area of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = 0,07, p = 0,84$	$r = 0,85, p = 0,01$	$t = 1,95, p = 0,07$
Площадь цитоплазмы микроглии/Area of cytoplasm			
Площадь липофусциновых гранул в олигодендроцитах/Area of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = -0,34, p = 0,28$	$r = 0,77, p = 0,04$	$t = 2,28, p = 0,04$
Площадь митохондрий/Area of mitochondria in microglia			
Площадь липофусциновых гранул в олигодендроцитах/Area of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = -0,01, p = 0,98$	$r = 0,98, p = 0,002$	$t = 3,12, p = 0,008$
Количество митохондрий в микроглии/The number of mitochondria in microglia			
Площадь вакуоли в олигодендроцитах/Area of vacuole in oligodendrocytes	$r = -0,40, p = 0,16$	$r = 0,82, p = 0,01$	$t = 2,96, p = 0,008$
Количество митохондрий в микроглии/The number of mitochondria in microglia			
Количество митохондрий в олигодендроцитах/The number of mitochondria in oligodendrocytes	$r = 0,46, p = 0,04$	$r = 0,02, p = 0,95$	$t = 0,93, p = 0,36$
Vv митохондрий в микроглии/Vv of mitochondria in microglia			
Vv митохондрий в олигодендроцитах/Vv of mitochondria in oligodendrocytes	$r = 0,76, p = 0,001$	$r = 0,33, p = 0,2$	$t = 1,28, p = 0,21$
Количество липофусциновых гранул в микроглии/Vv of lipofuscin granules in microglia			
Количество липофусциновых гранул в олигодендроцитах/The number of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = 0,54, p = 0,01$	$r = 0,38, p = 0,36$	$t = 0,44, p = 0,66$
Vv липофусциновых гранул в микроглии/Vv of lipofuscin granules in microglia			
Vv липофусциновых гранул в олигодендроцитах/Vv of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = 0,54, p = 0,01$	$r = 0,38, p = 0,39$	$t = 0,37, p = 0,71$
Vv гетерохроматина в микроглии/Vv of heterochromatin in microglia			
Количество липофусциновых гранул в олигодендроцитах/The number of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = 0,53, p = 0,02$	$r = 0,20, p = 0,63$	$t = 0,76, p = 0,45$

типе течения шизофрении эти изменения, однако, сочетались и со сниженной объемной фракцией и количеством митохондрий, и с повышением объемной фракции и площади гетерохроматина в ядре микроглии при шизофрении, что указывает на дистрофический характер таких изменений микроглии. Статистический корреляционный анализ показал, что полученные результаты не связаны с постмортальным интервалом, длительностью болезни и нейролептической терапией, оцениваемой по хлорпромазиновому эквиваленту, и могут быть проявлением болезненного процесса. Однако нельзя исключить влияния антипсихотических препаратов на ультраструктуру микроглии, поскольку известно, что типичные нейролептики могут нарушать структуру и функцию митохондрий [33, 34]. Снижение содержания митохондрий в микроглии при шизофрении может быть связано с действием антипсихотической терапии, поскольку в культурах C8–B4 микроглиальных клеток кветиапин вызывает дисрегуляцию митохондриальных биоэнергетических процессов и снижает дыхательную функцию митохондрий [35]. Кроме того, типичные и атипичные нейролептики способны

нарушать активацию микроглии и уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-6 и TNF- α [36]. Найденные в настоящем исследовании признаки активации микроглии в сочетании с ее дистрофией при приступообразно-прогредиентной шизофрении свидетельствуют о дисфункции микроглии и поддерживают существующие представления о дисрегуляции метаболизма микроглии при шизофрении [23].

Анализ корреляционных связей между параметрами микроглии позволил выявить особенность микроглиальной реактивности при приступообразно-прогредиентной шизофрении. Так, объемная фракция и количество вакуолей в микроглии (повышенные при шизофрении) достоверно положительно коррелировали с объемной фракцией и количеством митохондрий при шизофрении в отличие от контрольной группы, в которой эти корреляции отсутствовали. Эти данные показывают, что повышенная вакуолизация микроглии, т.е. повышение размеров и количества вакуолей, при приступообразно-прогредиентной шизофрении связана с активацией микроглиального митохондриального метаболизма, что позволяет рассматривать

вакуолизацию микроглии как признак ее активации. Результаты настоящего исследования согласуются с данными проведенного авторами ранее ультраструктурного морфометрического исследования микроглии в слое 5 префронтальной коры [32]. Это исследование показало повышение площади вакуолей в микроглии, площади сомы и ядра микроглии в подгруппе молодых больных по сравнению с подгруппой пожилых контрольных случаев, т.е. признаки активации микроглии при приступообразно-прогредиентной шизофрении по сравнению с контролем и с непрерывно текущей шизофренией. Эти результаты отражают повышенную реактивность и активацию микроглии, связанные, по-видимому, с обострением патологического процесса у молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией. Такое предположение согласуется с активацией врожденного и приобретенного иммунитета при эндогенных приступообразных психозах в острой стадии заболевания, связанной с клинической оценкой по шкале PANSS [37, 38] и повышением экспрессии Iba1в в ПФК при обострении шизофрении и при первом эпизоде болезни по сравнению с состоянием ремиссии [24]. В проведенной нами ранее работе [39] было показано, что в моноцитах у молодых пациентов с шизофренией в острой стадии обострения болезни до начала лечения повышена объемная фракция митохондрий и лизосом как признак активации моноцитов, достоверно повышена продукция интерлейкина-1 β и обнаружены положительные корреляции продукции интерлейкина-1 β с содержанием лизосом в моноцитах. Все эти данные подтверждают наше представление о том, что реактивность микроглии при приступообразно-прогредиентной шизофрении может быть связана с состоянием обострения болезни.

Исследование взаимоотношений параметров олигодендроцитов и микроглии показало наличие в группе шизофрении, в отличие от контрольной группы, мощных достоверных положительных корреляционных связей между показателем площади липофусциновых гранул в олигодендроцитах (повышенным при шизофрении) и площадью сомы, цитоплазмы микроглии и площадью митохондрий в микроглии. Также в группе шизофрении, но не в контрольной группе, были найдены мощные достоверные положительные корреляционные связи между средней площадью вакуоли в олигодендроцитах (достоверно повышенной при шизофрении) и количеством митохондрий в микроглии. При этом большинство коэффициентов корреляций в группе шизофрении значимо отличались от контрольной группы (см. табл. 2). Важно отметить, что в контрольной группе параметры митохондрий и липофусцина в микроглии коррелировали положительно и значимо с аналогичными параметрами в олигодендроцитах, и этих корреляций не было найдено в группе шизофрении (см. табл. 2). Отсутствие корреляций параметров митохондрий в олигодендроцитах с теми же параметрами митохондрий в микроглии в группе шизофрении может объяснить тот факт, что в олигодендроцитах нет достоверного

снижения объемной фракции и количества митохондрий при шизофрении, что также подчеркивает различия во взаимосвязи разных параметров, отражающих связи метаболизма микроглии и олигодендроцитов при шизофрении по сравнению с контролем. Таким образом, результаты корреляционного анализа показали способность микроглии влиять на энергетический и липидный метаболизм олигодендроцитов в норме и на нарушение взаимодействия микроглии и олигодендроцитов при шизофрении. Дистрофические изменения олигодендроцитов при приступообразно-прогредиентной шизофрении могут быть вызваны влиянием активированной микроглии на липидный и белковый метаболизм. Это предположение согласуется с результатами нейровизуализационных и экспериментальных исследований, которые показывают, что патология белого вещества при шизофрении связана с воспалением [1, 4], и кататония также может быть обусловлена воспалением в трактах белого вещества [40]. Полученные данные позволяют предположить, что дистрофические нарушения олигодендроцитов при шизофрении могут быть ассоциированы с активацией микроглии в фазе обострения болезни, поскольку исследованные параметры микроглии не коррелировали с длительностью болезни.

Механизмы измененной реактивности микроглии при шизофрении остаются малоизученными. К наиболее вероятным факторам, влияющим на реактивность микроглии при шизофрении, относят роль генетических факторов и пре- и постнатальных стресс-факторов [41], роль пренатальной гипоксии, инфекций и аутоиммунные механизмы [4, 42]. Ключевым механизмом измененной реактивности микроглии при шизофрении является «сенситизация», или “priming”, т.е. процесс, в котором начальный иммунный ответ на стресс-стимулы или инфекционные агенты повышает чувствительность к ответу на аналогичные последующие стимулы [23]. Обнаруженная в настоящем исследовании достоверная положительная корреляционная связь площади гетерохроматина в микроглии с возрастом начала шизофрении или на ранних стадиях болезни может быть предположительно объяснена длительной активацией микроглии, предшествующей началу шизофрении или на ранних стадиях болезни. С другой стороны, известно, что в ответ на оксидативный стресс олигодендроциты продуцируют иммунные медиаторы, модулирующие активность микроглиальных клеток [43]. Активированная микроглия может выделять провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β), глутамат, окись азота и пероксинитрин, токсичные для олигодендроцитов [44]. Эти данные позволяют предположить, что дистрофия олигодендроцитов, проявляющаяся как набухание, вакуолизация и снижение содержания полирибосом в цитоплазме олигодендроцитов при приступообразно-прогредиентной шизофрении может быть проявлением токсичности, связанной с микроглиальной активацией.

Микроглия участвует в развитии белого вещества, миелиногенезе и поддержании предшественников олигодендроцитов [45]. Предшественники олигодендроцитов локализованы в мозге в виде групп клеток, они способны к пролиферации и дифференцировке в зрелые олигодендроциты под контролирующим влиянием нейронной активности как во время развития, так и в зрелом мозге [46]. В этой связи интересно отметить, что в наших предыдущих работах [11, 14] в белом веществе ПФК при шизофрении были описаны группы олигодендроцитов, контактирующих с группами микроглиальных клеток с признаками активации, включая прямой контакт микроглии с ядром олигодендроцитов. Предшественники олигодендроцитов являются наиболее чувствительными и уязвимыми в ответ на воспаление, инфекцию, гипоксию, ишемию, повышенный уровень глутамата [4]. Активация микроглии в пренатальный период нарушает развитие белого вещества, поскольку она способна снижать пролиферацию предшественников олигодендроцитов [47]. Эти данные дают основание предположить, что снижение численной плотности олигодендроцитов в белом веществе ПФК [17] и отсутствие корреляции этого показателя с возрастом в группе шизофрении [48] может быть связано с токсическим влиянием микроглиальной активации на олигодендроциты и их предшественники при шизофрении. Повреждения олигодендроцитов показаны при воспалительных заболеваниях ЦНС, включая демиелинизирующий энцефаломиелит, рассеянный склероз и вирусные инфекции [4]. Все эти данные позволяют предположить повреждающий, токсический характер воздействия активированной микроглии на олигодендроциты в белом веществе при шизофрении.

Ранее [13] авторами было показано достоверное повышение объемной фракции и количества липофусцина в олигодендроцитах в белом веществе при приступообразно-прогредиентной шизофрении по сравнению с контролем. В проведенном исследовании площадь липофусцина в олигодендроцитах коррелировала положительно с площадью микроглии, ее цитоплазмы и митохондрий в группе шизофрении, но не в контрольной группе, что свидетельствует об участии активации микроглии в повышенном содержании липофусцина в олигодендроцитах при приступообразно-прогредиентной шизофрении. Поскольку аккумуляция липофусцина с возрастом является характерным признаком клеточного старения, эти результаты дают основание предположить, что активация микроглии при приступообразно-прогредиентной шизофрении может способствовать ускоренному старению олигодендроцитов. Такое предположение согласуется с гипотезой ускоренного старения мозга при шизофрении [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали дистрофические изменения в сочетании с признаками активации

в микроглии, контактирующей с олигодендроцитами, отражающие дисрегуляцию ее метаболизма. Нарушение взаимодействия микроглии с олигодендроцитами при шизофрении свидетельствует о неспособности микроглии поддерживать нормальную функцию олигодендроцитов. Дистрофические изменения олигодендроцитов в белом веществе префронтальной коры при приступообразно-прогредиентной шизофрении могут быть связаны с повреждающим, токсическим влиянием активированной микроглии на липидный и белковый метаболизм, что может приводить к их ускоренному старению. Эти изменения в белом веществе префронтальной коры при шизофрении, наряду с ультраструктурными повреждениями миелиновых волокон и нарушенными взаимоотношениями с аксонами, имеют критическую значимость для замедления скорости и для синхронности проведения импульсов по трактам, связывающими эту область коры с другими корковыми и подкорковыми структурами, могут нарушать информационные процессы и таким образом участвовать в генезе различных симптомов шизофрении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Najjar S, Pearlman DM. Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res.* 2015;161:102–112. doi: [10.1016/j.schres.2014.04.041](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.041)
2. Uranova N. The Neuropathology of White Matter in Schizophrenia. In: Williams M. (eds). *The Neuropathology of Schizophrenia*. Springer, Cham, 2021. doi: [10.1007/978-3-030-68308-5_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-68308-5_11)
3. Mansouri FA, Koechlin E, Rosa MGP, Buckley MJ. Managing competing goals — a key role for the frontopolar cortex. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(11):645–657. doi: [10.1038/nrn.2017.111](https://doi.org/10.1038/nrn.2017.111)
4. Chew LJ, Fusar-Poli P, Schmitz T. Oligodendroglial alterations and the role of microglia in white matter injury: relevance to schizophrenia. *Dev Neurosci.* 2013;35(2–3):102–129. doi: [10.1159/000346157](https://doi.org/10.1159/000346157) Epub 2013 Feb 27. PMID: 23446060; PMCID: PMC4531048
5. Maas DA, Vallès A, Martens GJM. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(7):e1171. doi: [10.1038/tp.2017.138](https://doi.org/10.1038/tp.2017.138)
6. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry.* 2011;70(1):88–96. doi: [10.1016/j.biopsych.2011.01.032](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.032)
7. Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci.* 2008;31(7):361–370. doi: [10.1016/j.tins.2008.04.001](https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.04.001)
8. Flynn SW, Lang DJ, Mackay AL, Goghari V, Vavassour IM, Whittall KP, Smith GN, Arango V, Mann JJ, Dwork AJ, Falkai P, Honer WG. Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with

- MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol Psychiatry*. 2003;8(9):811–820. doi: [10.1038/sj.mp.4001337](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001337)
9. Chew LJ, Fusar-Poli P, Schmitz T. Oligodendroglial alterations and the role of microglia in white matter injury: relevance to schizophrenia. *Dev Neurosci*. 2013;35(2–3):102–129. doi: [10.1159/000346157](https://doi.org/10.1159/000346157)
10. Du Y, Dreyfus CF. Oligodendrocytes as providers of growth factors. *J Neurosci Res*. 2002;68(6):647–654. doi: [10.1002/jnr.10245](https://doi.org/10.1002/jnr.10245)
11. Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD, Uranova NA. Ultrastructural alterations of oligodendrocytes in prefrontal white matter in schizophrenia: A post-mortem morphometric study. *Schizophr Res*. 2016;177(1–3):28–36. doi: [10.1016/j.schres.2016.04.023](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.023)
12. Уранова НА, Вихрева ОВ, Рахманова ВИ, Орловская ДД. Ультраструктурная патология олигодендроцитов в белом веществе при непрерывнотекущей параноидной шизофрении: роль микроглии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(9):76–81. doi: [10.17116/jnevro20171179176-81](https://doi.org/10.17116/jnevro20171179176-81)
Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes in the white matter in continuous paranoid schizophrenia: a role for microglia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(9):76–81. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171179176-81](https://doi.org/10.17116/jnevro20171179176-81)
13. Вихрева ОВ, Рахманова ВИ, Орловская ДД, Уранова НА. Ультраструктурная патология олигодендроцитов в белом веществе при приступообразно-прогредиентной шизофрении и роль микроглии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(5):69–74. doi: [10.17116/jnevro20181185169](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185169)
Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD, Uranova NA. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes in white matter in continuous attack-like schizophrenia and a role for microglia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(5):69–74. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20181185169](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185169)
14. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes adjacent to microglia in prefrontal white matter in schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2018;13;4(1):26. doi: [10.1038/s41537-018-0068-2](https://doi.org/10.1038/s41537-018-0068-2)
15. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural alterations of myelinated fibers and oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia: a postmortem morphometric study. *Schizophr Res Treatment*. 2011;2011:325789. doi: [10.1155/2011/325789](https://doi.org/10.1155/2011/325789)
16. Уранова НА, Коломеев НС, Вихрева ОВ, Зимина ИС, Рахманова ВИ, Орловская ДД. Ультраструктурные изменения миелиновых волокон в мозге при непрерывнотекущей и приступообразной параноидной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(2):104–109. doi: [10.17116/jnevro201711721104-109](https://doi.org/10.17116/jnevro201711721104-109)
Uranova NA, Kolomeets NS, Vikhreva OV, Zimina IS, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural changes of myelinated fibers in the brain in continuous and attack-like paranoid schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2):104–109. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201711721104-109](https://doi.org/10.17116/jnevro201711721104-109)
17. Востриков ВМ, Уранова НА, Рахманова ВИ, Орловская ДД. Сниженная плотность олигодендроцитов в префронтальной коре при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2004;104(1):47–51.
Vostrikov VM, Uranova NA, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Lowered oligodendroglial cell density in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;104(1):47–51. (In Russ.).
18. 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)
19. Hercher C, Chopra V, Beasley CL. Evidence for morphological alterations in prefrontal white matter glia in schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2014;39(6):376–385. doi: [10.1503/jpn.130277](https://doi.org/10.1503/jpn.130277)
20. Bernstein HG, Jauch E, Dobrowolny H, Mawrin C, Steiner J, Bogerts B. Increased density of DISC1-immunoreactive oligodendroglial cells in fronto-parietal white matter of patients with paranoid schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(6):495–504. doi: [10.1007/s00406-015-0640-y](https://doi.org/10.1007/s00406-015-0640-y)
21. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(3):257–265. doi: [10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x)
22. De Picker LJ, Morrens M, Chance SA, Boche D. Microglia and Brain Plasticity in Acute Psychosis and Schizophrenia Illness Course: A Meta-Review. *Front Psychiatry*. 2017;16(8):238. doi: [10.3389/fpsy.2017.00238](https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00238)
23. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973–982. doi: [10.1093/schbul/sby024](https://doi.org/10.1093/schbul/sby024)
24. De Picker LJ, Victoriano GM, Richards R, Gorvett AJ, Lyons S, Buckland GR, Tofani T, Norman JL, Chatelet DS, Nicoll JAR, Boche D. Immune environment of the brain in schizophrenia and during the psychotic episode: A human post-mortem study. *Brain Behav Immun*. 2021;97:319–327. doi: [10.1016/j.bbi.2021.07.017](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.017)
25. Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med*. 2009;50(11):1801–1807. doi: [10.2967/jnumed.109.066647](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.066647)

26. Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [¹¹C] DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(7):943–950. doi: [10.1017/S1461145710000313](https://doi.org/10.1017/S1461145710000313)
27. Laskaris LE, Di Biase MA, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E, Cropley VL, Pantelis C. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol.* 2016;173(4):666–680. doi: [10.1111/bph.13364](https://doi.org/10.1111/bph.13364)
28. Kenk M, Selvanathan T, Rao N, Suridjan I, Rusjan P, Remington G, Meyer JH, Wilson AA, Houle S, Mizrahi R. Imaging neuroinflammation in gray and white matter in schizophrenia: an in-vivo PET study with [¹⁸F]-FEPPA. *Schizophr Bull.* 2015;41(1):85–93. doi: [10.1093/schbul/sbu157](https://doi.org/10.1093/schbul/sbu157)
29. Fillman SG, Cloonan N, Catts VS, Miller LC, Wong J, McCrossin T, Cairns M, Weickert CS. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2013;18(2):206–214. doi: [10.1038/mp.2012.110](https://doi.org/10.1038/mp.2012.110)
30. Guber R, Ardalan M, Shiadeh SMJ, Duque L, Garamszegi SP, Ascona M, Barreda A, Sun X, Mallard C, Vontell RT. Microglia activation in postmortem brains with schizophrenia demonstrates distinct morphological changes between brain regions. *Brain Pathol.* 2022;32(1):e13003. doi: [10.1111/bpa.13003](https://doi.org/10.1111/bpa.13003)
31. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI. Abnormal microglial reactivity in gray matter of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2021;63:102752. doi: [10.1016/j.ajp.2021.102752](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102752)
32. Вихрева ОВ, Уранова НА. Реактивность микроглии в префронтальной коре при разных типах течения шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2021;121(12):77–83. doi: [10.17116/jnevro202112112177](https://doi.org/10.17116/jnevro202112112177)
Vikhreva OV, Uranova NA. Microglial reactivity in the prefrontal cortex in different types of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(12):77–83. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112112177](https://doi.org/10.17116/jnevro202112112177)
33. Chan ST, McCarthy MJ, Vawter MP. Psychiatric drugs impact mitochondrial function in brain and other tissues. *Schizophr. Res.* 2020;217:136–147. doi: [10.1016/j.schres.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.09.007)
34. Roberts RC. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: with a focus on postmortem studies. *Mitochondrion.* 2021;56:91–101. doi: [10.1016/j.mito.2020.11.009](https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.11.009)
35. Bortolaschi CC, Spolding B, Kidnapillai S, Richardson MF, Vasilijevic N, Martin SD, Gray LJ, McGee SL, Berk M, Walder K. Effects of psychoactive drugs on cellular bioenergetic pathways. *World J Biol Psychiatry.* 2021;22(2):79–93. doi: [10.1080/15622975.2020.1755450](https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1755450)
36. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horioka H, Seki Y, Kasai M, Utsumi H, Kanba S. Anti-Inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a ‘fire extinguisher’ in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem.* 2011;11(7):565–574. doi: [10.2174/138955711795906941](https://doi.org/10.2174/138955711795906941)
37. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Столяров СА, Шипилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014;114(2):37–41. Klyushnik TP, Zozulia SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stoliarov SA, Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(2):37–41. (In Russ.).
38. De Picker L, Fransen E, Coppens V, Timmers M, de Boer P, Oberacher H, Fuchs D, Verkerk R, Sabbe B, Morrens M. Immune and Neuroendocrine Trait and State Markers in Psychotic Illness: Decreased Kynurenines Marking Psychotic Exacerbations. *Front Immunol.* 2020;17;10:2971. doi: [10.3389/fimmu.2019.02971](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02971)
39. Uranova NA, Bonartsev PD, Androsova LV, Rakhmanova VI, Kaleda VG. Impaired monocyte activation in schizophrenia: ultrastructural abnormalities and increased IL-1 β production. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;267(5):417–426. doi: [10.1007/s00406-017-0782-1](https://doi.org/10.1007/s00406-017-0782-1)
40. Janova H, Arinrad S, Balmuth E, Mitjans M, Hertel J, Habes M, Bittner RA, Pan H, Goebbels S, Begemann M, Gerwig UC, Langner S, Werner HB, Kittel-Schneider S, Homuth G, Davatzikos C, Völzke H, West BL, Reif A, Grabe HJ, Boretius S, Ehrenreich H, Nave KA. Microglia ablation alleviates myelin-associated catatonic signs in mice. *J Clin Invest.* 2018;128(2):734–745. doi: [10.1172/JCI97032](https://doi.org/10.1172/JCI97032)
41. Comer AL, Carrier M, Tremblay M-È, Cruz-Martín A. The inflamed brain in schizophrenia: the convergence of genetic and environmental risk factors that lead to uncontrolled neuroinflammation. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:274. doi: [10.3389/fncel.2020.00274](https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00274)
42. Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol. Psychiatry* 2014;75:324–331. doi: [10.1016/j.biopsych.2013.09.037](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.037)
43. Peferoen L, Kipp M, van der Valk P, van Noort JM, Amor S. Oligodendrocyte microglia cross-talk in the central nervous system. *Immunology* 2014;141(3):302–313. doi: [10.1111/imm.12163](https://doi.org/10.1111/imm.12163)
44. Bitanirwe BK, Woo TU. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):878–893. doi: [10.1016/j.neubior-ev.2010.10.008](https://doi.org/10.1016/j.neubior-ev.2010.10.008)
45. Hagemeyer N, Hanft KM, Akriditou MA, Unger N, Park ES, Stanley ER, Staszewski O, Dimou L, Prinz M.

Microglia contribute to normal myelinogenesis and to oligodendrocyte progenitor maintenance during adulthood. *Acta Neuropathol.* 2017;134(3):441–458. doi: [10.1007/s00401-017-1747-1](https://doi.org/10.1007/s00401-017-1747-1)

46. 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)
47. Taylor DL, Pirianov G, Holland S, McGinnity CJ, Norman AL, Realì C, Diemel LT, Gveric D, Yeung D,

Mehmet H. Attenuation of proliferation in oligodendrocyte precursor cells by activated microglia. *J Neurosci Res.* 2010;88(8):1632–1644. doi: [10.1002/jnr.22335](https://doi.org/10.1002/jnr.22335)

48. Vostrikov V, Uranova N. Age-related increase in the number of oligodendrocytes is dysregulated in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res Treatment.* 2011;2011:174689. doi: [10.1155/2011/174689](https://doi.org/10.1155/2011/174689)
49. Kochunov P, Glahn DC, Rowland LM, Olvera RL, Winkler A, Yang YH, Sampath H, Carpenter WT, Duggirala R, Curran J, Blangero J, Hong LE. Testing the hypothesis of accelerated cerebral white matter aging in schizophrenia and major depression. *Biol Psychiatry.* 2013;73(5):482–491. doi: [10.1016/j.biopsych.2012.10.002](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.002)
50. Kirkpatrick B, Kennedy BK. Accelerated aging in schizophrenia and related disorders: future research. *Schizophr Res.* 2018;196:4–8. doi: [10.1016/j.schres.2017.06.034](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.034)

Сведения об авторах

Ольга Васильевна Вихрева, кандидат биологических наук, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6920-316X>
vihrevao@mail.ru

Валентина Ивановна Рахманова, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9484-8154>
val_ivan@list.ru

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

Information about the authors

Olga V. Vikhreva, Candidate of Biological Sciences, Laboratory of Clinical Neuropathology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6920-316X>
vihrevao@mail.ru

Valentina I. Rakhmanova, Laboratory of Clinical Neuropathology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9484-8154>
val_ivan@list.ru

Natalya A. Uranova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Clinical Neuropathology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4485-2785>
uranovan@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 20.05.2022
Received 20.05.2022

Дата рецензии 23.09.2022
Revised 23.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

© Зозуля С.А. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.12-008.46:616.8-009.17:616-002

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-96-106>

Клинико-иммунологические показатели в диагностике астенического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью

С.А. Зозуля¹, Б.А. Волель^{1,2}, А.В. Фомичёва², Д.А. Андреев², И.Н. Отман¹, Т.П. Ключник¹¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

Резюме

Обоснование: значимость астенического синдрома как одного из наиболее тягостных симптомов, влияющих на клинический исход хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также недостаточное понимание патофизиологических аспектов астении определяют необходимость изучения клинико-биологических особенностей этого синдрома при кардиопатологии. **Цель:** определение ряда воспалительных и аутоиммунных показателей крови у пациентов с ХСН, ассоциированной с астеническими расстройствами, в сравнении с гипертонической болезнью, во взаимосвязи с клиническими и половозрастными характеристиками больных. **Пациенты и методы:** обследованы 62 пациента с ХСН (основная группа; $64,4 \pm 9,7$ года) и 50 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) (группа сравнения; $55 \pm 9,7$ года). Соматическое обследование включало консультацию кардиолога. Психометрическая оценка проведена с использованием шкалы MFI-20 и опросника MLHFQ. В крови пациентов определяли активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ), концентрацию СРБ, IL-6 и уровень антител к S-100B и основному белку миелина. **Результаты:** группа пациентов с ХСН характеризовалась более выраженными проявлениями всех дименсий астенических расстройств по сравнению с группой с ГБ. Ухудшение качества жизни пациентов с ХСН сопровождалось утяжелением астенической симптоматики по всем субшкалам шкалы MFI-20. У пациентов с ХСН и ГБ выявлены разнонаправленные изменения лейкоцитарно-ингибиторного индекса, а также значимые количественные различия других иммунных показателей по сравнению с нормативными значениями. ХСН, ассоциированная с астенией, характеризуется снижением активности протеолитической системы крови (снижение ЛИИ), выраженным повышением концентрации IL-6, СРБ и уровня антител к S-100B в крови пациентов по сравнению с группой сравнения. Отрицательные корреляции между активностью ЛЭ и рядом дименсий шкалы MFI-20, а также положительные связи между выраженностью общей астении, возрастом пациентов и концентрацией IL-6 и СРБ свидетельствуют о вовлеченности воспаления в патофизиологию астенических расстройств при обсуждаемой кардиопатологии. **Заключение:** низкая активность протеолитической системы крови и высокий уровень воспаления являются неблагоприятными факторами в плане развития астении при хронической сердечной недостаточности. Качественные и количественные особенности спектров иммунологических показателей у пациентов с ХСН взаимосвязаны с клиническими и половозрастными характеристиками и отражают тяжесть как кардиологических изменений, так и астенической симптоматики.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, астенические расстройства, гипертоническая болезнь, воспаление

Для цитирования: Зозуля С.А., Волель Б.А., Фомичёва А.В., Андреев Д.А., Отман И.Н., Ключник Т.П. Клинико-иммунологические показатели в диагностике астенического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Психиатрия*. 2022;20(4):96–106. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-96-106>

RESEARCH

UDC 616.12-008.46:616.8-009.17:616-002

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-96-106>

Clinical and Immunological Parameters in the Diagnostics of Asthenic Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure

Svetlana A. Zozulya¹, Beatrice A. Volel^{1,2}, Anastasia V. Fomicheva², Denis A. Andreev², Irina N. Otman¹, Tatyana P. Klyushnik¹¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia²First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

Summary

Background: the significance of the asthenic syndrome as one of the most distressing symptoms affecting the clinical outcome of chronic heart failure (CHF), and insufficient understanding of the pathophysiological aspects of asthenia determines

the need to study the clinical and biological features of this syndrome in cardiac pathology. **Objective:** to determine of a number of inflammatory and autoimmune blood parameters in patients with CHF associated with asthenic disorders in comparison with hypertensive disease in relation to clinical and gender-age characteristics of patients. **Patients and methods:** 62 patients with CHF (study group; 64.4 ± 9.7 years) and 50 patients with hypertensive disease (HD) (comparison group; 55 ± 9.7 years) were examined. Somatic examination included consultation with a cardiologist. Psychometric assessment was performed using the MFI-20 scale and the MLHFQ questionnaire. In patients' blood, leukocyte elastase (LE) activity, α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI), leukocyte inhibitory index (LII), concentration of CRP, IL-6, and levels of antibodies to S-100B and myelin basic protein were determined. **Results:** patients with CHF characterized by more pronounced manifestations of all dimensional asthenic disorders compared to patients with HD. The deterioration of CHF patients' quality of life was accompanied by the aggravation of asthenic symptoms on all subscales of the MFI-20 scale. In patients with CHF and HD, multidirectional changes in the leukocyte inhibitory index and significant quantitative differences in other immune parameters compared with the normative values were detected. CHF associated with asthenia was characterized by decreased activity of the blood proteolytic system (decrease in LII), a significant increase in the concentration of IL-6, CRP and antibodies to S-100B in the blood of patients compared to comparison group. Negative correlations between LE activity and several dimensions of the MFI-20 scale, and positive correlations between the severity of general asthenia, patient age, and IL-6 and CRP concentrations indicate the involvement of inflammation in the pathophysiology of asthenic disorders in the cardiac pathology discussed. **Conclusion:** low activity of blood proteolytic system and high level of inflammation are unfavorable factors in the development of asthenia in chronic heart failure. Qualitative and quantitative features of the spectrum of immunological parameters in patients with CHF are correlated with clinical and gender-age characteristics and reflect the severity of both cardiological changes and asthenic symptoms.

Keywords: chronic heart failure, asthenic disorders, hypertensive disease, inflammation

For citation: Zozulya S.A., Volel B.A., Fomicheva A.V., Andreev D.A., Otman I.N., Klyushnik T.P. Clinical and Immunological Parameters in the Diagnostics of Asthenic Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):96–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-96-106>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается глобальной проблемой во всем мире, что определяется высокой распространенностью (1–2% населения в целом и 10% — среди лиц старше 70 лет), инвалидизацией и смертностью [1]. ХСН возникает как осложнение большинства сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется гетерогенным набором клинических проявлений, среди которых особую актуальность имеет один из наиболее субъективно тягостных симптомов — астения [2]. Астенические расстройства верифицируются в 10–20% случаев при первично диагностированной ХСН [1], а по мере ее прогрессирования встречаются у подавляющего большинства пациентов — в 50–96% случаев [3]. Астенический синдром негативно влияет на клинический исход ХСН, о чем свидетельствует корреляция астении с высоким уровнем повторных госпитализаций и смертностью [4]. Таким образом, астенические расстройства представляют собой диагностически значимый симптом, прогрессирование которого может свидетельствовать об утяжелении кардиологического состояния больного и декомпенсации ХСН.

Несмотря на прогностическую важность астении при ХСН, остаются недостаточно изученными и противоречивыми социально-демографические детерминанты астенического синдрома. Так, согласно данным некоторых исследователей, астения ассоциирована с рядом демографических (женский пол, низкий уровень образования, безработный статус) [5], кардиологических (одышка, функциональный класс ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, фракция выброса левого желудочка) [1], а также психологических (депрессия, личностные особенности) показателей [6]. Однако в других работах

наличие подобных взаимосвязей не подтверждается [3, 7].

Особенно актуальным вопросом остается изучение патофизиологических механизмов астенических расстройств при обсуждаемой кардиологической патологии. Накопленные к настоящему времени результаты исследований, изучающих астению при соматических и психических расстройствах, свидетельствуют о вовлеченности иммунной системы в развитие этого синдрома [8]. В качестве наиболее часто обсуждаемых периферических маркеров воспаления, ассоциированных с формированием реакции патологической усталости, рассматриваются цитокины — ФНО- α , ИФ- α , IL-1, IL-2, растворимый рецептор IL-2, IL-6 [9]. В крови пациентов с астеническими расстройствами выявляют также повышенные уровни и других воспалительных факторов, в частности хемокинов, острофазных белков, маркеров активации клеточного иммунитета и др. [10, 11].

Известно также, что воспаление является важным патогенетическим звеном развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности и повреждения миокарда [12, 13]. Вероятно, «физиологическое» воспаление, ассоциированное с основным патологическим процессом в сердечно-сосудистой системе, может привести к развитию патологического хронического воспаления и формированию астенического синдрома.

В настоящей работе в качестве рабочей гипотезы было выдвинуто предположение, что астенические проявления при ХСН могут определяться теми или иными качественными и/или количественными особенностями иммунного воспаления, развивающегося на фоне «физиологического» воспаления и связанного с основным патологическим процессом в сердечно-сосудистой системе.

Цель настоящей работы заключалась в определении ряда воспалительных и аутоиммунных показателей в крови пациентов с ХСН, ассоциированной с астеническими расстройствами, в сравнении с таковыми при гипертонической болезни (ГБ), во взаимосвязи с клиническими и половозрастными характеристиками пациентов. Основанием для включения в исследование этой группы послужило представление о непрерывном континууме сердечно-сосудистой патологии в векторе от ГБ до ХСН, в котором артериальная гипертензия рассматривается в качестве одной из наиболее частых причин развития ХСН [14, 15]. Кроме того, имеются данные, что ГБ может быть одним из предикторов развития астении при ХСН [16].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе кафедры психиатрии и психосоматики и кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в Университетской клинической больнице № 1 и в ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ» совместно с лабораторией нейрориммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

В исследование были включены 62 пациента (34 мужчины, 28 женщин; средний возраст $64,4 \pm 9,7$ года) с ХСН, диагностированной в соответствии с общепринятыми критериями [14]. В изучаемой когорте преобладали (80,6%) больные с III функциональным классом (ФК) по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (51,6%). Наиболее часто встречающейся коморбидной кардиальной патологией были ГБ (85,5%) и нарушения ритма сердца (74,2%), несколько реже диагностировался постинфарктный кардиосклероз (50,0%).

Группу сравнения составили 50 пациентов с верифицированной ГБ на начальных стадиях заболевания (9 мужчин, 41 женщина; средний возраст $55 \pm 9,7$ года). Межгрупповые различия по полу и возрасту были статистически значимы ($\chi^2 = 15,9$, $p < 0,001$).

Общая длительность заболевания составила у пациентов с ХСН 8 (6–12) лет, у больных с ГБ — 6,5 (3–11) года. Межгрупповых различий по данному показателю не выявлено ($p = 0,136$).

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте от 30 до 85 лет; верифицированный диагноз ХСН II–IV функционального класса по НУНА и сердечно-сосудистых заболеваний, на фоне которых она сформировалась, ГБ I–III степени, неосложненная ХСН.

Критерии не включения: состояния тяжелой соматической декомпенсации, не позволяющие провести полноценное психопатологическое обследование; шизофрения (F20); аффективные расстройства (F30–39); органические психические расстройства (F0);

психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F01); обострение воспалительных и инфекционных заболеваний в течение двух месяцев до начала обследования.

Соматическое обследование включало консультацию кардиолога, рутинные методы, предусмотренные стандартом оказания стационарной помощи. Все пациенты получали базисную патогенетическую и симптоматическую терапию.

Психопатологическое обследование проводилось врачом-психиатром с целью верификации клинических особенностей астенических расстройств.

Помимо психопатологического метода для оценки состояния больных использовался психопатологический с применением опросников:

- Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20 — позволяет оценить пять измерений астенического расстройства: общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения. Сумма баллов больше 12 хотя бы по одной из субшкал может считаться основанием для верификации астенического синдрома [17];
- the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ — определяет субъективную оценку влияния симптомов ХСН на качество жизни. Суммарный балл больше 25 свидетельствует о снижении качества жизни.

При иммунологическом обследовании в крови пациентов определяли ряд воспалительных маркеров — активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), концентрацию интерлейкина-6 (IL-6) и С-реактивного белка (СРБ), а также уровень аутоантител к нейроантигенам S-100B и основному белку миелина (ОБМ) и S-100B. Оценивали также соотношение активности ЛЭ и α_1 -ПИ — лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ).

ЛЭ — сериновая протеаза, поступающая в кровь при дегрануляции нейтрофилов — основных эффекторных клеток воспаления [18]. α_1 -ПИ — острофазный белок, синтезируемый печенью и обладающий способностью к образованию устойчивого комплекса с ЛЭ. В составе этого комплекса ЛЭ теряет активность, что защищает организм от деструктивного действия избыточного протеолиза [19]. ЛЭ и α_1 -ПИ являются важнейшими компонентами протеолитической системы крови. Соотношение активности ЛЭ и α_1 -ПИ (лейкоцитарно-ингибиторный индекс, ЛИИ) характеризует активность протеолитической системы крови, которая повышается при воспалении, что способствует проникновению иммунных клеток в очаг воспаления для удаления повреждающего агента, продуктов деструкции тканей и восстановлению нарушенного гомеостаза. Разрешение воспаления ассоциировано со снижением ЛИИ вследствие снижения активности как ЛЭ, так и α_1 -ПИ. Вместе с тем длительная активация протеолитической системы может выступать в качестве составляющей

хронического воспаления и воспалительно-деструктивных изменений в органах-мишенях [20].

IL-6 — цитокин, регулирующий развитие острого и хронического воспаления и синтезируемый не только иммунными, но и клетками других типов, в том числе кардиомиоцитами [21]. СРБ — белок острой фазы воспаления, синтез которого в печени происходит под влиянием цитокинов, в первую очередь IL-6. По данным литературы, СРБ является одним из наиболее высокочувствительных индикаторов воспаления и тканевого повреждения, основная функция которого связана с его способностью взаимодействовать с различными лигандами с образованием белково-лигандных комплексов. Повышение уровня этих комплексов приводит к ингибированию активности протеаз, нейтрализации токсичных молекул и увеличению общего пула антиоксидантов [22].

В качестве аутоиммунных маркеров определяли уровень аутоантител (АТ) к белкам S-100B и ОБМ, повышение которых отражает более тяжелые проявления заболевания [23].

Активность ЛЭ и α_1 -ПИ, а также уровень антител к нейроантигенам в плазме крови определяли в соответствии с методами, подробно описанными ранее. Концентрацию IL-6 и СРБ в сыворотке крови оценивали с помощью коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). В качестве «нормативных» значений использовали соответствующие иммунные показатели, полученные при обследовании пациентов различных возрастных групп без психической и соматической патологии [24, 25].

Этические аспекты

Исследование проведено с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 33–20 от 25.11.2020). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethic approval

This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Centre (Protocol # 33–20 from 25.11.2020). All examined patients signed the informed consent to take part in a study.

Статистический анализ выполнен с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 26 и Statistica-10. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения обработка результатов осуществлялась с использованием параметрических методов и вычислением среднего арифметического и среднего квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Количественные признаки, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1-Q3]$).

Сравнение двух независимых групп при нормальном распределении проводили с помощью t-критерия Стьюдента (t), при ненормальном распределении — критерия Манна–Уитни (U). Для сравнения более двух независимых групп использовали тест Краскела–Уоллиса с поправкой на множественность сравнений. Связь показателей оценивали с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Сравнение групп по номинальным признакам проводили в таблицах сопряженности (критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера). Классификация объектов по характеризующим признакам осуществлялась с помощью кластерного анализа (методы иерархической кластеризации и k-средних). Сравнение кластеров производили методом дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты психометрической оценки пациентов с ХСН и ГБ по шкале астении MFI-20. Приведенные данные свидетельствуют, что пациенты с ХСН отличались более выраженными проявлениями всех дименсий астенических расстройств, а также большей тяжестью астении в целом по сравнению с больными ГБ ($p < 0,01$). Пациентам с ХСН были присущи разнообразные астенические проявления (100% наблюдений по результатам суммарного балла MFI-20) с преимущественным проявлением общей и физической астении, а также снижением активности (75,8, 72,6 и 72,6% соответственно).

При оценке взаимосвязей половозрастных характеристик с астенией обнаружено, что выраженность общей астении у всех обследованных значимо коррелировала с возрастом пациентов ($r = 0,3$, $p = 0,018$).

Анализ психосоматических соотношений у пациентов с ХСН показал, что общая астения ассоциировалась со сниженной ФВ ЛЖ ($\chi^2 = 10,5$, $p = 0,005$). Пациенты со значением ФВ, находящимся в промежуточной зоне (45 (41–48) баллов), характеризовались большей выраженностью психической астении (11,5 (9–19) баллов) по сравнению с больными с сохраненной (8 (4–12,5) баллов) и сниженной ФВ (8 (5–11) баллов) (межгрупповые различия $p = 0,041$, внутригрупповые различия на уровне тенденции $p = 0,072$ и $p = 0,069$). Большая выраженность симптомов физической астении выявлена у пациентов с III ФК ХСН по NYHA по сравнению со II ФК (15 (12–17) и 13 (11–15) баллов соответственно, $p = 0,022$). Преобладающую часть таких пациентов (29 человек, 58%) составили больные со сниженной ФВ (38 (30–49) баллов) ($\chi^2 = 13,9$, $p = 0,008$).

При анализе качества жизни 54 пациентов с ХСН (87,1%) сообщили об умеренном и выраженном ограничении привычной деятельности, а средний суммарный балл по Миннесотскому опроснику качества жизни больных составил 43 (34–56) (норма 0–25). Снижение качества жизни у больных исследуемой когорты статически значимо коррелировало со всеми

Таблица 1. Психометрические показатели шкалы оценки астении MFI-20 у пациентов с ХСН и ГБ (Ме [Q1–Q3])
Table 1. Psychometric indicators of the MFI-20 scale in patients with CHF and HD (Me [Q1–Q3])

Группы/Groups MFI-20	Пациенты с ХСН/CHF patients (n = 62)	Пациенты с ГБ/HD patients (n = 50)	p
Общая астения/General Fatigue	15 (12–17)	9 (8–10)	< 0,001
Пониженная активность/Reduced Activity	9 (5–13)	7 (4–9)	< 0,001
Снижение мотивации/Reduced Motivation	10 (8–14)	6 (5–7)	< 0,001
Физическая астения/Physical Fatigue	14 (11–17)	6 (5–8)	< 0,001
Психическая астения/Mental Fatigue	9 (5–13)	7 (4–9)	0,003
Суммарный балл/Total score	62 (53–70)	35 (27–44)	< 0,001

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

Note: $p < 0.05$ — statistically significant differences

Таблица 2. Иммунологические показатели плазмы крови у пациентов с ХСН и ГБ (Ме [Q1–Q3])
Table 2. Immunological parameters of blood plasma in patients with CHF and HD (Me [Q1–Q3])

Иммунологические показатели/ Immunological indicators	ХСН/CHF (n = 62)	ГБ/HD (n = 50)	Нормативные значения/Reference values		p
			контроль к группе с ХСН/control to CHF group (n = 45)	контроль к группе с ГБ/control to HD group (n = 26)	
Активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/ LE activity, nmol/min × ml	196,2* (179,3–226,8)	257,0** (203,0–270,0)	213,8 (196,6–224,6)	200,0 (177,0–207,0)	< 0,001
Активность α_1 -ПИ, ИЕ/мл/ α_1 -PI activity, IU/ml	48,6** (41,6–51,5)	47,8** (42,5–52,7)	37,8 (34,3–41,1)	31,4 (28,5–35,7)	0,621
ЛИИ/LII	4,2** (3,6–5,0)	5,4* (4,8–6,5)	5,6 (5,1–6,3)	6,1 (5,5–6,7)	< 0,001
IL-6, пг/мл/IL-6, pg/ml	12,7** (4,6–18,7)	1,7 (1,3–2,6)	4,1 (3,1–4,7)	2,1 (1,9–2,2)	< 0,001
СРБ, мг/л/CRP, mg/l	24,3** (19,0–28,5)	9,8* (7,1–14,6)	7,5 (4,8–11,7)	3,6 (2,8–5,3)	< 0,001
АТ к S-100B, е.о.п./AB to S-100B, OD	0,72* (0,63–0,82)	0,8 (0,65–0,94)	0,63 (0,56–0,73)	0,72 (0,63–0,82)	0,181
АТ к ОБМ, е.о.п./AB to MBP, OD	0,67 (0,61–0,77)	0,66 (0,61–0,73)	0,73 (0,65–0,80)	0,74 (0,65–0,80)	0,641

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ — статистически значимые различия с нормативными значениями

Note: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.001$ — statistically significant differences with reference values

дименсиями астенического синдрома (общий балл по опроснику — $p = 0,542$; $p < 0,001$; общая астения — $p = 0,379$; $p = 0,002$; пониженная активность — $p = 0,548$; $p < 0,001$; снижение мотивации — $p = 0,316$; $p = 0,012$; психическая астения — $p = 0,406$; $p = 0,001$; физическая астения — $p = 0,29$; $p = 0,022$).

Выраженное ухудшение качества жизни пациентов (60 (56–65) баллов) ассоциировалось с клиническими проявлениями общей ($\chi^2 = 11,3$, $p = 0,004$) и психической астении ($\chi^2 = 16,4$, $p < 0,001$), а также со снижением активности ($\chi^2 = 11,5$, $p = 0,003$) и мотивации ($\chi^2 = 8,3$, $p = 0,016$). Данная категория пациентов отличалась статистически значимо большей выраженностью астенической симптоматики по всем субшкалам по сравнению с пациентами с более высоким уровнем качества жизни ($p < 0,05$).

Результаты иммунологического обследования пациентов с ХСН и ГБ приведены в табл. 2. В связи с тем что обследованные группы пациентов значительно различались по возрасту ($p < 0,001$), результаты в каждой группе сопоставляли с соответствующими

нормативными значениями, полученными нами ранее [24, 25].

Как видно из табл. 2, выраженное повышение активности ЛЭ по сравнению с нормативными значениями выявлено лишь в группе пациентов с ГБ ($p < 0,001$). У больных с ХСН, напротив, активность протеазы была ниже как по сравнению с соответствующими нормативными показателями ($p < 0,05$), так и с показателями у пациентов с ГБ ($p < 0,001$).

В обеих группах было также выявлено статистически значимое повышение активности α_1 -ПИ и концентрации СРБ по сравнению с нормативными значениями ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Концентрация СРБ у пациентов с ХСН была выше, чем в группе с ГБ ($p < 0,001$), межгрупповых различий по активности α_1 -ПИ не наблюдалось ($p > 0,05$).

Обследованные группы характеризовались разнонаправленными изменениями ЛИИ относительно нормативных значений ($p < 0,001$, $p < 0,05$ соответственно). Необходимо отметить, что снижение ЛИИ в группе пациентов с ХСН определяется низкими значениями

Таблица 3. Характеристики кластеров по иммунологическим показателям (метод k-средних)**Table 3.** Characteristics of clusters by immunological parameters (k-means clustering)

	ЛЭ/LE	α_1 -ПИ/ α_1 -PI	ЛИИ/ЛИ	IL-6	СРБ/CRP	АТ к S-100B/ AB to S-100B	АТ к ОБМ/ AB to MBP
Кластер 1/Cluster 1 (n = 57)							
Среднее/Average	252,6	46,8	5,79	3,6	7,1	0,76	0,69
Стандартное отклонение/ Standard deviation	20,4	8,8	1,2	1,3	3,9	0,18	0,14
Дисперсия выборки/ Sample variance	414,9	78,2	1,44	1,7	15,0	0,03	0,019
Кластер 2/Cluster 2 (n = 55)							
Среднее/Average	186,0	47,3	4,07	11,8	22,6	0,77	0,72
Стандартное отклонение/ Standard deviation	20,0	8,4	0,86	8,7	8,0	0,15	0,14
Дисперсия выборки/ Sample variance	402,3	70,5	0,79	100,4	64,7	0,025	0,02
p	< 0,001	0,75	< 0,001	0,08	0,027	0,82	0,26

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

Note: $p < 0.05$ — statistically significant differences

активности ЛЭ, в то время как активность α_1 -ПИ остается высокой, что свидетельствует о текущем воспалительном процессе, а не о его разрешении. С этим положением согласуется также повышение уровня других маркеров воспаления — СРБ и IL-6.

Выявляемая низкая активность ЛЭ у пациентов с ХСН, предположительно, может быть связана с функциональной истощенностью нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса. Нельзя также исключить возможный выход этих клеток за пределы сосудистого русла в органы-мишени, в качестве которых в данном исследовании могут рассматриваться сердце и мозг.

Определение аутоиммунных маркеров в крови пациентов показало значимое повышение уровня АТ к белку S-100B у пациентов с ХСН ($p < 0,01$). В группе с ГБ выявлена лишь тенденция к повышению АТ к S-100B ($p = 0,088$). Среди пациентов с ХСН более высокий уровень АТ к обоим нейроантигенам был характерен для пациентов, находящихся на IIA стадии заболевания (0,75 [0,68–0,89] и 0,71 [0,65–0,81] е.о.п.) по сравнению со IIB стадией (0,68 [0,62–0,77] и 0,64 [0,6–0,74] е.о.п. ($p = 0,041$ для S-100B и $p = 0,024$ для ОБМ).

В общей группе выявлены обратные корреляции между активностью ЛЭ и рядом дименсий шкалы астении MFI-20: общей астенией ($\rho = -0,42$; $p < 0,001$), снижением активности ($\rho = -0,401$; $p = 0,016$), физической активностью ($\rho = -0,497$; $p < 0,001$) и суммарным баллом по MFI-20 ($\rho = -0,472$; $p < 0,001$). Прямые корреляционные связи наблюдались между клиническими проявлениями общей астении и концентрацией IL-6 ($\rho = 0,53$; $p = 0,011$), а также СРБ ($\rho = 0,22$; $p = 0,031$). Эти воспалительные маркеры коррелировали также с возрастом обследованных ($\rho = 0,49$; $p = 0,019$ и $\rho = 0,21$; $p = 0,038$ соответственно).

Таким образом, сравнение спектров иммунологических показателей у пациентов с ХСН, ассоциированной с астенией, и ГБ выявило количественные различия

в активности/уровне ряда анализируемых иммунных маркеров, а также разнонаправленные изменения ЛИИ, что свидетельствует о различном уровне воспаления при этих патологических состояниях. Выявленные корреляции подтверждают связь между активностью воспаления и выраженностью астенических расстройств при хронической сердечной недостаточности.

При кластеризации общей группы пациентов по иммунологическим показателям было выделено два кластера, характеристики которых приведены в табл. 3. Сравнительный анализ кластеров показал наличие статистически значимых различий ЛИИ, активности ЛЭ, концентрации СРБ ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно) и IL-6 (на уровне тенденции, $p = 0,08$).

Из приведенных в табл. 3 данных видно, что кластер 1 составили 57 пациентов, большинство из которых (71,9%) имели диагноз ГБ, а остальные (28,1%) — диагноз ХСН. Напротив, кластер 2 составили 55 пациентов, из них 83,6% обследованных — с диагнозом ХСН и лишь 16,4% — с диагнозом ГБ. Распределение пациентов с ХСН и ГБ по кластерам с использованием критерия χ^2 Пирсона выявило высокозначимые различия ($\chi^2 = 35$; $p < 0,001$).

Выделенные кластеры значимо различались по половозрастным характеристикам, продолжительности кардиологической патологии, а также выраженности астенических расстройств по всем дименсиям шкалы MFI-20 ($p < 0,05$), за исключением психической астении (табл. 4). При оценке субшкал MFI-20 было выявлено, что в кластере 2 астенические расстройства преимущественно реализовались сниженной активностью, общей и физической астенией, в отличие от кластера 1, где показатели всех субшкал были в пределах нормы (< 12 баллов, $p > 0,05$).

Результаты кластерного анализа служат подтверждением качественных и количественных различий спектров анализируемых показателей у пациентов двух диагностических групп. Вместе с тем наличие

Таблица 4. Половозрастные и клинические различия между кластерами**Table 4.** Demographic and clinical differences between clusters

	Кластер 1/Cluster 1 (n = 57)	Кластер 2/Cluster 2 (n = 55)	p
Пациенты с ХСН, ГБ, абс. (%) / CHF, HD patients, abs. (%)	16 (28,1) / 41 (71,9)	46 (83,6) / 9 (16,4)	< 0,001
Пол (% мужчин) / Sex (% of men)	14 (24,5%)	29 (52,7%)	0,002
Возраст, лет / Age, years	56,04 ± 9,8	63,87 ± 10,3	0,0009
Длительность кардиологической патологии, лет / Duration of cardiac disease, years	6 ± 4,3	8 ± 5,2	0,049
MFI-20			
Общая астения / General Fatigue	9,54 ± 3,07	13,60 ± 3,96	< 0,001
Пониженная активность / Reduced Activity	8,83 ± 4,08	12,93 ± 4,12	< 0,001
Снижение мотивации / Reduced Motivation	7,04 ± 2,68	9,62 ± 3,97	0,0019
Физическая астения / Physical Fatigue	7,25 ± 3,25	12,95 ± 4,49	< 0,001
Психическая астения / Mental Fatigue	7,25 ± 3,25	9,11 ± 4,51	0,058
Суммарный балл / Total score	40,44 ± 14,03	58,20 ± 16,15	< 0,001

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

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

определенного количества пациентов с ХСН в кластере 1 или, напротив, пациентов с ГБ в кластере 2 свидетельствует о существовании непрерывного континуума кардиологической патологии, ассоциированной с воспалением. На одном конце этого континуума располагаются пациенты с ГБ, не осложненной астеническими расстройствами, на другом — пациенты с ХСН с выраженными астеническими расстройствами и неблагоприятным течением заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые были изучены клинические проявления астенических расстройств у пациентов с ХСН во взаимосвязи с иммунологическими показателями крови. Изучение клинической структуры астенических расстройств при ХСН показало, что для пациентов в большей степени характерны проявления общей и физической астении, а также снижение активности в отсутствие психической астении и снижения мотивации. Полученные результаты подтвердили разграничения нозологической принадлежности астении при ХСН и депрессивных расстройствах.

При оценке корреляций половозрастных характеристик с астеническими расстройствами было выявлено, что с увеличением возраста пациентов более выражена общая астения. По результатам анализа психосоматических взаимосвязей было обнаружено, что больные с более тяжелой ХСН, подтверждаемой высоким ФК по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ, отмечали большую выраженность симптомов физической астении. Полученные данные частично совпадали с результатами более ранней работы, в которой отмечена взаимосвязь астении и ФК по NYHA [1].

Несомненное негативное влияние астении на качество жизни пациентов с ХСН прослеживалось по всем измерениям астенических расстройств, что соответствует данным других исследователей [2].

С целью определения особенностей астенических расстройств при ХСН был проведен их сравнительный анализ с полярной по тяжести соматической патологией — гипертонической болезнью неосложненного течения. В проведенном исследовании пациенты с ХСН и ГБ значительно различались по полу и возрасту, что согласуется с имеющимися на сегодняшний день эпидемиологическими данными [26]. Межгрупповые различия по возрасту объясняются более поздней манифестацией ХСН как осложнения кардиологических заболеваний.

Клинические проявления астенических расстройств по всем измерениям были более выражены у пациентов с ХСН в сопоставлении с ГБ. Также больные с ХСН субъективно отмечали большую выраженность астении в целом.

С целью выявления потенциальных иммунологических маркеров астенических расстройств было проведено сравнительное изучение ряда воспалительных и аутоиммунных маркеров крови у пациентов с ГБ, не осложненной астеническими расстройствами, и у пациентов с ХСН и наличием таковых.

Исследованиями последних лет показана роль иммунной системы и в первую очередь воспаления в качестве важнейшего патофизиологического механизма сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается, что повышение воспалительных медиаторов в крови пациентов коррелирует с гипертрофией и апоптозом кардиомиоцитов и последующим развитием кардиофиброза, составляющего основу для прогрессирования ХСН [13]. В ряде работ показано, что активация системного воспаления также является механизмом развития астенических расстройств [11, 27]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, иммунологические особенности, характерные для астенического синдрома, развивающегося при сердечно-сосудистых заболеваниях, в настоящее время не определены.

Известно, что воспалительный процесс, направленный на восстановление гомеостаза, сопровождается повышением содержания различных медиаторов воспаления, а также активности протеолитических ферментов нейтрофилов (в частности, ЛЭ) и их ингибиторов [22]. Выявленное в исследовании повышение уровня большинства анализируемых воспалительных маркеров в крови пациентов обеих диагностических групп свидетельствует о вовлеченности воспаления в патофизиологию как гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности, так и астенических расстройств при этих заболеваниях. Вместе с тем выявлены значимые различия в активности ЛЭ в группах пациентов: при ГБ активность ЛЭ, как и других маркеров воспаления, достоверно превышала нормативные значения; при ХСН, ассоциированной с астеническими расстройствами, активность протеазы была ниже нормативных значений. Необходимо отметить, что аналогичное снижение активности ЛЭ было выявлено нами ранее у пациентов с астенией при другом хроническом соматическом заболевании, ассоциированном с воспалением, — саркоидозе легких [24].

ЛЭ относится к семейству сериновых протеаз; она выбрасывается из дегранулирующих нейтрофилов при их активации в ходе воспаления и обладает большим спектром субстратов. Субстратами этой протеазы являются, в частности, компоненты сосудистого внеклеточного матрикса — коллаген IV типа и эластин [28]. Принимая во внимание роль ЛЭ в воспалении, можно предположить, что снижение ее активности в крови может определяться функциональной истощенностью нейтрофилов в ходе длительно текущего патологического процесса и/или проникновением части нейтрофилов в первичный очаг повреждения (сердце) вследствие повышения сосудистой проницаемости [29]. Вместе с тем выявленные отрицательные корреляционные связи между активностью ЛЭ и выраженностью астенических расстройств при ХСН, позволяют предположить вовлеченность в патологический процесс также сосудов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) на отдаленных этапах воспаления. Это предположение подкрепляется также данными других исследователей, свидетельствующих, что хроническое системное воспаление способствует нарушению проницаемости ГЭБ, которое ранее, как известно, связывали лишь с заболеваниями мозга [30]. Авторами также отмечается, что изучение механизмов увеличения проницаемости ГЭБ при хронических соматических заболеваниях представляет одну из важнейших исследовательских задач [31].

Важным результатом настоящего исследования стало также выявленное повышение в крови пациентов с ХСН, но не с ГБ, концентрации IL-6 — ключевого регуляторного цитокина, принимающего участие в поддержании и развитии хронического воспаления [21]. Показано, что повышение уровня IL-6 является предиктором неблагоприятных исходов ХСН и коррелирует с развитием сердечно-сосудистых осложнений

и риском смертности [16]. Передача сигналов IL-6 активирует в печени синтез острофазных белков и в первую очередь СРБ, что может объяснять более высокий уровень этого белка в крови пациентов с ХСН по сравнению с ГБ. Этот белок может оказывать непосредственное влияние на кардиомиоциты и функции эндотелия, а также участвует во многих метаболических процессах, ассоциированных с воспалением (активация комплемента, ингибирование экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, рекрутирование моноцитов, повышение риска развития тромбоза). По данным литературы, оба воспалительных маркера вносят свой вклад также в развитие астенических расстройств [11, 21].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что снижение активности протеолитической системы крови и повышение уровня других воспалительных показателей (в первую очередь IL-6) являются неблагоприятным фактором в плане прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания и развития астении. Выявленные особенности спектров иммунологических показателей связаны с половозрастными характеристиками пациентов и отражают как тяжесть кардиологических изменений, так и астенической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты и выявленные клиничко-биологические взаимосвязи подтверждают роль воспаления в патофизиологии как сердечно-сосудистой патологии, так и ассоциированных с ней астенических расстройств.

Вместе с тем выделенные клинические группы отличаются качественными и количественными особенностями спектра анализируемых иммунологических показателей. ХСН, ассоциированная с развитием астенических расстройств, характеризуется снижением активности протеолитической системы, определяемой по снижению ЛИИ, и повышением концентрации других воспалительных маркеров. Эти данные согласуются с результатами, полученными ранее на пациентах с астеническим синдромом, развившимся в рамках другого соматического заболевания — саркоидоза легких [24, 25].

Низкая активность протеолитической системы и увеличение уровня маркеров воспаления ассоциированы с длительно текущим патологическим процессом и являются неблагоприятным фактором в плане развития астении, осложняющей течение и прогноз сердечно-сосудистого заболевания. Определение активности протеолитической системы крови, а также концентрации воспалительных и аутоиммунных маркеров может использоваться для объективной диагностики астенических расстройств у пациентов с хроническими кардиологическими заболеваниями. Выявленные закономерности могут послужить основой для разработки новых подходов к терапии сердечно-сосудистых

заболеваний и предупреждению развития астении посредством снижения уровня воспаления и активации нейтрофилов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Polikandrioti M, Kalafatakis F, Koutelekos I, Kokoularis D. Fatigue in heart failure outpatients: levels, associated factors, and the impact on quality of life. *Archives of Medical Science — Atherosclerotic Diseases*. 2019;4:e103–e112. doi: [10.5114/amsad.2019.85406](https://doi.org/10.5114/amsad.2019.85406)
- Falk K, Patel H, Swedberg K, Ekman I. Fatigue in patients with chronic heart failure — a burden associated with emotional and symptom distress. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2009;8(2):91–96. doi: [10.1016/j.ejcnurse.2008.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2008.07.002) Epub 2008 Aug 20. PMID: 18715830
- Fink AM, Sullivan SL, Zerwic JJ, Piano MR. Fatigue with systolic heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(5):410–417. doi: [10.1097/JCN.0b013e-3181ae1e84](https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e-3181ae1e84) PMID: 19707101; PMCID: PMC2878583
- Wallström S, Ali L, Ekman I, Swedberg K, Fors A. Effects of a person-centred telephone support on fatigue in people with chronic heart failure: Subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2020;19(5):393–400. doi: [10.1177/1474515119891599](https://doi.org/10.1177/1474515119891599)
- Stephen SA. Fatigue in older adults with stable heart failure. *Heart & Lung*. 2008;37(2):122–131. doi: [10.1016/j.hrtlng.2007.03.006](https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2007.03.006)
- Falk K, Swedberg K, Gaston-Johansson F, Ekman I. Fatigue is a prevalent and severe symptom associated with uncertainty and sense of coherence in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2007;6(2):99–104. doi: [10.1016/j.ejcnurse.2006.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2006.05.004)
- Evangelista LS, Moser DK, Westlake C, Pike N, Ter-Galstanyan A, Dracup K. Correlates of fatigue in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2008;23(1):12–17. doi: [10.1111/j.1751-7117.2008.07275.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7117.2008.07275.x) PMID: 18326992; PMCID: PMC2891443
- Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci*. 2014;37(1):39–46. doi: [10.1016/j.tins.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.10.003) Epub 2013 Nov 13. PMID: 24239063; PMCID: PMC3889707
- Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):27. doi: [10.1007/s11883-017-0660-3](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0660-3) PMID: 28432635
- Ларина ВН. Современная система взглядов на проблему хронической сердечной недостаточности у лиц старшего возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(1):65–75. doi: [10.37586/2686-8636-1-2021-65-75](https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-65-75) Larina VN. Modern vision on the problem of chronic heart failure in the older persons. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):65–75. (In Russ.). doi: [10.37586/2686-8636-1-2021-65-75](https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-65-75)
- Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):27. doi: [10.1007/s11883-017-0660-3](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0660-3) PMID: 28432635
- Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res*. 2016;119(1):159–176. doi: [10.1161/CIRCRESA-HA.116.308030](https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.116.308030) PMID: 27340274
- Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction: novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation. *Circ Res*. 2020;126(6):789–806. doi: [10.1161/CIRCRESA-HA.119.312321](https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.119.312321)
- Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграббекова ЮЛ, Беленков ЮН, Васюк ЮА, Галаявич АС, Гарганеева АА, Гендлин ГЕ, Гиляревский СР, Глезер МГ, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Кобалава ЖД, Козиолова НА, Лопатин ЮМ, Мареев ЮВ, Моисеев ВС, Недошивин АО, Перепеч НБ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Тарловская ЕИ, Чесникова АИ, Шляхто ЕВ. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3–40. doi: [10.18087/rhfj.2017.1.2346](https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2346) Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeeva AA, Gendlin GE, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Drapkina OM, Duplyakov DV, Kobalava ZhD, Kozioolova NA, Lopatin YuM, Mareev YuV, Moiseev VS, Nedoshivin AO, Perepech NB, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shlyakhto EV. Chronic Heart Failure (CHF). Clinical Guidelines. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2017;18(1):3–40. (In Russ.). doi: [10.18087/rhfj.2017.1.2346](https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2346)
- Барсуков АВ, Сеидова АЮ, Гордиенко А., Сергеев АИ, Лейчинский СВ. Гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сократительной способностью левого желудочка: фокус на гендер-специфические особенности провоспалительного статуса. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):457–467. doi: [10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467) Barsukov AV, Seidova AYU, Gordienko AV, Sergeev AI, Leychinsky SV. Hypertension and chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: focus on gender-specific features of the proinflammatory status. *Arterial'naya Gipertenziya/Arterial Hypertension*. 2017;23(5):457–467. (In Russ.). doi: [10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467)
- Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: from cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62–68. doi: [10.1016/j.cyto.2014.12.024](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.024)
- Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess

- fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315–325. doi: [10.1016/0022-3999\(94\)00125-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-0) PMID: 7636775
18. Meyer-Hoffert U, Wiedow O. Neutrophil serine proteases: mediators of innate immune responses. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(1):19–24. doi: [10.1097/MOH.0b013e32834115d1](https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32834115d1) PMID: 21042214
19. Ferrarotti I, Thun GA, Probst-Hensch NM, Luisetti M. α_1 -Antitrypsin level and pheno/genotypes. *CHEST Journal.* 2013;144(5):1732–1733. doi: [10.1378/chest.13-1464](https://doi.org/10.1378/chest.13-1464)
20. Парамонова НС, Карчевский АА, Шулика ВР. Диагностика и прогнозирование течения деструктивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на основе определения протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с дисплазией соединительной ткани. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2017;2:210–215. eLIBRARY ID: 29413445
Paramonova NS, Karchevskij AA, Shulika VR. Diagnostika i prognozirovanie techeniya destruktivnoyazvennykh porazhenij slizistoj obolochki zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki na osnove opredeleniya proteoliticheski-antiproteoliticheskoj sistemy syvorotki krovi u detej s displaziej soedinitel'noj tkani. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2017;2:210–215. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29413445
21. Тополянская СВ. Роль интерлейкина-6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях. *Клиницист.* 2020;14(3–4):K633. doi: [10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K-633](https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K-633)
Topolyanskaya SV. Interleukin-6 in aging and age-related diseases. *Klinitsist/The Clinician.* 2020;14(3–4):K633. (In Russ.). doi: [10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K-633](https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K-633)
22. Luan YY, Yao YM. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1302. doi: [10.3389/fimmu.2018.01302](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01302) PMID: 29951057; PMCID: PMC6008573.
23. Ключник ТП, Сиряченко ТМ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Соколов РИ. Динамика содержания антител к нейроантигенам в сыворотке крови больных шизофренией в процессе терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2008;108(8):61–64. eLIBRARY ID: 11633851
Klyushnik TP, Siryachenko TM, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Sokolov RI. Dinamika soderzhaniya antitel k nejroantigenam v syvorotke krovi bol'nykh shizofreniej v processe terapii. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2008;108(8):61–64. (In Russ.). eLIBRARY ID: 11633851
24. Волель Б, Макух Е, Лебедева М, Попова Е, Шоломова В, Андросова Л, Мухин Н, Бекетов В, Бровко М, Ключник Т. Клинико-лабораторные маркеры астенического синдрома у больных саркоидозом. *Врач.* 2016;7:74–76. eLIBRARY ID: 26486734
Volel B, Makuh E, Lebedeva M, Popova E, Sholomova V, Androsova L, Mulin N, Beketov V, Brovko M, Klyushnik T. Kliniko-laboratornye markery astenicheskogo sindroma u bol'nykh sarkoidozom. *Vrach.* 2016;7:74–76. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26486734
25. Ключник ТП, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Левченко НС, Субботская НВ, Бархатова АН, Сафарова ТП, Омельченко МА, Андросова ЛВ. Статус лейкоцитарно-ингибиторной системы воспаления при эндогенных депрессиях у пациентов разных возрастных групп. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2021;121(5 вып.2):67–74. doi: [10.17116/jnevro202112105267](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105267)
Klyushnik TP, Zozulya SA, Oleichik IV, Levchenko NS, Subbotskaya NV, Barkhatova AN, Safarova TP, Omelchenko MA, Androsova LV. The status of leukocyte-inhibitory system of inflammation in different age groups of patients with endogenous depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(5 vyp.2):67–74. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112105267](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105267)
26. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerdtts E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016;37(1):24–34. doi: [10.1093/eurheartj/ehv598](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv598) Epub 2015 Nov 3. PMID: 26530104
27. Kennedy G, Spence V, Underwood C, Belch JJ. Increased neutrophil apoptosis in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol.* 2004;57(8):891–893. doi: [10.1136/jcp.2003.015511](https://doi.org/10.1136/jcp.2003.015511) PMID: 15280416; PMCID: PMC1770396
28. 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)
29. Prausmüller S, Spinka G, Stasek S, Arfsten H, Bartko, PE, Goliash, G, Hülsmann, M, Pavo N. Neutrophil activation/maturation markers in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Diagnostics.* 2022;12:444. doi: [10.3390/diagnostics12020444](https://doi.org/10.3390/diagnostics12020444)
30. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(1):36–47. doi: [10.1111/cns.13569](https://doi.org/10.1111/cns.13569) Epub 2020 Dec 30. PMID: 33381913; PMCID: PMC7804893
31. Banks WA. The blood-brain barrier in neuroimmunology: Tales of separation and assimilation. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2015;44:1–8. doi: [10.1016/j.bbi.2014.08.007](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.08.007)

Сведения об авторах

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>
s.ermakova@mail.ru

Беатриса Альбертовна Волель, доктор медицинских наук, профессор, директор, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>
volel_b_a@staff.sechenov.ru

Анастасия Вячеславовна Фомичёва, аспирант, кафедра психиатрии и психосоматики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3624-0981>
nastassja.fomicheva@gmail.com

Денис Анатольевич Андреев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0276-7374>
andreev_d_a@staff.sechenov.ru

Ирина Николаевна Отман, кандидат биологических наук, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>
irinaot@mail.ru

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, 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

Svetlana A. Zozulya, Candidate of Biological Sciences, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>
s.ermakova@mail.ru

Beatrice A. Volel, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Institute of Clinical Medicine in the name of N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>
volel_b_a@staff.sechenov.ru

Anastasia V. Fomicheva, Postgraduate Student, Department of Psychiatry and Psychosomatics, Institute of Clinical Medicine in the name of N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3624-0981>
nastassja.fomicheva@gmail.com

Denis A. Andreev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine in the name of N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0276-7374>
andreev_d_a@staff.sechenov.ru

Irina N. Otman, Candidate of Biological Sciences, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>
irinaot@mail.ru

Tatyana P. Klyushnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Neuroimmunology Laboratory, 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 interest.

Дата поступления 28.07.2022
Received 28.07.2022

Дата рецензии 14.09.2022
Revised 14.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

Психические расстройства у детей с дисплазией соединительной ткани

Марина Анатольевна Калинина, Владислав Львович Котляров, Галина Вячеславовна Козловская, Михаил Владимирович Иванов

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Марина Анатольевна Калинина, marina-k-13@yandex.ru

Резюме

Психические расстройства у детей, сопровождающиеся целым спектром соматовегетативных нарушений, не являются редкостью в клинической практике детского психиатра. **Цель:** дать описание клинических особенностей психических нарушений, возникающих на фоне соединительнотканного диатеза в раннем и дошкольном возрасте на конкретном клиническом примере. **Пациенты и методы:** клинические наблюдения детей из группы риска по развитию психической патологии, включая расстройства аутистического спектра, тревожно-депрессивные расстройства, синдром гиперактивности. **Результаты:** в статье представлен краткий обзор данных литературы по отдельным дифференцированным синдромам дисплазии соединительной ткани (ДСТ), в клинической симптоматике которых помимо фенотипических признаков и малых аномалий развития имеют место психические расстройства. Представлена клиническая иллюстрация сочетания синдрома ДСТ и клинических проявлений психопатологических нарушений у девочки пяти лет, имеющей различные соединительнотканые аномалии и особенности развития по типу «шизотипического диатеза». **Заключение:** изучение соединительнотканного диатеза в структуре преморбидных факторов риска психических, в том числе эндогенных заболеваний, позволит уточнить природу этих состояний, расширит наши представления о возможных путях профилактики и терапии.

Ключевые слова: соединительнотканый диатез, соединительнотканная хрупкость, преморбид, психические расстройства, факторы риска, эндофенотип

Для цитирования: Калинина М.А., Котляров В.Л., Козловская Г.В., Иванов М.В. Психические расстройства у детей с дисплазией соединительной ткани. *Психиатрия*. 2022;20(4):107–114. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-107-114>

RESEARCH

UDC 616.89-008

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-107-114>

Mental Disorders in Children with Nonspecific Connective Tissue Dysplasia

Marina A. Kalinina, Vladislav L. Kotlyarov, Galina V. Kozlovskaya, Mikhail V. Ivanov

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Marina A. Kalinina, marina-k-13@yandex.ru

Summary

Background: mental disorders in children, accompanied by a whole range of disorders, are not uncommon in the clinical practice of a child psychiatrist. **The aim** was to describe the clinical features of mental disorders in early and preschool age that occur against the background of connective tissue diathesis, using a specific clinical example. **Patients and methods:** clinical observations of children at risk for the development of mental pathology, including autism spectrum disorders, anxiety-depressive disorders, hyperactivity syndrome. **Results:** the article presents a brief review of literature data on certain differentiated syndromes of connective tissue dysplasia (CTD), in the clinical symptoms in addition to phenotypic signs and minor developmental anomalies, there are mental disorders. A clinical illustration of the combination of CTD syndrome and clinical manifestations of psychopathological disorders in a 5-year-old girl with development of the type of "schizotypal diathesis", having various connective tissue anomalies, is given. **Conclusion:** the study of connective tissue diathesis in the structure of premorbid risk factors for mental diseases, including endogenous diseases, will clarify the nature of these conditions, expand our understanding of possible ways of prevention and therapy.

Keywords: connective tissue diathesis, connective tissue frailty, premorbid, mental disorders, risk factors, endophenotype

For citation: Kalinina M.A., Kotlyarov V.L., Kozlovskaya G.V., Ivanov M.V. Mental Disorders in Children with Nonspecific Connective Tissue Dysplasia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):107–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-107-114>

ВВЕДЕНИЕ

Концепция психического диатеза, которую активно разрабатывали отечественные исследователи А.В. Снежневский. [1], Г.В. Козловская [2] и другие на протяжении ряда лет [3–4], впервые позволила глубже рассмотреть эндогенные психопатологические состояния, концептуализировать их непрерывность и раннее начало. Диатез как состояние риска развития психической патологии проявляется различными субклиническими, клиническими и параклиническими специфическими и неспецифическими маркерами различных психических расстройств. Среди таковых известны шизотипический диатез — состояние высокого риска шизофрении; невропатия, или психовегетативный диатез — риск невротических и психосоматических нарушений, депрессивный диатез — риск аффективной патологии, преимущественно депрессий; а также недифференцированный диатез.

Важно отметить, что в рамках шизотипического диатеза (клиническое выражение носительства гена шизофрении) у детей раннего возраста могут проявляться форпост-симптомы психотического уровня (расстройства приема пищи, нарушения влечений и сенсорной чувствительности и т.д.), которые в ситуации стресс-уязвимости (соматические заболевания, операции, длительная разлука с матерью, вакцинация) в свою очередь могут перейти в патологический процесс [4, 5]. В отличие от предшествующего это состояние будет характеризоваться длительностью психотического эпизода, остротой, нарастанием дефицитарности и диссоциации психических функций, регрессом развития и формированием специфического слабоумия.

Под термином дисплазия соединительной ткани (ДСТ) в научной медицинской литературе принято понимать наследственные или врожденные нарушения структуры и функций соединительной ткани. В последние два десятилетия получило широкое распространение изучение так называемых «недифференцированных дисплазий соединительной ткани» (НДСТ). В публикациях указывается, что НДСТ — генетически гетерогенная группа состояний, имеющих признаки аутосомно-доминантного типа наследования без четких количественных и качественных фенотипических и клинических симптомов, обусловленных степенью выраженности структурно-функциональных нарушений соединительной ткани, формирующейся в процессе онтогенеза.

Соединительнотканная дисплазия встречается довольно часто у пациентов с психической патологией [6, 7, 13, 14]. Отдельные исследования показали возможность рассматривать соединительнотканную дисплазию, и в первую очередь малые аномалии развития сердца (МАРС), как своего рода соединительнотканый диатез и в то же время как маркер психических расстройств пограничного и эндогенного регистров [8]. Было, в частности, отмечено, что клиническая картина психических расстройств у детей и подростков

разворачивается на фоне соединительнотканной стигматизации (как в случаях МАРС), сохраняется на протяжении всей жизни, а в подростковом возрасте определяет уже специфическую клиническую картину, включающую кардиалгии, нарушения ритма сердца, головные боли, синдром вегетососудистой дистонии, головокружения, за фасадом которых нередко скрываются тревожные, депрессивные расстройства, нарушения поведения.

В другом исследовании, проведенном отечественными учеными [9], обосновывается концепция дисэлементоза (дефицит магния, кальция, и других микроэлементов) в генезе формирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Она характеризуется прогрессирующей течением, проявляется полиморфизмом клинической картины, включающей в себя не только классические признаки дисплазии соединительной ткани (например, МАРС), но и поражение висцеральных органов (гастроптоз, нефроптоз, гепатоптоз, аномалии желчного пузыря и др.), а также целый спектр вегетативных, эмоциональных, поведенческих расстройств. С другой стороны, ранняя коррекция микроэлементами, как медикаментозная, так и диетологическая, может затормозить динамику патологического процесса.

Во многих зарубежных публикациях обосновывается возможность рассмотрения таких состояний, как синдромы Марфана, Элерса–Данло и др., в качестве особого подтипа психических расстройств, например синдромальных форм атипичного аутизма [10].

В частности, синдром Элерса–Данло (EDS) представляет генетическое заболевание и встречается у 1/5000 человек. Такая его разновидность, как синдром спектра гипермобильности, или синдром гипермобильности суставов (joint hypermobility syndrome, JHS), проявляется множественными аномалиями как кардиального, так и экстракардиального характера и часто сочетается с психическими (СДВГ, расстройства аутистического спектра, тревожно-депрессивные состояния, суицидальное поведение) и неврологическими (синдром Туретта, эпилепсия, вегетативная дисрегуляция) нарушениями. Отмечается семейный характер подобных расстройств [11].

Благодаря достижениям молекулярной генетики за последние 10–15 лет повысился интерес к изучению психической патологии при наследственных синдромах, в том числе при ДСТ. В ряде работ [12, 13] обосновывается высокий риск таких заболеваний, как биполярное расстройство, высокофункциональный аутизм, большой депрессивный эпизод, шизофрения, у лиц с синдромом Элерса–Данло. Высказываются предположения, что потеря эластичности и прочности коллагена способствует структурному поражению соединительных тканей, опосредованно влияя на появление симптомов аутизма.

Так, имеются наблюдения, что психопатологические симптомы могут быть частью клинического фенотипа синдрома Марфана (MFS), системного

аутосомно-доминантного заболевания с дефектами соединительной ткани в нескольких системах органов (скелетной, сердечно-сосудистой и зрительной), вызванным мутациями в гене фибриллина-1 (FBN1), расположенного на хромосоме 15q21.1. Около 40% пациентов с MFS обнаруживают клинически выраженные депрессивные симптомы, а дети с MFS имеют высокую частоту нарушений обучения (13%) и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и без нее (17%). Имеются единичные сообщения о совместном возникновении MFS и шизофрении в семьях, где эти расстройства встречаются у ближайших родственников по линиям обоих родителей [14]. Наконец, большое значение придается иммунным нарушениям как при аутизме, так и при синдроме гипермобильности, которые, в частности, сопровождаются повышением уровня противовоспалительных цитокинов (особенно при аутизме), а также хронической гиперактивацией системы комплемента, которые приводят, в свою очередь, к нарушению синтеза проколлагена 1-го и 2-го типов и в конечном счете классическим симптомам EDS и JHS. Отмечается также, что хроническая дисрегуляция коллагена и последующее повреждение тканей могут способствовать хронической иммунной дисрегуляции, о чем свидетельствуют нарушения, связанные с тучными клетками (клетками миелоидного ряда, участвующими в процессах воспаления), которые являются распространенной сопутствующей патологией при EDS/HSD [10]. Важно отметить, что матери детей, страдающих расстройством аутистического спектра, часто имеют соединительнотканную дисплазию и иммунную дисрегуляцию [10, 11]. Таким образом, вместе взятые описанные данные позволяют заподозрить потенциальную связь между этими состояниями.

Представляется целесообразным рассмотреть СД наряду с другими преморбидными факторами риска психических расстройств (психический диатез) в качестве особого соединительнотканного эндофенотипа, который включает в себя как соматический, так и психический аспекты развития патологического процесса и который, возможно, позволит глубже взглянуть на развитие психической и соматической патологии, а также проложит путь для дальнейшего сотрудничества специалистов различных клинико-биологических направлений в рамках интегративного подхода.

КЛИНИЧЕСКАЯ ИЛЛЮСТРАЦИЯ

Пробанд девочка Н., 5 лет.

На обследование получено информированное согласие родителей.

Семейный анамнез

Мать, 45 лет, работает, имеет собственный бизнес, связанный с косметикой. По характеру эмоциональная, вспыльчивая, склонная к перепадам настроения, всегда ярко одевается, высокорослая, курит. Во время

беседы с врачом перебивает, не слушает, переключается на другие темы, отрицает возможность у девочки психического расстройства.

Отец, 48 лет, военный, много работает, часто бывает в командировках, по характеру замкнутый. Высокоскорослый. Склонен к хронической алкоголизации, курит. Очень любит дочь, никогда не повышает на нее голос, ничего не запрещает, проводит с ней время, когда находится дома, играет в подвижные игры, которые в некоторых случаях заканчивались микротравмами у девочки (синяки, ушибы).

Сибс (брат, 19 лет). После окончания школы не работает, не учится. Время проводит за компьютером или в компании сверстников. Со слов матери, всегда был неудобным, шумным ребенком, плохо спал, в детский сад шел неохотно, со слезами. В школе были проблемы с учителями, проявлял сильную агрессию к лицам неславянской национальности, вступал с ними в потасовки. С 17 лет употреблял наркотики.

Семья хорошо обеспечена, проживает в загородном доме, имеет московскую квартиру.

У родственников 2-й и 3-й линии родства прослеживаются психопатические черты характера (дед со стороны отца страдал алкогольной зависимостью), а также особенности физического строения в виде высокорослости. Родственники со стороны матери — дед, бабушка — имели различные соединительнотканые стигмы (вегетативные дисфункции, высокий рост), у дяди со стороны матери выявлены внекардиальные соединительнотканые стигмы.

У дяди со стороны матери подозревают генерализованное тревожное расстройство (родословная семьи представлена на рис. 1).

Пробанд родилась от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы преждевременного прерывания, в связи с чем мать принимала по назначению врача антирезусный иммуноглобулин, дюфастон, препараты железа, фолиевой кислоты. Во II триместре с 26-й недели отмечался гестационный сахарный инсулинозависимый диабет, бактериурия, по поводу которой будущая мать получала монурал и канефрон. Роды вторые своевременные, оперативные. Девочка родилась с массой тела 3300 г, длиной 52 см без признаков асфиксии. Вакцинацию БЦЖ прошла в роддоме. Ребенок был привит от полиомиелита и двукратно от гепатита В. Вакцинация против гепатита В сопровождалась побочными явлениями: повышалась температура тела до 39,5 °С, отмечалась рвота в течение суток. В дальнейшем был рекомендован временный медотвод от прививок.

Анамнез жизни пациентки

На первом году жизни девочка была активной. Моторика формировалась своевременно. Голову держала с 1 мес. жизни, переворачиваться со спины на живот начала с 2 мес., посаженная сидела с 4 мес., однако не ползала, вставать с поддержкой стала в 9 мес., пошла самостоятельно в 1 год. В этом возрасте была очень подвижной, часто падала, не чувствовала «край»,

бежала, задевая углы, ушибалась. После падений возникали экхимозы, синяки.

Речевое развитие шло с некоторым опережением возрастных нормативов: агуканье, гуление и лепет возникали по возрасту, первые слова появились до года, простая фраза — в 1 год. Девочка была очень эмоциональной, чувствительной, рано стала узнавать мать, тянулась на руки, реагировала на речь, улыбалась. При этом в ответ на небольшой дискомфорт отмечались «истерички». Днем практически не спала, легче засыпала на улице. По ночам часто пробуждалась, кричала, что связывали с кишечными коликами. Педиатр отмечал функциональные нарушения кишечника, склонность к запорам, стул раз в два дня, частые и громкие отрыжки после еды.

В дальнейшем по интеллектуальному развитию опережала сверстников, была всесторонне развита, имела прекрасную память, с 1 года 6 мес. исполняла сложные музыкальные композиции, отличалась «абсолютным» музыкальным слухом. Развернутая сюжетная игра сформировалась к 1,5 годам, но к общению со сверстниками не тянулась. Легче завязывала контакт со старшими детьми или взрослыми. Детский сад не посещала. Воспитывалась дома с нянями.

В 2,5 года во время прогулки с няней упала с горки. Получила травму верхней челюсти, в связи с чем была госпитализирована. Сознания не теряла, сотрясение головного мозга не диагностировали. В стационаре находилась с мамой. Было проведено оперативное вмешательство под общим наркозом. После операции физическое состояние ребенка быстро восстановилось, тогда как эмоциональное состояние вскоре после операции заметно ухудшилось в течение нескольких месяцев. Девочка стала очень возбужденной, плаксивой, нарушился ночной сон. Изменилась в поведении. Появилась агрессия к сверстникам. В этом возрасте отмечалась частая смена по инициативе матери пробанда домашних нянь, которые казались ей неподходящими, так как не могли скорректировать поведение девочки. Мыслей о болезненном характере отклонений в поведении ребенка мама не допускала.

В возрасте трех лет в связи с неуправляемостью поведения ребенка, истериформным поведением девочку стали обследовать. Наблюдалась неврологом по поводу арахноидальной кисты слева (пинеальная область, околосреднее пространство). В том же возрасте впервые привели на прием к детскому психиатру. По рекомендации психиатра получала седативную терапию

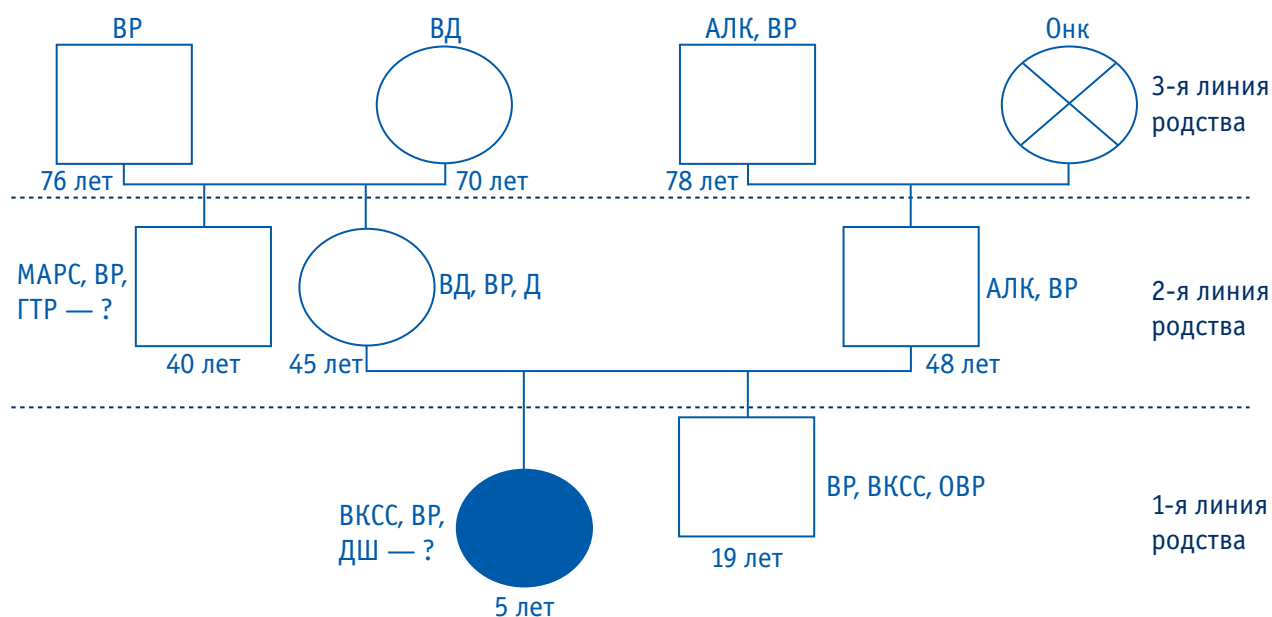


Рис. 1. Семейная родословная (основные соединительнотканые стигмы у родственников). Информация получена с согласия матери ребенка

Fig. 1. Family pedigree (main connective tissue stigmas in relatives). Information obtained with the consent of the mother of the child

Обозначения/Notations: MAPC — малые аномалии развития сердца (пролапс митрального клапана, дополнительная хорда)/small anomalies of heart development (mitral valve prolapse; additional chord); VKCS — внекардиальные соединительнотканые стигмы (недостаточность желудочной кардии, ЖК-рефлюкс, долихосигма, сколиоз, миопия)/extracardial connective tissue stigmas (insufficiency of gastric cardia, gastrointestinal reflux, dolichosigma, scoliosis, myopia); ВД — вегетативная дисфункция (синкопальные состояния)/vegetative dysregulation (syncopal states); ВР — высокий рост/tall; АЛК — хронический алкоголизм/chronic alcoholism; Д — депрессия/depression; ГТР — генерализованное тревожное расстройство/generalized anxiety disorder; ОВР — оппозиционно-вызывающее расстройство/oppositional defiant disorder; Онк — онкозаболевания/oncological diseases; ДШ — детская шизофрения/childhood schizophrenia

препаратами ноотропного ряда (гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, тенотен, глицин). Состояние постепенно улучшилось, стала спокойнее. Затем вновь в возрасте 4,5 года возникли нарушения сна, лабильность настроения, плаксивость, раздражительность. Вновь обратились к врачам за помощью.

Заключение педиатра

В соматическом статусе девочки отмечается физическая акселерация, высокорослость (ИМТ — 14,75), бледность кожных покровов, синева под глазами, выраженный венозный рисунок на грудной клетке. Гипермобильность суставов. Гиперемия зева. В легких дыхание пуэрильное, без хрипов. При аускультации сердечно-дыхательная аритмия, выслушивается мягкий функциональный шум над ключицами, не проводится в другие области. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, в правом подреберье определяется нижний край печени, мягкий, эластичной консистенции. Стул, диурез — норма.

Диагноз: другие системные поражения соединительной ткани (M35 по МКБ-10).

Заключение невролога

Жалобы на эмоциональную лабильность, частые капризы, ночной сон с пробуждениями. В анамнезе выявлено нарушение становления моторных навыков на 1-м году жизни (не ползала, до 9 мес. сидела только с поддержкой).

Голова округлой формы. Глазные щели симметричны. Рефлексы на свет, конвергенцию вызываются с обеих сторон. Язык по средней линии. Глотание не нарушено.

Движения совершает в полном объеме. В статусе обращает внимание общая моторная неловкость, вальгусная деформация стоп. Сухожильные рефлексы, брюшные рефлексы средней живости D = S. Патологические рефлексы не вызываются. Отмечается тенденция к мышечной гипотонии D = S, вегетативная дисрегуляция с парасимпатической направленностью. Координация не нарушена.

Диагноз: минимальная мозговая дисфункция (синдром мышечной гипотонии, соединительнотканная недостаточность). G93.4.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Заключение: перегиб желчного пузыря, ультразвуковые признаки диффузных изменений паренхимы печени, деформация желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы.

Рентгеноскопия пищевода желудка (24.09.2019)

Заключение: недостаточность кардии, активный желудочно-кишечный рефлюкс в нижней трети пищевода, пассивный желудочно-пищеводный рефлюкс до верхней трети пищевода.

Ирригоскопия (03.09.2019) с контрастным веществом, рентгенография толстой кишки с контрастным веществом

Заключение: Долихосигма. Спастический колит. Недостаточность баугиниевой заслонки:

толсто-тонкокишечный рефлюкс на коротком протяжении.

Заключение аллерголога

Пищевая аллергия, гастроинтестинальная форма.

Психический статус в возрасте пяти лет

Девочка выглядит чуть старше своего возраста, высокорослая, диспропорциональная, веки чуть опущены, Х-образные конечности, вальгусная установка стоп. Ребенок дискоординирован, походка шаркающая. Эмоциональный контакт формальный. Ведение конструктивного диалога с девочкой затруднено. Спонтанный визуальный контакт с психиатром нестойкий, не сопровождается коммуникативными сигналами, мимика однообразная, парамимии. Ребенок не удерживает внимание, постоянно соскальзывает на посторонние темы и предметы, иногда вне контекста общения начинает задавать вопросы или неожиданно замолкает. Периодически отмечается моторное возбуждение, девочка импульсивно вскакивает, бежит по комнате, хватая предметы, берет их в рот. В этот момент поведение манерное, дурашливое, девочка может произносить услышанные фразы: «У меня такая генетика!», «Пойдем посмотрим, как мужчины и женщины курят». Игровая деятельность совместно с врачом носит сюжетный характер, девочка использует в игре различные игрушки, при направляющей активности взрослого может ненадолго удерживать сюжетную линию игры, однако часто отвлекается, начинает играть в свою игру, ведет диалог с куклами. Иногда называет себя разными именами. На прямой вопрос врача, как ее зовут, дает правильный ответ, но позже говорит, что она то Наташа, то Люба, в зависимости от изменения поведения. Вмешивается в беседу врача с матерью, постоянно переспрашивает, что «сказал доктор», что означает та или иная фраза.

Девочка также наблюдалась в ситуации игрового взаимодействия со сверстниками в группе малой наполняемости (4–5 человек).

Среди детей девочка долгое время держится отстраненно, выглядит потерянной, к детям не подходит. Через некоторое время начинает бегать по комнате, не обращая внимания на совместные игры, разбрасывает игрушки, пинает их ногами. В игровое взаимодействие с детьми не включается, может подойти вплотную к ребенку, долго смотреть на него, начать обнимать или рисовать на нем карандашом, пытается посадить ребенка к себе на колени. Временами становится взрывной, агрессивной, пытается укунить других детей, мажет их слюнями, залезает к ним в одежду. Неожиданно начинает громко кричать, может схватить куклу, приподнять край платья со словами: «Какие чудесные губки!». Периодически обнюхивает игрушки, кусает, лижет. Отмечается повышенная двигательная активность, но игровой диалог с другими детьми практически отсутствует. Девочка играет в свою игру, надевает ранец, называет себя разными именами. При попытке врача вовлечь ее в совместные игры отстраняется, может ударить его ногой. Однако, услышав слова врача: «Мы не деремся», «Мы играем и веселимся все вместе», — подчиняется

инструкции, включается в игру, соглашается взять на себя роль, предложенную взрослым. Из игрового материала предпочитает мягкие игрушки и куклы, называет их разными именами, рассказывает про них истории, нередко придуманные в последний момент. Так, внезапно может сказать, что «там» в комнате лежит ее любимая игрушка, которой на самом деле нет. В ответ на просьбу принести эту игрушку, начинает бегать, смеяться. Поведение манерное, дурашливое. Девочке трудно даются игры с последовательностью команд и правильным строгим выполнением инструкций (например, передавать по кругу мячик и при этом смотреть друг другу в глаза или играть в «съедобное/ несъедобное»).

Патопсихологическое исследование

У ребенка выявлены грубые нарушения эмоционально-волевой сферы: импульсивность, нарушение целеполагания, амбивалентность, пресыщаемость, снижение критики, выраженные колебания аффекта, сопровождающиеся психомоторным возбуждением, гетеро- и аутоагрессия, диссоциация эмоциональных проявлений.

Отмечается ригидность психических процессов. Уровень психического развития в настоящее время можно оценить как нормативный с легким парциальным отставанием (снижение слухоречевого запоминания, недостаточность графомоторных навыков, задержка развития самостоятельного рисунка). Более точно уровень психического развития можно будет оценить при нормализации психического состояния и преодолении нарушений поведения.

На основании анамнестических сведений и клинического наблюдения у ребенка было заподозрено текущее эндогенное психическое заболевание. Была назначена терапия: алимемазин, карбамазепин, перiciaзин с целью купирования тревожного состояния, стабилизации эмоционального фона девочки, а также коррекции агрессивных поведенческих нарушений. Учитывая отягощенный соматический фон ребенка, наличие множественных соединительнотканых стигм и вегетативную дисфункцию, к терапии были добавлены магния оротат и убидекаринон в возрастных дозах. Матери было также предложено начать терапию малыми дозами рисперидона, однако она отказалась от терапии, мотивируя свой отказ желанием услышать мнение еще одного психиатра о психическом состоянии ребенка. Проводились интенсивные коррекционно-развивающие занятия с психологом и дефектологом.

АНАЛИЗ СЛУЧАЯ

В данном случае клиническая картина имеет полиморфный характер. В настоящее время в психическом статусе на первое место выходят грубые поведенческие и эмоциональные нарушения в виде неустойчивости аффекта, дурашливости, вычурного поведения, возможно, обманов восприятия, а также расстройства

мышления и речи (отсутствие взаимного диалога, бедность ассоциаций, недостаточная для 5-летнего возраста способность целенаправленно выражать свои желания, приближающаяся к словесной «окрошке», неологизмы; нельзя исключить конфабуляторные замещения). Отмечается также импульсивность с расторможением влечений, дурашливостью, что позволяет квалифицировать психические расстройства в рамках полиморфного аффективно-кататонического состояния.

Обращает на себя внимание социальная дезадаптация ребенка, незрелость коммуникативных функций, явления протодиакриза, несформированность регуляторных навыков поведения, присутствовавших в состоянии девочки еще до развития психотического состояния.

В анамнезе отмечается отягощение акушерского анамнеза гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, а также особенности соматического состояния в онтогенезе в виде стигм соединительнотканной недостаточности.

Таким образом, у девочки с отягощенным акушерским анамнезом гипоксического генеза на фоне множественной недифференцированной дисплазии соединительной ткани (диспропорциональность телосложения, вальгусная установка стоп, дискоординация, высокорослость, желудочно-кишечный рефлюкс и долихосигма, перегиб желчного пузыря) и клинических признаков психического диатеза (нарушения сна, сенсорная дисрегуляция, ускоренное речевое развитие на фоне задержки развития моторных навыков, эмоциональные нарушения) на первом году жизни, предположительно, в ситуации психогенной (частая смена нянь, материнская депривация) и экзогенной провокации (черепно-мозговая травма в 2,5 года, наркоз) развилось психотическое состояние, которое проявилось неустойчивостью аффекта, импульсивным психомоторным возбуждением, агрессией, явлениями деперсонализации, кататоническими нарушениями, в том числе проявляющимися специфическими симптомами в речи (речевой напор, временами словесная «окрошка»). Специфическую терапию пациентка не получала.

В последующем сохранялись эмоционально-неустойчивые отношения с матерью, частая смена воспитателей. Нарастали когнитивные расстройства (нарушения внимания, мышления, речи), усилилось психомоторное возбуждение, в поведении появились дурашливость, агрессивные реакции, нарушения влечений. Динамика заболевания на протяжении последних двух лет приобрела прогрессивный характер.

На данном этапе заболевания психическое состояние ребенка можно квалифицировать как психотическое, возникшее на фоне особого стигматизированного шизотипального развития в рамках атипичного аутизма (МКБ-10, F84.12). Вместе с тем, пока сохраняется острота психоза, представляется преждевременным говорить о формировании дефекта или иных проявлениях негативных расстройств. Вопрос о раннем начале

детской шизофрении остается открытым. Однако анамнез, стереотип развития психопатологической симптоматики свидетельствуют об эндогенном типе психических расстройств и необходимости специфического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай является подтверждением имеющихся данных литературы о связи синдромов ДСТ с психической патологией, хотя механизм реализации этой взаимосвязи в настоящее время остается неясным. В данном случае идентификация в продромальном периоде маркеров психоза, как психических, так и соматических, а также данные о наследственной отягощенности дают основания полагать, что они находятся в тесной взаимосвязи. Особенностью случая является наличие у ребенка уже в первые годы жизни недифференцированных соединительнотканых стигм, которые имеют прогрессирующую динамику и сочетаются с психическим диатезом.

Отягощение наследственности, начиная с родственников 1-й линии родства, стигмами недифференцированных дисплазий соединительной ткани подтверждает наследственный характер расстройств у ребенка. Наличие в наследственности указаний на депрессивные, тревожные расстройства, существование психопатических черт у родственников в виде зависимости от алкоголя также указывает на семейный характер эндогенных нарушений и подкрепляет заключение об эндогенном генезе заболевания у девочки. По всей видимости, семейная предрасположенность к описанным нарушениям делает ребенка уязвимым не только к экзогенным факторам, но и в последующем, возможно, во многом определит течение и прогноз психопатологического состояния. Взгляд на соединительнотканную дисплазию как на маркер психопатологического состояния (а в нашем случае — психотического расстройства) у детей требует дальнейшего наблюдения и изучения сочетания психического и соматического здоровья.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Руководство по психиатрии: в 2 т. Под ред. А.В. Снежневского. Т. 1. М.: Медицина, 1983:480 с. Manual on psychiatry: In 2 vols. Ed. A.V. Snezhnevsky. T. 1. Moscow: Medicine, 1983:480 p. (In Russ.).
2. Козловская ГВ. Психиатрия раннего возраста: клинические аспекты, профилактика, организация помощи. В сб.: Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященная 100-летию со дня рождения профессора МШ Вроно. Ред. НВ Симашкова. М., 2018:53–66.
3. Циркин СЮ. Симптомы и синдромы в клинической диагностике. *Независимый психиатрический журнал*. 2009;2:26–30.
4. Козловская ГВ. Актуальные проблемы микропсихиатрии. *Психиатрия*. 2007;5(29):14–18.
5. Шимонова ГН, Козловская ГВ, Калинина МА. Вегетативный статус и его особенности у детей раннего возраста с расстройствами аутистического спектра. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2018;18(3):4–14.
6. Северный АА, Баландина ТА, Березницкая ВВ, Боровова АИ, Галигузова ЛН, Галкина НС, Киреева ИП, Королева ТН, Самохвалова ВИ, Солоед КВ, Шимонова ГН. Психовегетативные нарушения в раннем детстве (на модели функциональной пароксизмальной тахикардии). *Социальная и клиническая психиатрия*. 1999;4:54–64.
7. Северный АА. Психическая патология в общепедиатрической клинике (к вопросу о психовегетативном диатезе). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2013;113(52):23–28.
8. Калинина МА, Котляров ВЛ, Козловская ГВ, Баз ЛЛ, Крылатова ТА. Особенности психических расстройств у детей с малыми аномалиями развития и нарушениями ритма сердца. *Психиатрия*. 2015;04(68):12–19. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-1-16-20

- rhythm disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2015;04(68):12–19. doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-1-16-20](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-16-20)
9. Творогова ТМ, Воробьева АС. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дисэлементоза у детей и подростков. *Русский медицинский журнал*. 2012;24:1215–1221. Tvorogova TM, Vorobyova AS, Undifferentiated dysplasia of connective tissue from the position of dyselementosis in children and adolescents. *Russian Medical Journal*. 2012;24:1215–1221. (In Russ.).
 10. Casanova EL, Baeza-Velasco C, Buchanan CB, Casanova MF. The Relationship between Autism and Ehlers–Danlos Syndromes/Hypermobility Spectrum Disorders. *J Pers Med*. 2020;10:260. doi: [10.3390/jpm10040260](https://doi.org/10.3390/jpm10040260)
 11. Cederlöf M, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Serlachius E, Ludvigsson JF. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers–Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC Psychiatry*. 2016;16:207. doi: [10.1186/s12888-016-0922-6](https://doi.org/10.1186/s12888-016-0922-6)
 12. Merclo G, Carpwello B, Ruscauo C, Zoncij S, Momscr R, Rudas N, Cherchi A. Association between Psychiatric Disorders and Marfan’s Syndrome in a Large Sardinian Family with a High Prevalence of Cardiac Abnormalities. *Clin Cardiol*. 1997;20:243–245. doi: [10.1002/clc.4960200311](https://doi.org/10.1002/clc.4960200311)
 13. Takei A, Mera K, Sato Y, Haraoka Y. High-functioning autistic disorder with Ehlers–Danlos syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(6):605–606. doi: [10.1111/j.1440-1819.2011.02262.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02262.x) PMID: 22003996
 14. Van Den Bossche MJ, Van Wallendaal KL, Strazisar M, Sabbe B, Del-Favero J. Co-occurrence of Marfan syndrome and schizophrenia: what can be learned? *Eur J Med Genet*. 2012;55(4):252–255. doi: [10.1016/j.ejmg.2012.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.02.005) Epub 2012 Feb 22. PMID: 22406088

Сведения об авторах

Марина Анатольевна Калинина, кандидат медицинских наук, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2216-3989>
marina-k-13@yandex.ru

Владислав Львович Котляров, научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6299-1450>
profi.66@inbox.ru

Галина Вячеславовна Козловская, доктор медицинских наук, профессор, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6299-1450>
kozgalina17@mail.ru

Михаил Владимирович Иванов, кандидат психологических наук, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3853-4345>
ivanov-michael@mail.ru

Information about the authors

Marina A. Kalinina, Candidate of Medical Science, Department of Child Psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2216-3989>, marina-k-13@yandex.ru

Vladislav L. Kotlyarov, Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6299-1450>
profi.66@inbox.ru

Galina V. Kozlovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Child Psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6299-1450>
kozgalina17@mail.ru

Mikhail V. Ivanov, Candidate of Psychological Sciences, Department of Child Psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3853-4345>
ivanov-michael@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 20.02.2022
Received 20.02.2022

Дата рецензии 20.06.2022
Revised 20.06.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

Клинико-генетические аспекты депрессий, коморбидных ишемической болезни сердца

Александр Вячеславович Должиков¹, Дарья Викторовна Трошина², Вера Евгеньевна Голимбет¹, Беатриса Альбертовна Волель^{1,2}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Дарья Викторовна Трошина, dtroshina@mail.ru

Резюме

Цель: провести анализ доступных научных публикаций по проблеме клинико-генетических аспектов депрессивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материал и методы:** по ключевым словам «coronary heart disease», «depression», «genetics», «genetic markers», «polymorphism», «personality», «ишемическая болезнь сердца», «психические расстройства», «депрессия», «генетика», «генетические маркеры», «личность» проведен поиск статей на английском и русском языках в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of science, eLibrary за период с 1990 по 2022 г. **Заключение:** депрессивные расстройства при ИБС представляют собой значимую клиническую проблему за счет высокой распространенности, а также влияния на особенности течения и прогноз ИБС, приверженность кардиотропной терапии. Гетерогенность клинической структуры депрессивных расстройств при ИБС (нозогенная, эндогенная, соматогенная депрессии) обуславливает трудности дифференциальной диагностики и проведения комплекса терапевтических мероприятий. Вклад в формирование депрессивных расстройств при ИБС вносит целый ряд факторов: биологических, клинических, личностных. В свою очередь, генетические маркеры депрессий при ИБС, обладающие прогностической ценностью, требуют уточнения.

Ключевые слова: депрессия, ишемическая болезнь сердца, генетика, генетические маркеры, полиморфизм, личность

Для цитирования: Должиков А.В., Трошина Д.В., Голимбет В.Е., Волель Б.А. Клинико-генетические аспекты депрессий, коморбидных ишемической болезни сердца. *Психиатрия*. 2022;20(4):115–127. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-115-127>

REVIEW

UDC 616.89-008.454; 616.12-005.4; 575.113

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-115-127>

Clinical and Genetic Aspects of Depression Comorbid Coronary Heart Disease

Aleksander V. Dolzhiykov¹, Daria V. Troshina², Vera E. Golimbet¹, Beatrice A. Volel^{1,2}

¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Daria V. Troshina, dtroshina@mail.ru

Resume

Objective: to analyze available scientific publications on the problem of clinical and genetic aspects of depressive disorders in patients with coronary heart disease (CHD). **Material and methods:** by keywords "coronary heart disease", "mental disorders", "depression", "genetics", "genetic markers", "polymorphism", "personality" articles in English and Russian were searched in the MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of science, eLibrary databases in the period from 2020 to 2021. **Conclusion:** depression comorbid CHD is considered as a clinical problem due to its high prevalence, as well as its influence on the features of the course and prognosis of CHD, as well as on the compliance of patients. Heterogeneity of the clinical structure of depressive disorders in CHD (nosogenic, endogenomorphic, endogenous, somatogenic depression) causes difficulties in differential diagnosis and complex therapeutic measures. There are several factors contributing to the onset of depression in CHD patients: biological, clinical, personal characteristics. Genetic markers of depression in CHD, which have prognostic value, require further clarification.

Keywords: depression, coronary heart disease, genetics, genetic markers, polymorphism, personality

For citation: Dolzhiykov A.V., Troshina D.V., Golimbet V.E., Volel B.A. Clinical and Genetic Aspects of Depression Comorbid Coronary Heart Disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):115–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-115-127>

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия является широко распространенным заболеванием, которым страдает около 10% населения [1, 2]. В то же время распространенность депрессий среди лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) превосходит популяционный показатель в два-три раза и составляет 15–30%, а для легких субдепрессивных состояний и отдельных симптомов депрессии может достигать 52% [3–5].

Коморбидные проявления депрессивного расстройства и ИБС наряду с высокой распространенностью характеризуются целым рядом негативных последствий как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и психического состояния. К ним относят ухудшение кардиологического прогноза с повышением риска коронарных катастроф (инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома), снижение приверженности кардиотропной терапии, ухудшение комплаенса в общении с лечащим врачом, утяжеление депрессивной симптоматики (в том числе с возникновением суицидальных мыслей и намерений), снижение качества жизни и проч. [6–10].

В связи с высокой актуальностью изучения коморбидности депрессии и ИБС с эпидемиологической и клинической точек зрения важной мишенью исследований являются биологические (генетические) маркеры формирования депрессивного расстройства при ИБС, которые могли бы иметь прогностическую ценность.

Целью настоящего обзора было проведение анализа научных исследований, посвященных проблеме клинко-генетических аспектов депрессивных расстройств, коморбидных ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск отечественных и зарубежных публикаций за период с 1990 по 2022 г. в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of science, eLibrary по ключевым словам «coronary heart disease», «depression», «genetics», «genetic markers», «polymorphism», «personality», «ишемическая болезнь сердца», «психические расстройства», «депрессия», «генетика», «генетические маркеры», «личность».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Депрессия как фактор риска возникновения и тяжелого течения ИБС

Психические расстройства (депрессивные, тревожные и др.) на сегодняшний день рассматриваются исследователями в качестве значимого фактора риска развития и более тяжелого течения сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Накопленный к настоящему моменту пул данных демонстрирует влияние депрессии на манифестацию ИБС, а также возникновение ряда жизнеугрожающих сердечно-сосудистых состояний:

инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома, желудочковых аритмий и др. [12–17].

Согласно обширному метаанализу, посвященному риску сердечно-сосудистых заболеваний у людей с психической патологией, включившему 3 211 768 наблюдений с психическими расстройствами (депрессия, шизофрения, биполярное аффективное расстройство), выявлено статистически значимое повышение риска развития ИБС на фоне депрессии в сравнении с контрольной группой (лиц без психической патологии) [4]. В другом метаанализе 30 проспективных когортных исследований ($n = 893\,850$) было продемонстрировано повышение риска развития ИБС на 30% для больных депрессией в сравнении с людьми, не страдающими депрессивным расстройством [8]. Более того, исследователями показана связь между тяжестью депрессивной симптоматики и повышением риска заболеваемости ИБС [18].

По результатам проведенного Q. Wu и соавт. метаанализа, в который вошли более 323 тыс. наблюдений 19 когортных исследований, обнаружена достоверная связь депрессии с повышением риска ИМ на 31%, а риска коронарной смерти — на 36% (в сравнении с больными ИБС без коморбидной депрессии) [19]. Авторы также демонстрируют значимое влияние депрессии на повышение смертности при ИБС. Выявлено, что смертность в группе больных ИБС, перенесших ИМ, и коморбидной депрессией превышает соответствующий показатель в группе без сопутствующих ИБС депрессивных расстройств на 13,5% спустя 6 мес. после коронарного события и на 14% спустя 18 мес. после ИМ [20, 21]. Сопоставимые данные получены и для больных ИБС, не переносивших коронарную катастрофу [22]. Эти негативные кардиотоксические эффекты депрессии сохраняются даже в условиях проводимого лечения — различных терапевтических вмешательств, медикаментозной терапии и специализированного ухода за больными [23, 24].

Среди факторов опосредованного влияния депрессии на сердечно-сосудистую систему выделяют не прямые, или поведенческие (злоупотребление никотином и алкоголем, диета с большим содержанием жиров и углеводов, недостаток или отказ от физической активности, социальная изоляция, ухудшение комплаенса с кардиологом и снижение приверженности терапии), и прямые, или патофизиологические (активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем, подавление активности серотонинергической системы) [25, 26].

Пациенты с коморбидной депрессией и ИБС менее привержены лечению и изменению образа жизни, в частности они значительно реже придерживаются режима приема лекарств и следуют рекомендациям отказа от курения, снижения потребления высокоуглеводной и жирной пищи, выполнения физических упражнений [27]. Астенопатическая симптоматика со снижением повседневной активности в сочетании

с возникающими при депрессии когнитивными нарушениями (ухудшение памяти и внимания) зачастую приводит к несоблюдению режима приема и дозирования сложных многокомпонентных медикаментозных схем [28]. Трудности, возникающие при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий у больных ИБС и коморбидной депрессией, ассоциированы с ослаблением мотивации к лечению и негативным пессимистическим восприятием проводимой терапии в целом [29]. Так, исследователи фиксируют более редкое участие пациентов с ИБС и коморбидной депрессией в программах кардиореабилитации после коронарных событий (в сравнении с пациентами без депрессии), что также приводит к более тяжелому течению заболевания и повышению риска неблагоприятного прогноза ИБС [30, 31].

Общие патофизиологические аспекты депрессии и ИБС

На сегодняшний день учеными убедительно продемонстрировано наличие общих патогенетических звеньев депрессивного расстройства и ИБС на иммунологическом, нейроэндокринном и вегетативном уровнях [32, 33].

Биологическая связь между депрессией, воспалением и ИБС ассоциирована с повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α [34]. Провоспалительные цитокины участвуют в патофизиологических механизмах возникновения депрессии за счет ограничения скорости метаболизма триптофана и изменения метаболизма серотонина [35]. В то же время хроническое воспаление ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией и окислительным стрессом, что является биологической основой атеросклеротического поражения сосудов [36].

Другим важным патофизиологическим механизмом, определяющим связь депрессии и ИБС, является гиперактивность норадренергической системы, сопряженная с повышением выброса катехоламинов, кортизола и альдостерона в крови [37]. Влияние депрессии на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему приводит к повышению уровня кортикотропин-рилизинг фактора (CRF), который, в свою очередь, вызывает рост уровня кортикостероидов и приводит к таким последствиям, как атеросклероз, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и гипертензия [38].

Значимую роль в патогенезе депрессии и ИБС играет также дисфункция вегетативной нервной системы и снижение вариабельности сердечного ритма. У больных ИБС симпатикотония в сочетании со снижением вариабельности сердечного ритма ассоциируется с повышением риска коронарных катастроф [39, 40]. При наличии депрессии у больных наблюдаются аналогичные изменения сердечного ритма, даже в отсутствии коронарного анамнеза [41, 42].

Соотношение тяжести депрессии с выраженностью проявлений ИБС. Болевой синдром при ИБС и депрессия

Наряду с обсужденным ранее влиянием депрессивных расстройств на возникновение, течение и прогноз ИБС авторами убедительно продемонстрирована и обратная связь.

В большом числе работ была установлена ассоциация тяжести проявлений ИБС с возникновением депрессивных расстройств. Так, тяжелые нарушения сердечно-сосудистой системы, возникающие в рамках прогрессирования ИБС (ИМ, нарушения проводимости, декомпенсация ХСН), значимо чаще сопровождаются депрессиями в сравнении с более легкими вариантами кардиологической патологии [43, 36].

Однако связь депрессии с тяжестью кардиологического состояния при ИБС подтверждается не во всех публикациях. По данным O. Smith и соавт., проанализировавших 401 случай с начальной стадией ИБС и 105 случаев с тяжелой стадией ИБС с выраженной ХСН, тяжесть сердечно-сосудистого заболевания не коррелировала с депрессивными проявлениями и их выраженностью [44].

Необходимо также отметить, что часть исследователей, напротив, сообщают об отсутствии связи между тяжестью кардиологического состояния и высокой распространенностью депрессий при ИБС. Так, в исследовании, посвященном изучению депрессии у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, значения распространенности патологии депрессивного спектра (до 40%) и, в частности, большой депрессии (15%) не отличаются от соответствующего показателя для пациентов, не подвергавшихся хирургическому вмешательству [45].

Особая роль в аспекте влияния на возникновение и персистирование депрессивной симптоматики при ИБС придается болевому синдрому. Хроническая боль при соматической патологии считается значимым фактором риска возникновения депрессии [46]. Соответствующие данные получены для целого ряда соматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит [47], неврологическая патология [48], онкологические заболевания [49], а также боль в послеоперационном периоде [50]. Более того, по некоторым данным, длительный болевой синдром является прогностическим маркером суицидального риска у больных депрессией коморбидной соматической патологии [51].

Исследования, посвященные изучению депрессий при ИБС, также выявляют связь между болевым синдромом при ИБС и выраженностью депрессии. Так, при исследовании группы пациентов с высокими значениями по шкале депрессии MMPI (≥ 70) отмечалась значимо большая интенсивность боли в сравнении с группой наблюдений с низкими показателями по шкале депрессии ($p = 0,036$). Больные с выраженными симптомами депрессии достоверно чаще высказывали жалобы на болевые ощущения при функциональных тестах на ишемию миокарда [52]. В другом исследовании,

проведенном на выборке из 196 наблюдений с ИБС, также была продемонстрирована достоверная связь между стенокардией в рамках ИБС и выраженностью проявлений депрессии [53]¹.

Следует отметить, что доступные исследования указывают на наличие корреляции между болью и депрессией, не уточняя направленности причинной связи. Так, жалобы на боли в грудной клетке у пациентов с депрессией могут быть связаны с изменениями в восприятии болевых ощущений [24].

Психопатологическая структура депрессий при ИБС

Психопатологическая структура депрессивных расстройств при ИБС включает нозогенные, эндогенные, эндогенные и соматогенные депрессии, гетерогенные как по механизму возникновения, так и клиническим проявлениям [54, 55].

С эпидемиологической точки зрения наиболее актуальными являются нозогенные депрессии. Так, распространенность нозогенных депрессий при ИБС, согласно исследованиям, проведенным на контингенте кардиологических клиник, достигает 50% [56]. В работе, посвященной изучению депрессий при ИБС, Е.А. Степанова продемонстрировала накопление нозогенных депрессий (61,3% набл.) в выборке с ИБС, тогда как другие клинические варианты выявлялись значительно реже: эндогенные депрессии — 17,9% набл., эндогенные — 13,2% набл., дистимии — 4,7% набл. и соматогенные депрессии — 2,8% набл. [57].

Рассмотрим кратко особенности клинической картины каждого варианта депрессий, возникающих при ИБС.

Нозогенные депрессии — депрессивные расстройства, спровоцированные кардиологической патологией и обусловленные совокупностью психогенных, биологических, социальных и личностных факторов [43, 58]. По данным исследователей, в качестве основных клинических проявлений нозогенных депрессий при ИБС выступает содержательный комплекс, напрямую связанный с актуальным состоянием сердечно-сосудистой системы и прогнозом лечения, астеническая и тревожно-ипохондрическая симптоматика с опасениями повторного приступа стенокардии или развития ИМ и т.п. Клинически значимой особенностью нозогенных депрессий считается связь выраженности проявлений депрессивного расстройства с объективным кардиологическим статусом, что подтверждается разрешением психопатологического расстройства по мере редукции сердечно-сосудистых нарушений [59].

Эндогенные депрессии наряду с подавленностью, заниженной самооценкой, апатией, идеомоторным торможением, тревогой, характеризуются чувством тоски [43]. Ключевой клинической особенностью

эндогенной депрессии при ИБС является подверженность динамики состояния больного ритму эндогенного заболевания. Как правило, пациенты с эндогенными депрессиями при ИБС имеют предшествующий анамнез аффективного заболевания, не связанный с течением кардиологической патологии [57].

Эндогенные депрессии занимают промежуточное место в континууме, располагаясь между нозогенными и эндогенными депрессивными расстройствами. В отличие от больных эндогенными депрессиями, как правило, имеющих анамнез депрессивного заболевания, эндогенные депрессии формируются в непосредственной связи с манифестацией (или нарастанием тяжести) ИБС и протекают в дальнейшем в соответствии с динамикой кардиальной патологии [57].

Соматогенные депрессии непосредственно связаны с сосудистыми и нейробиологическими нарушениями ЦНС и возникают на фоне осложнений ИБС (последние стадии хронической сердечной недостаточности, желудочковые аритмии, острый коронарный синдром, осложнения при проведении кардиохирургических вмешательств) [17, 60]. Наряду с гипотимией в клинической картине соматогенных депрессий доминирует астенопатическая и дисфорическая симптоматика, также могут быть значительно выражены нарушения когнитивных функций (память, внимание, способность усваивать новую информацию) [61].

Личностный преморбид как фактор риска формирования депрессии при ИБС

Личностная predisposition как значимый фактор риска развития психических расстройств, в том числе депрессии, при кардиологической патологии широко обсуждается в литературе. Вместе с тем число работ, сконцентрированных на конституциональных (личностных) особенностях, выступающих предиктором развития депрессии у пациентов с ИБС, остается весьма ограниченным.

Масштабное кросс-культуральное исследование, включавшее 6222 наблюдения с типом личности D и ИБС, выявило ассоциацию личностного типа D («distressed») с более высокой распространенностью депрессии при ИБС (наряду с повышенным артериальным давлением, курением и недостатком физической активности) [62]. В аналогичном исследовании, проведенном на выборке, включавшей 570 пациентов с ИБС, также отмечено значимое преобладание депрессивных расстройств (дистимии) у лиц с личностным типом D [60]. В свою очередь, депрессия в сочетании с типом личности D демонстрирует неблагоприятное влияние на течение ИБС и ухудшение прогноза заболевания, в том числе за счет ослабления или отказа от ухода за собой и выполнения врачебных предписаний [64, 65].

В части исследований в качестве паттерна, определяющего личностную predisposition к возникновению депрессии у больных ИБС, рассматривается нейротизм. Так, согласно результатам работы K.I. Kaptein,

¹ Следует отметить, что в работе M.W. Ketterer и соавт. была также выявлена связь между женским полом и стенокардией [53]. При этом поправок на независимость вклада стенокардии в генез депрессии авторами не проводилось. Таким образом, полученная корреляция стенокардии и депрессии может быть вторичной, обусловленной гендером.

проведенной на выборке из 475 пациентов с ИБС, выраженность показателя нейротизма коррелирует с наличием значимых симптомов депрессии [66].

Другим конституциональным паттерном, выступающим в качестве предиктора депрессии при ИБС, является высокая личностная тревожность [67]. Так, у больных с кардиологической патологией и коморбидной депрессией, выраженность личностной тревожности ассоциирована с тяжестью депрессивных симптомов [68].

В литературе, посвященной исследованиям в области психокardiологии, представлены данные о связи определенных расстройств личности с повышением риска формирования депрессии у пациентов кардиологического профиля [17, 43]. В то же время количество исследований, опирающихся на психопатологический метод и позволяющих оценить вклад личностного фактора в развитие депрессии у больных ИБС, в доступной литературе крайне ограничено.

Генетические аспекты депрессивных расстройств коморбидных ИБС

Коморбидность депрессии и ИБС может рассматриваться в рамках общей модели коморбидности психических и соматических заболеваний, которая предусматривает совместный вклад как биологических факторов, среди которых важная роль отводится генетическим эффектам, так и личностных и социальных факторов. Предполагается, что в основе формирования депрессии и коморбидной соматической патологии лежит каскад общих биологических (генетических) факторов, а также общие модифицирующие и преципитирующие средовые факторы [69]. Проведенные к настоящему моменту времени клинические исследования позволили выделить широкий круг факторов, оказывающих влияние на формирование депрессии при ИБС: биологических, клинических (психопатологических), психологических, личностных (конституциональных), социальных и проч. Между тем генетические аспекты риска депрессивных расстройств у пациентов с ИБС остаются неоднозначными.

В конце XX в. исследователями стали выдвигаться предположения о наличии общей генетической предрасположенности депрессии и ИБС, реализуемой через общие патогенетические звенья [70, 71]. В исследованиях геномных регионов было обнаружено перекрытие областей генома, сцепленных с возникновением депрессии и ИБС [72, 73]. Последующие работы были сосредоточены на поиске общих генов-кандидатов, принимающих участие в развитии депрессии и ИБС. В результате ряда генетических исследований, сосредоточенных на каждом из этих заболеваний по отдельности, были выявлены аномалии в участках 2q33–35 и 15q25.3–26.2, которые в свою очередь стали полем для поиска генов-кандидатов [74].

В последние годы в связи с расширением возможностей технологии полногеномного секвенирования и развитием биоинформатических методов обработки получаемых данных проведены исследования,

позволяющие определить генетические корреляции или, иначе говоря, оценить вклад общих генов между различными группами болезней. В частности, выявлены регионы в геноме, связанные как с риском депрессии, так и с сердечно-сосудистыми заболеваниями [75], включая отдельные подгруппы, в том числе ИБС. Поиск перекрывающихся регионов генома для депрессии и ИБС выявил 675 общих генов [76]. В другом исследовании обнаружено шесть регионов, общих для депрессии и ИБС, при этом варианты, ассоциированные с риском депрессии, составляли риск не только ИБС, но и повышенного содержания триглицеридов, липопротеина низкой плотности и С-реактивного белка [77].

Необходимо отметить, что результаты по оценке генетических корреляций между депрессией и ИБС противоречивы. В ряде работ сообщается о положительных корреляциях, хотя они оцениваются как низкие ($r = 0,12–0,157$) [76, 78]. Другие исследователи обнаружили отрицательную корреляцию ($r = -0,0289$) [79]. Следует отметить, что оценка генетических корреляций стала возможна лишь в последние годы, благодаря накоплению массивов данных по полногеномному секвенированию для различных заболеваний. Первые опубликованные результаты пока не подтверждены в других исследованиях и в значительной степени зависят от имеющихся размеров выборок по каждому заболеванию, поэтому их в целом следует рассматривать как предварительные.

Что касается конкретных генов риска развития депрессии и ИБС, то в их число могут входить гены, связанные с различными важными для обеспечения жизнедеятельности организма системами. Так, по данным метаанализа [77], выявлено 24 гена-кандидата, в том числе гены, участвующие в различных метаболических путях: в передаче сигналов кортикотропин-высвобождающего гормона, АМР-активированной протеинкиназы как ведущего регулятора энергетического гомеостаза; цАМФ-опосредованного и связанного с G-белками рецептора, а также гены моноаминергических и адренергической систем, фолатного цикла, нейротрофических и транскрипционных факторов, циркадианных ритмов и др. Список может быть пополнен за счет ключевых генов-кандидатов, ассоциированных с процессом воспаления и обменом серотонина, а также эндотелиальной дисфункцией, которые являются общими патогенетическими звеньями как депрессии, так и ИБС. Это гены провоспалительных интерлейкинов (IL-1B, IL-6), фактора некроза опухоли (TNF- α), маркера воспаления С-реактивного белка (CRP), гены серотонинергической системы (переносчик (5-HTTLPR) и рецептор (5-HT2B) серотонина), триптофангидроксилаза (TPH1 и TPH2), участвующая в синтезе этого нейротрансмиттера, гены селектина (SELP, SELE), специфического для миоцитов фактора энхансера 2A (MEF2A), миелопероксидазы (MPO), молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) [81–83].

На настоящий момент времени сравнительно хорошо изучен в аспекте ассоциации с депрессией

при ИБС полиморфизм гена — переносчика серотонина 5-HTTLPR [81–83], тогда как другим генам посвящены лишь единичные работы [87, 88]. Полиморфизм 5-HTTLPR представлен двумя вариантами — длинным (L) и коротким (S) аллелям². Рассматриваемый полиморфизм — функциональный: аллель L создает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина в сравнении с аллелем S. В свою очередь генотип SS обеспечивает более низкую способность связывания серотонина [89]. В ряде публикаций обсуждается ассоциация полиморфизма 5-HTTLPR с депрессией, а также определенными личностными паттернами — конституциональной тревожностью и нейротизмом [86]. Так, в работе С.М. Celano и соавт. было обнаружено, что в наблюдениях с кардиологической патологией и коморбидной депрессией высокий уровень тревожности ассоциирован с выраженностью депрессивной симптоматики [68]. S-аллель локуса 5-HTTLPR гена — переносчика серотонина, судя по сообщениям исследователей, также обладает модулирующим эффектом в отношении снижения эмоциональной устойчивости к стрессовым триггерам, что опосредованно повышает риск возникновения психогенно спровоцированного депрессивного расстройства [89]. При этом кардиологическое заболевание и ассоциированное с ним ухудшение соматического состояния выступает в качестве самостоятельного триггера (как биологического, так и психогенного) для развития депрессии, что в наибольшей степени выражено для носителей S-аллеля 5-HTTLPR гена — транспортера серотонина [90]. Так, исследователями подтверждается связь между обсуждаемым генетическим маркером и манифестацией депрессии после ИМ [84, 86]. Также отмечено, что у носителей короткого аллеля чаще появлялись мысли о суициде после развития инфаркта [91], что указывает на снижение стрессоустойчивости у этой группы пациентов. Важно, что в процессе длительного наблюдения за тяжестью симптомов депрессии у пациентов с ИБС наибольшее повышение выраженности симптомов через 1 год наблюдения обнаружено в группе носителей короткого аллеля 5-HTTLPR в сочетании с генотипом, содержащим два аллеля с делецией в гене ангиотензинпревращающего фермента [93].

В части работ авторы оценивают вклад генов и их полиморфизмов, кодирующих рецепторы серотонина типа 2A (5HTR2A) и 2C (5HTR2C). Рецепторы 5-HTR2A расположены в гиппокампе и передней коре, рецепторы 5-HTR2C — в среднем мозге, гипоталамусе и стриатуме. Полиморфизм -1438A/G гена 5-HTR2A расположен в области промотора, что определяет его влияние на функциональную активность рецептора в зависимости от замены нуклеотидов (A — более

высокая функциональная активность или G — более низкая). В нескольких работах выявлена ассоциация между полиморфизмом -1438A/G и депрессией: риск формирования депрессии ассоциирован с генотипом GG [94, 95]. В то же время в более поздних исследованиях сделан вывод об отсутствии соответствующего генетического детерминирования. Так, в метаанализе L. Gu и соавт. были получены данные о влиянии полиморфизма -1438A/G на риск развития шизофрении при отсутствии такой связи для биполярного аффективного расстройства и депрессии [96].

Объектом изучения является также ген 5-HTR2C и его функциональный полиморфизм Cys23Ser, аллель Ser которого связан с более высокой экспрессией. В отдельных работах демонстрируется сопряженность данного полиморфизма с депрессией и биполярным аффективным расстройством [97]. В то же время некоторые авторы высказывают предположения об отсутствии связи функционального полиморфизма гена рецептора серотонина 5-HTR2C с депрессивными симптомами [98].

Другой актуальной мишенью исследований является связь депрессии с полиморфизмом гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF), участвующего в пролиферации, дифференциации и выживании нейронов различной специализации. В литературе рассматривается гипотеза о возможном влиянии BDNF на патогенез сердечно-сосудистой патологии и депрессии: увеличение количества BDNF обнаруживается в коронарных артериях, подвергшихся атеросклеротическим изменениям [99]. Согласно некоторым работам, высокий уровень BDNF в плазме крови может быть ассоциирован с резистентным течением депрессии [100].

Молекулярно-генетические исследования также указывают на ассоциацию гена BDNF и его полиморфизма Val66Met с депрессивным расстройством. Сообщается, что рассматриваемый полиморфизм ассоциирован с изменениями внутриклеточного транспорта и упаковки предшественника BDNF (pro-BDNF), что в свою очередь влияет на регуляцию секреции зрелого белка. У носителей аллеля Met обнаружено снижение секреции BDNF в культурах нейронов гиппокампа [101]. Ассоциации полиморфизма Val66Met с депрессивным расстройством являются предметом изучения большого числа исследователей. Однако, несмотря на широкое обсуждение в литературе, данный вопрос все еще остается дискуссионным.

Необходимо отдельно отметить, что в рассматриваемых генетических исследованиях авторы не анализировали психопатологическую структуру депрессивных расстройств и триггерные факторы, предшествующие манифестации депрессии (непосредственная связь с ИБС — нозогения или другие стрессоры).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре проанализированы различные аспекты коморбидности депрессивных расстройств

² Иногда исследуют триаллельный полиморфизм 5-HTTLPR, который обусловлен дополнительным расщеплением длинного аллеля на два фрагмента с использованием соответствующего фермента рестрикции. Однако в цитируемых в обзоре публикациях этот полиморфизм не исследовали.

и ИБС (клинические, клинко-динамические, генетические), обсуждены вопросы эпидемиологии и патогенеза рассматриваемых заболеваний.

Резюмируя изложенные в тексте обзора данные, необходимо отметить наличие факторов риска развития депрессивного расстройства при ИБС. В ряду таких факторов выявлены клинические (выраженность болевого синдрома, тяжелое течение ИБС с развитием осложнений), личностные (нейротизм, высокая личностная тревожность, тип личности D) и генетические. В свою очередь депрессия, коморбидная ИБС, по данным исследователей, выступает в качестве самостоятельного фактора ухудшения течения и прогноза ИБС.

С учетом существования большого числа работ, определяющих генетические маркеры депрессий у больных ИБС (S/L HTTPLR, -1438A/G 5-HTR2A, Cys23Ser 5-HTR2C, Val66Met BDNF и др.), представляется крайне актуальным дальнейшее совершенствование прогностических моделей риска возникновения депрессивного расстройства при ИБС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, Wang P, Wells KB, Zaslavsky AM. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med.* 2005;352.24:2515–2523. doi: [10.1056/NEJMsa043266](https://doi.org/10.1056/NEJMsa043266)
2. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–10. doi: [10.1038/s41598-018-21243-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x)
3. Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):849–857. doi: [10.1016/s0022-3999\(02\)00304-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00304-5) PMID: 12377293
4. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, Thapa-Chhetri N, Fornaro M, Gallicchio D, Collantoni E, Pigato G, Favaro A, Monaco F, Kohler C, Vancampfort D, Ward PV, Gaughran F, Carvalho AF, Stubbs B. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry.* 2017;16(2):163–180. doi: [10.1002/wps.20420](https://doi.org/10.1002/wps.20420)
5. Moradi M, Doostkami M, Behnamfar N, Rafiemanesh H, Behzadmehr R. Global prevalence of depression among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2021;100848. doi: [10.1016/j.cpcardiol.2021.100848](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100848)
6. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33(3):203.
7. Leung YW, Flora DB, Gravely S, Irvine J, Carney RM, Grace SL. The impact of pre-morbid and post-morbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among coronary heart disease patients: A meta-analysis. *Psychosom Med.* 2012;74(8):786. doi: [10.1097/PSY.0b013e31826ddbde](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31826ddbde)
8. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, Wang Y, Xu X, Yin X, Deng J, Li L, Cao S, Lu Z. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC psychiatry.* 2014;14(1):1–11. doi: [10.1186/s12888-014-0371-z](https://doi.org/10.1186/s12888-014-0371-z)
9. Лебедева ЕВ, Симуткин ГГ, Счастный ЕД, Репин АН, Сергиенко ТН. Особенности тревожно-депрессивных расстройств и суицидального поведения у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца. *Суицидология.* 2014;5(2):69–76.
- Lebedeva EV, Simutkin GG, Schastnyy ED, Repin AN, Sergienko TN. Particularly disturbing, depressive disorders and suicidal behavior in patients of elderly and senile age with chronic CAD. *Suicidology.* 2014;5(2):69–76. (In Russ.).
10. Лебедева ЕВ, Счастный ЕД, Симуткин ГГ, Сергиенко ТН, Нонка ТГ, Репин АН, Аксенов ММ, Перчаткина ОЭ, Рахмазова ЛД. Влияние аффективных расстройств с различным риском суицидального поведения на выживание больных, получающих консервативную терапию хронической ИБС и проживающих в Томске и Томской области. *Суицидология.* 2017;8(3):84–94.
- Lebedeva EV, Schastnyy ED, Simutkin GG, Sergienko TN, Nonka TG, Repin AN, Axenov MM, Perchatkina OE, Rakhmazova LD. Influence of affective disorders with different risk of suicidal behavior on survival of patients receiving conservative therapy of chronic coronary artery disease. *Suicidology.* 2017;8(3):84–94. (In Russ.).
11. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):31–40. doi: [10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert](https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert) PMID: 29946209; PMCID: PMC6016051.
12. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6):627–636. doi: [10.1001/archpsyc.60.6.627](https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.627)
13. Ziegelstein RC. Acute emotional stress and cardiac arrhythmias. *JAMA.* 2007;298(3):324–329. doi: [10.1001/jama.298.3.324](https://doi.org/10.1001/jama.298.3.324)
14. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med.* 2004;66(3):305–315.
15. Pimple P, Lima BB, Hammadah M, Wilmot K, Ramadan R, Levantsevych O, Sullivan S, Kim JH, Kaseer BL, Shah AJ, Ward L, Raggi P, Bremner JD, Hanfelt J, Quyyumi AA, Lewis T, Vaccarino V. Psychological distress and subsequent cardiovascular events in

- individuals with coronary artery disease. *JAHA*. 2019;8(9):e011866. doi: [10.1161/JAHA.118.011866](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011866)
16. Silverman AL, Herzog AA, Silverman DI. Hearts and minds: stress, anxiety, and depression: un-sung risk factors for cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2019;27(4):202–207. doi: [10.1097/CRD.0000000000000228](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000228)
 17. Беляевская АА, Петелин ДС, Волель БА, Тернов-
вой КС. Впервые возникшая депрессия у паци-
ентов с острым коронарным синдромом. *Россий-
ский электронный журнал лучевой диагностики*.
2022;12(1):89–97.
Beliaevskaia AA, Petelin DS, Volel BA, Ternovoy SK.
First-time depression in patients with acute coronary
syndrome. *Rossiiskij elektronnyj zhurnal luchevoj diag-
nostiki*. 2022;12(1):89–97. (In Russ.).
 18. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary
heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(3):145–155.
doi: [10.1038/nrcardio.2016.181](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.181) Epub 2016 Nov 17.
PMID: 27853162
 19. Wu Q, Kling JM. Depression and the risk of myocar-
dial infarction and coronary death: a meta-analysis
of prospective cohort studies. *Medicine*. 2016;95(6).
doi: [10.1097/MD.0000000000002815](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002815)
 20. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression
and 18-month prognosis after myocardial infarction.
Circulation. 1995;91(4):999–1005.
 21. Mathur R, Pérez-Pinar M, Foguet-Boreu Q, Ayis S.
Risk of incident cardiovascular events amongst in-
dividuals with anxiety and depression: A prospective
cohort study in the east London primary care data-
base. *J Affect Disord*. 2016;206:41–47. doi: [10.1016/j.jad.2016.07.046](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.046)
 22. Lebedeva EV, Schastnyy ED, Simutkin GG, Sergien-
ko TN, Nonka TG, Repin AN. Patients with mood dis-
orders and chronic coronary artery disease receiv-
ing conservative therapy have a higher risk of death
during affective episode. Abstracts of the 25th Euro-
pean Congress of Psychiatry 1–4 April, Florence, Ita-
ly. *Europ Psychiat*. 2017;41:476–S476. doi: [10.1016/j.eurpsy.2017.01.554](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.554)
 23. Parashar S, Rumsfeld JS, Spertus JA, Reid KJ,
Wenger NK, Krumholz HM, Amin A, Weintraub WS,
Lichtman J, Dawood N, Vaccarino V. Time course of de-
pression and outcome of myocardial infarction. *Arch
Intern Med*. 2006;166(18):2035–2043. doi: [10.1001/
archinte.166.18.2035](https://doi.org/10.1001/archinte.166.18.2035)
 24. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cube-
do J, Dorobantu M, Duncker D, Koller A, Manfrini O,
Milicic D, Padro T, Pries AR, Quyyumi AA, Tousou-
lis D, Trifunovic D, Vasiljevic Z, de Wit C, Bugiardi-
ni R. Depression and coronary heart disease: 2018
position paper of the ESC working group on coronary
pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*.
2020;41(17):1687–1696. doi: [10.1093/eurheartj/
ehy913](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913)
 25. Ghosh RK, Ball S, Prasad V, Gupta A. Depression in
heart failure: Intricate relationship, pathophysiology
and most updated evidence of interventions from re-
cent clinical studies. *Int J Cardiol*. 2016;224:170–177.
doi: [10.1016/j.ijcard.2016.09.063](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.063)
 26. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship
between depression and medication adherence in
cardiovascular disease: the perfect challenge for
the integrated care team. *Patient Prefer Adherence*
2017;11:547. doi: [10.2147/PPA.S127277](https://doi.org/10.2147/PPA.S127277)
 27. Holvast F, Wouters H, Hek K, Schellevis F, Voshaar RO,
van Dijk L, Burger H, Verhaak P. Non-adherence to
cardiovascular drugs in older patients with de-
pression: A population-based cohort study. *Int
J Cardiol*. 2019;274:366–371. doi: [10.1016/j.ij-
card.2018.08.100](https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2018.08.100)
 28. Rieckmann N, Gerin W, Kronish IM, Burg MM, Chap-
lin WF, Kong G, Lesperance F, Davidson KW. Course
of depressive symptoms and medication adher-
ence after acute coronary syndromes: an electron-
ic medication monitoring study. *J Am Coll Cardiol*.
2006;48(11):2218–2222.
 29. Rao A, Zecchin R, Newton PJ, Phillips JL, DiGia-
como M, Denniss AR, Hickman LD. The preva-
lence and impact of depression and anxiety in
cardiac rehabilitation: A longitudinal cohort
study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(5):478–489.
doi: [10.1177/2047487319871716](https://doi.org/10.1177/2047487319871716)
 30. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression
and medication adherence in outpatients with coro-
nary heart disease: findings from the Heart and Soul
Study. *Arch intern medicine*. 2005;165(21):2508–
2513. doi: [10.1001/archinte.165.21.2508](https://doi.org/10.1001/archinte.165.21.2508)
 31. Swardfager W, Herrmann N, Marzolini S, Saleem M,
Farber SB, Kiss A, Oh PL, Lanctot KL. Major depressive
disorder predicts completion, adherence, and out-
comes in cardiac rehabilitation: a prospective cohort
study of 195 patients with coronary artery disease.
J Clin Psychiatry. 2010;71(9):11022. doi: [10.4088/
JCP.09m05810blu](https://doi.org/10.4088/JCP.09m05810blu)
 32. Розин АИ, Гарганеева НП, Счастны ЕД, Репин АН.
Депрессивные расстройства у пациентов кардио-
логического стационара. *Сибирский журнал клини-
ческой и экспериментальной медицины*. 2010;25(3–
1):29–33.
Rozin AI, Garganeyeva NP, Schastny ED, Repin AN.
Depressive disorders in cardiac patients. *Sibirskij
zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noj mediciny*.
2010;25(3–1):29–33. (In Russ.).
 33. Bremner JD, Campanella C, Khan Z, Fani N, Kasher N,
Evans S, Reiff C, Mishra S, Ladd S, Nye JA, Raggi P, Vac-
carino V. Brain mechanisms of stress and depression in
coronary artery disease. *J Psychiat Res*. 2019;109:76–
88. doi: [10.1016/j.jpsychires.2018.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.017)
 34. Caruso G, Fresta CG, Grasso M, Santangelo R, Lazza-
rino G, Lunte SM, Caraci F. Inflammation as the com-
mon biological link between depression and cardio-
vascular diseases: Can carnosine exert a protective
role? *Curr Med Chem*. 2020;27(11):1782–1800. doi: [10.2174/0929867326666190712091515](https://doi.org/10.2174/0929867326666190712091515)

35. Petralia MC, Mazzone E, Fagone P, Basile MS, Lenzo V, Quattropiani MC, Nicoletti F. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation? *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102504. doi: [10.1016/j.autrev.2020.102504](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102504)
36. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, Butler J, Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):337–344. doi: [10.1007/s10741-020-09987-z](https://doi.org/10.1007/s10741-020-09987-z)
37. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Europ Heart J.* 2014;35(21):1365–1372.
38. Узбеков МГ, Максимова НМ. Моноамино-гормональные связи в патогенезе тревожной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2015;115(1–2):52–55. doi: [10.17116/jnevro20151151252-55](https://doi.org/10.17116/jnevro20151151252-55)
Uzbekov MG, Maximova NM. Monoamine-hormonal interactions in the pathogenesis of anxious depression. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(1–2):52–55. (In Russ.).
39. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, Basile F, Silveri NG. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13(4):299–307.
40. Kidwell M, Ellenbroek BA. Heart and soul: heart rate variability and major depression. *Behav Pharmacol.* 2018;29(2):152–164. doi: [10.1097/FBP.0000000000000387](https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000387)
41. Dao TK, Youssef NA, Gopaldas RR, Chu D, Bakaeen F, Wear E, Menefee D. Autonomic cardiovascular dysregulation as a potential mechanism underlying depression and coronary artery bypass grafting surgery outcomes. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:36. doi: [10.1186/1749-8090-5-36](https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-36) PMID: 20465820; PMCID: PMC2882369
42. Koch C, Wilhelm M, Salzmann S, Rief W, Euteneuer F. A meta-analysis of heart rate variability in major depression. *Psychological Medicine.* 2019;49(12):1948–1957.
43. Смулевич АБ. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Психические расстройства в общей медицине.* 2013;4:4–9.
Smulevich AB. Depression in cardiovascular diseases. *Psichicheskie rasstrojstva v obshchej medicine.* 2013;4:4–9. (In Russ.).
44. Smith OR, Van Den Broek KC, Renkens M, Denollet J. Comparison of fatigue levels in patients with stroke and patients with end-stage Heart failure: application of the fatigue assessment scale. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1915–1919. doi: [10.1111/j.1532-5415.2008.01925.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01925.x)
45. Tully PJ, Baker RA. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *JGC.* 2012;9(2):197. doi: [10.3724/SP.J.1263.2011.12221](https://doi.org/10.3724/SP.J.1263.2011.12221)
46. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, Dascal J, Marcia L, Gohar Y, Eskander L, Yadegar J, Hanna S, Sadek A, Aguilar-Hernandez L, Danovitch I, Louy C. Pain and depression: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry* 2018;26(6):352–363.
47. Maldonado G, Ríos C, Paredes C, Ferro C, Intriago MJ, Aguirre C, Avila V, Moreno M. Depression in rheumatoid arthritis. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition).* 2017;24(2):84–91. doi: [10.1016/j.rcreue.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2017.07.001)
48. Волель БА, Петелин ДС, Рожков ДО. Хроническая боль в спине и психические расстройства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(S1):17–24.
Volel BA, Petelin DS, Rozhkov DO. Chronic back pain and mental disorders. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika.* 2019;11(S1):17–24. (In Russ.).
49. Farrant L, Harding R, Anderson D, Greeff L, Kassanje R, Krause R, Mohamed Z, Parkers J, Gwyther L. Symptom prevalence and burden, and the risk of depression among patients with advanced cancer attending two South African oncology units. *Ecancermedicalscience.* 2022;16. doi: [10.3332/ecancer.2022.1349](https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1349) eCollection 2022
50. Цединова ЮБ, Чурюканов МВ, Медведева ЛА, Загорюлько ОИ, Болтенкова ВИ, Галеев НА. Психологические особенности пациентов с хронической послеоперационной болью. *Российский журнал боли.* 2020;18(2):29–33.
Tsedinova YB, Churuykanov MV, Medvedeva LA, Zagorulklo OI, Boltenkova VI, Galeev NA. Psychological characteristics of patients with chronic postsurgical pain. *Rossiiskij zhurnal boli.* 2020;18(2):29–33. (In Russ.).
51. Conejero I, Olié E, Calati R, Ducasse D, Courtet P. Psychological Pain, Depression, and Suicide: Recent Evidences and Future Directions. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(5):33. doi: [10.1007/s11920-018-0893-z](https://doi.org/10.1007/s11920-018-0893-z) PMID: 29623441
52. Light KC, Herbst MC, Bragdon EE, Hinderliter AL, Koch GG, Davis MR, Sheps DS. Depression and type A behavior pattern in patients with coronary artery disease: relationships to painful versus silent myocardial ischemia and beta-endorphin responses during exercise. *Psychosom Med.* 1991;53(6):669–683. doi: [10.1097/00006842-199111000-00007](https://doi.org/10.1097/00006842-199111000-00007) PMID: 1758950
53. Ketterer MW, Bekkouche NS, Goldberg AD, McMahon RP, Krantz DS. Symptoms of anxiety and depression are correlates of angina pectoris by recent history and an ischemia-positive treadmill test in patients with documented coronary artery disease in the pimi study. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2011;2011:134040. doi: [10.1155/2011/134040](https://doi.org/10.1155/2011/134040) Epub 2011 Nov 17. PMID: 22175000; PMCID: PMC3226294
54. Смулевич АБ, Дубницкая ЭБ. Депрессия — актуальные проблемы систематики. *Журнал неврологии*

- и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2012;112(11–2):11–20.
- Smulevich AB, Dubnitskaia EB. Actual problems of systematics of depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11–2):11–20. (In Russ.).
55. Петрова НН. Структура психических расстройств и личностно-психологические особенности у больных кардиологического профиля. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(1):81–86. doi: [10.29413/ABS.2019-4.1.12](https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.1.12)
- Petrova NN. Mental disorders and personal psychological characteristics in patients with cardiovascular diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(1):81–86. (In Russ.) doi: [10.29413/ABS.2019-4.1.12](https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.1.12)
56. Андриященко АВ. Распространенность и структура психических расстройств в общей медицине. *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;1:14–27.
- Andryushchenko AV. Prevalence and structure of psychiatric disorders in general medicine. *Psichicheskie rasstrojstva v obshchej medicine*. 2011;1:14–27. (In Russ.).
57. Степанова ЕА. Депрессивные расстройства в кардиологической практике и подходы к терапии. *Психическое здоровье*. 2011;3(58):78–84.
- Stepanova EA. Depressive disorders in cardiology and approaches to therapy. *Psichicheskoe zdorov'e*. 2011;3(58):78–84. (In Russ.).
58. Белялов ФИ. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):104–109.
- Belialov FI. Depression, anxiety, and stress in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(8):104–109. (In Russ.).
59. Смулевич АБ. Депрессии в клинической практике врачей общемедицинских специальностей. *РМЖ*. 2011;19(9):597–600.
- Smulevich AB. Depressii v klinicheskoy praktike vrachej obshchemedicinskih special'nostej. *RMZH*. 2011;19(9):597–600. (In Russ.).
60. Liblik K, Mulvagh SL, Hindmarch CCT, Alavi N, Johri AM. Depression and anxiety following acute myocardial infarction in women. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(6):341–347. doi: [10.1016/j.tcm.2021.07.005](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.07.005) Epub 2021 Aug 5. PMID: 34363978
61. Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan PW, Mentz RJ, Pastva AM, Nelson MB, Upadhy B, Reeves GR. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults ≥ 60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: insights from the REHAB-HF trial. *Circ Heart Fail*. 2018;11(11):e005254. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005254](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005254)
62. Kupper N, Pedersen SS, Höfer S, Saner H, Oldridge N, Denollet J. Cross-cultural analysis of type D (distressed) personality in 6222 patients with ischemic heart disease: a study from the International HeartQoL Project. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):327–333. doi: [10.1016/j.ijcard.2011.10.084](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.084)
63. Lambertus F, Herrmann-Lingen C, Fritzsche K, Hamacher S, Hellmich M, Jünger J, Ladwig KH, Michal M, Ronel J, Schultz JH, Vitinius F, Weber C, Albus C. Prevalence of mental disorders among depressed coronary patients with and without Type D personality. Results of the multi-center SPIRR-CAD trial. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018;50:69–75. doi: [10.1016/j.genhosppsych.2017.10.001](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.10.001)
64. de Jonge P, Denollet J, van Melle JP, Kuypers A, Honig A, Schene AH, Ormel J. Associations of type-D personality and depression with somatic health in myocardial infarction patients. *J Psychosom Res*. 2007;63(5):477–482. doi: [10.1016/j.jpsychores.2007.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.06.002)
65. Widdershoven J, Kessing D, Schiffer A, Denollet J, Kupper N. How are depression and type D personality associated with outcomes in chronic heart failure patients? *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(3):244–253. doi: [10.1007/s11897-013-0139-7](https://doi.org/10.1007/s11897-013-0139-7)
66. Kaptein KI, De Jonge P, Van Den Brink RH, Korf J. Course of depressive symptoms after myocardial infarction and cardiac prognosis: a latent class analysis. *Psychosom Med*. 2006;68(5):662–668. doi: [10.1097/01.psy.0000233237.79085.57](https://doi.org/10.1097/01.psy.0000233237.79085.57)
67. Stafford L, Berk M, Jackson HJ. Are illness perceptions about coronary artery disease predictive of depression and quality of life outcomes? *J Psychosom Res*. 2009;66(3):211–220. doi: [10.1016/j.jpsychores.2008.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.09.005)
68. Celano CM, Huffman JC. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev*. 2011;19(3):130–142. doi: [10.1097/CRD.0b013e31820e8106](https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31820e8106)
69. Рукавишников ГВ, Кибитов АО, Мазо ГЭ, Незнанов НГ. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(1):89–96. doi: [10.17116/jnevro201911901189](https://doi.org/10.17116/jnevro201911901189)
- Rukavishnikov GV, Kibitov AO, Mazo GE, Neznanov NG. Genetic comorbidity of depression and somatic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(1):89–96. (In Russ.).
70. Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med*. 1996;58:99–110. doi: [10.1097/00006842-199603000-00001](https://doi.org/10.1097/00006842-199603000-00001)
71. Empana JP, Sykes DH, Luc G, Juhan-Vague I, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Bingham A, Montaye M, Ruidavets JB, Haas B, Evans A, Jouven X, Ducimetiere P; PRIME Study Group. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME).

- Circ.* 2005;111(18):2299–2305. doi: [10.1161/01.CIR.0000164203.54111.AE](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000164203.54111.AE)
72. Huezo-Diaz P, Tandon K, Aitchison KJ. The genetics of depression and related traits. *Curr Psychiatry Rep.* 2005;7(2):117–124. doi: [10.1007/s11920-005-0008-5](https://doi.org/10.1007/s11920-005-0008-5)
 73. Hamet P, Tremblay J. Genetics and genomics of depression. *Metabolism.* 2005;54(5):10–15. doi: [10.1016/j.metabol.2005.01.006](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.01.006)
 74. McCaffery JM, Frasure-Smith N, Dubé MP, Thérioux P, Rouleau GA, Duan Q, Lespérance F. Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med.* 2006;68(2):187–200. doi: [10.1097/01.psy.0000208630.79271.a0](https://doi.org/10.1097/01.psy.0000208630.79271.a0)
 75. Lu Y, Wang Z, Georgakis MK, Lin H, Zheng L. Genetic Liability to Depression and Risk of Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction, and Other Cardiovascular Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e017986. doi: [10.1161/JAHA.120.017986](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017986)
 76. Zhang F, Cao H, Baranova A. Shared Genetic Liability and Causal Associations Between Major Depressive Disorder and Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2021;11(8):735136. doi: [10.3389/fcvm.2021.735136](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.735136)
 77. Torgersen K, Rahman Z, Bahrami S, Hindley GFL, Parker N, Frei O, Shadrin A, O'Connell KS, Tesli M, Smeland OB, Munkhaugen J, Djurovic S, Dammen T, Andreassen OA. Shared genetic loci between depression and cardiometabolic traits. *PLoS Genet.* 2022;18(5):e1010161. doi: [10.1371/journal.pgen.1010161](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010161)
 78. Hagenaars SP, Coleman JRI, Choi SW, Gaspar H, Adams MJ, Howard DM, Hodgson K, Traylor M, Air TM, Andlauer TFM, Arolt V, Baune BT, Binder EB, Blackwood DHR, Boomsma DI, Campbell A, Cearns M, Czamara D, Dannlowski U, Domschke K, de Geus EJC, Hamilton SP, Hayward C, Hickie I, Hottenga JJ, Ising M, Jones I, Jones LA, Kotalik Z, Lucae S, Martin NG, Milanese Y, Mueller-Myhsok B, Owen MJ, Padmanabhan S, Penninx BWJH, Pistis G, Porteous DJ, Preisig M, Ripke S, Shyn SI, Sullivan PF, Whitfield J, Wray NR, McIntosh AM, Deary IJ, Breen G, Lewis CM. Genetic comorbidity between major depression and cardio-metabolic traits, stratified by age at onset of major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2020;183(6):309–330. doi: [10.1002/ajmg.b.32807](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32807)
 79. Wong BC, Chau CK, Ao FK, Mo CH, Wong SY, Wong YH, So HC. Differential associations of depression related phenotypes with cardiometabolic risks: Polygenic analyses and exploring shared genetic variants and pathways. *Depress Anxiety.* 2019;36(4):330–344. doi: [10.1002/da.22861](https://doi.org/10.1002/da.22861)
 80. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017;24;7(1):e1007. doi: [10.1038/tp.2016.261](https://doi.org/10.1038/tp.2016.261)
 81. López-León S, Janssens ACJW, Gonzalez-Zuloe-ta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, Van Duijn CM. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2008;13(8):772–785. doi: [10.1038/sj.mp.4002088](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002088)
 82. Tamatam A, Khanum F, Bawa AS. Genetic biomarkers of depression. *Indian J Hum Genet.* 2012;18(1):20–33. doi: [10.4103/0971-6866.96639](https://doi.org/10.4103/0971-6866.96639) PMID: 22754217; PMCID: PMC3385174
 83. Hepgul N, Cattaneo A, Zunszain PA, Pariante CM. Depression pathogenesis and treatment: what can we learn from blood mRNA expression? *BMC medicine.* 2013;11(1):1–13. doi: [10.1186/1741-7015-11-28](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-28)
 84. Otte C, McCaffery J, Ali S, Whooley MA. Association of a serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) with depression, perceived stress, and norepinephrine in patients with coronary disease: the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry.* 2007;164(9):1379–1384. doi: [10.1176/appi.ajp.2007.06101617](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06101617)
 85. Warnke K, Brandt J, Jörgens S, Arolt V, Beer K, Domschke K, Haverkamp W, Fuhlmann SL, Muller-Nordhorn J, Rieckmann N, Schwarte K, Grosse L. Association of 5-HTTLPR/rs25531 with depressive symptoms in patients with coronary heart disease: A prospective study. *J Aff Disord.* 2020;277:531–539. doi: [10.1016/j.jad.2020.08.046](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.046)
 86. Zhang LJ, Zeng XT, Zhao MJ, He DF, Liu JY, Liu MY. The important effect of 5-HTTLPR polymorphism on the risk of depression in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2020;20(1):1–8. doi: [10.1186/s12872-020-01424-1](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01424-1)
 87. Otte C, Wüst S, Zhao S, Pawlikowska L, Kwok PY, Whooley MA. Glucocorticoid receptor gene and depression in patients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study-2009 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(10):1574–1581. doi: [10.1016/j.psyneuen.2009.08.016](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.08.016)
 88. Wigner P, Czarny P, Synowiec E, Bijak M, Biatek K, Talarowska M, Galecki P, Szemraj J, Sliwinski T. Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders. *J Cell Mol Med.* 2018;22(3):1778–1791. doi: [10.1111/jcmm.13459](https://doi.org/10.1111/jcmm.13459) Epub 2018 Jan 5. Erratum in: *J Cell Mol Med.* 2018;22(10):5171. PMID: 29314569; PMCID: PMC5824396
 89. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Fitzgerald HE, Zucker RA, Little KY. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet.* 2002;114(2):230–234. doi: [10.1002/ajmg.10187](https://doi.org/10.1002/ajmg.10187)
 90. Daniele A, Divella R, Paradiso A, Mattioli V, Romito F, Giotta F, Cassamassima P, Quaranta M. Serotonin transporter polymorphism in major depressive

- disorder (MDD), psychiatric disorders, and in MDD in response to stressful life events: causes and treatment with antidepressant. *In vivo*. 2011;25(6):895–901.
91. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch gen psychiatry*. 2011;68(5):444–454. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2010.189](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.189)
 92. Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS, Kim JM. Genetic predisposition toward suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome. *Oncotarget*. 2017;8:94951–94958. doi: [10.18632/oncotarget.21661](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21661)
 93. Meyer T, Rothe I, Staab J, Deter HC, Fangauf SV, Hamacher S, Hellmich M, Jünger J, Ladwig KH, Michal M, Petrowski K, Ronel J, Söllner W, Weber C, de Zwaan M, Williams RB, Albus C, Herrmann-Lingen C; SPIRR-CAD Investigators. Length Polymorphisms in the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene and the Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region Constitute a Risk Haplotype for Depression in Patients with Coronary Artery Disease. *Biochem Genet*. 2020;58(4):631–648. doi: [10.1007/s10528-020-09967-w](https://doi.org/10.1007/s10528-020-09967-w)
 94. Chee IS, Lee SW, Kim JL, Wang SK, Shin YO, Shin SC, Lee YH, Hwang HM, Lim MR. 5-HT2A receptor gene promoter polymorphism-1438A/G and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 2001;11(3):111–114. doi: [10.1097/00041444-200109000-00001](https://doi.org/10.1097/00041444-200109000-00001) PMID: 11702051
 95. Choi MJ, Lee HJ, Lee HJ. Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene. *Neuropsychobiology*. 2004;49:38–41.
 96. Gu L, Long J, Yan Y, Chen Q, Pan R, Xie X, Mao X, Hu X, Wei B, Su L. HTR2A-1438A/G polymorphism influences the risk of schizophrenia but not bipolar disorder or major depressive disorder: a meta-analysis. *J Neurosci Res*. 2013;91(5):623–633. doi: [10.1002/jnr.23180](https://doi.org/10.1002/jnr.23180) Epub 2013 Feb 13. PMID: 23404241
 97. Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, Thuillez C, Bourin M. 5-HT2C receptors in psychiatric disorders: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;66:120–135. doi: [10.1016/j.pnpbp.2015.12.006](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.12.006) Epub 2015 Dec 29. PMID: 26739950
 98. Brummett BH, Babyak MA, Singh A, Hauser ER, Jang R, Huffman KM, Kraus WE, Shah SH, Siegler IC, Williams RB. Lack of association of a functional polymorphism in the serotonin receptor gene with body mass index and depressive symptoms in a large meta-analysis of population based studies. *Front Genet*. 2018;9:423. doi: [10.3389/fgene.2018.00423](https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00423)
 99. Taşçı İ, Kabul HK, Aydoğdu A. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in cardiometabolic physiology and diseases. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12(8):684–648. doi: [10.5152/akd.2012.221](https://doi.org/10.5152/akd.2012.221) Epub 2012 Sep 18. PMID: 22989797
 100. Uint L, Bastos GM, Thurow HS, Borges JB, Hirata TDC, França JID, Sousa A. Increased levels of plasma IL-1b and BDNF can predict resistant depression patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019;65:361–369. doi: [10.1590/1806-9282.65.3.361](https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.361)
 101. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004;24(18):4401–4411. doi: [10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004) PMID: 15128854; PMCID: PMC6729450

Сведения об авторах

Александр Вячеславович Должиков, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6936-6559>

Dolgikovav@yandex.ru

Дарья Викторовна Трошина, кандидат медицинских наук, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>

troshina_d_v@staff.sechenov.ru

Вера Евгеньевна Голимбет, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

golimbet@mail.ru

Беатриса Альбертовна Волель, доктор медицинских наук, профессор, директор, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

volel_b_a@staff.sechenov.ru

Information about the authors

Aleksander V. Dolzhikov, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6936-6559>

Dolgikovav@yandex.ru

Daria V. Troshina, Candidate of Medical Sciences, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>

troshina_d_v@staff.sechenov.ru

Vera E. Golimbet, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Genetics, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

golimbet@mail.ru

Beatrice A. Volel, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University), FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

volel_b_a@staff.sechenov.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflicts of interest.

Дата поступления 20.06.2022
Received 20.06.2022

Дата рецензии 10.08.2022
Revised 10.08.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

© Мирошниченко И.И., 2022

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.89; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-128-138>

Мониторинг эффективности антипсихотической терапии

Игорь Иванович Мирошниченко

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Игорь Иванович Мирошниченко, igormir@psychiatry.ru

Резюме

Обоснование: концепция персонализированной медицины в диагностике и терапии психических расстройств олицетворяет индивидуальный подход к лечению на основе генотипа и фенотипа пациента. **Цель:** обсуждение основных современных подходов к индивидуализации психофармакотерапии: генотипирование, определение уровня биомаркеров и терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). **Методы:** базы данных медицинских и биологических публикаций (MEDLINE, PubMed); клинические наблюдения. **Результаты:** приведены примеры генетических тестов, позволяющих оптимизировать терапию психических заболеваний. Рассмотрена концепция биомаркеров как диагностических и терапевтических индикаторов в персонализированной медицине. Определены перспективные направления научного поиска: метаболизм, транспортеры, нейротрансмиттеры (медиаторы), эпигенетика, а также популяционное моделирование фармакокинетики антипсихотиков. Приведены конкретные примеры ТЛМ содержания антипсихотиков. **Заключение:** рассмотренные направления исследований ориентированы на внедрение принципов персонализированной и трансляционной медицины в рутинную психиатрическую практику.

Ключевые слова: персонализированная медицина, фармакогенетика, фармакокинетика, шизофрения, биомаркер, антипсихотики, терапевтический лекарственный мониторинг, мишени, нейромедиаторы

Для цитирования: Мирошниченко И.И. Мониторинг эффективности антипсихотической терапии. *Психиатрия*. 2022;20(4):128–138. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-128-138>

REVIEW

UDC 616.89; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-128-138>

Monitoring of the Antipsychotic Therapy Effectiveness

Igor I. Miroshnichenko

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Igor I. Miroshnichenko, igormir@psychiatry.ru

Summary

Background: there is seminal medicine direction in the diagnosis and therapy of mental disorders, namely personalized medicine. Its concept embodies an individual approach to treatment based on the genotype and phenotype of the patient. **Objective:** the presented paper deal with the main modern approaches to the individualization of psychopharmacotherapy: genotyping, determination of the level of biomarkers and therapeutic drug monitoring (TDM). **Methods:** databases of medical and biological publications (MEDLINE, PubMed); clinical observations. **Results:** examples of genetic tests that allow optimizing the therapy of mental illness are presented. The concept of biomarkers as diagnostic and therapeutic indicators in personalized medicine is considered. Other promising areas of scientific research are briefly described: metabolism, transporters, neurotransmitters (mediators), epigenetics. Population modeling of antibiotic pharmacokinetics also deserves attention. Specific examples of TDM content of antipsychotics are given. **Conclusion:** the reviewed research directions focused on the introduction of the principles of personalized and translational medicine into routine psychiatric practice.

Keywords: personalized medicine, pharmacogenetics, pharmacokinetics, biomarker, schizophrenia, antipsychotic drugs therapeutic drug monitoring, targets, neuromediators

For citation: Miroshnichenko I.I. Monitoring of the Antipsychotic Therapy Effectiveness. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):128–138. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-128-138>

We build too many walls and not enough bridges.
Isaac Newton (1642–1727)

В эру персонализированной медицины (ПМ) особое значение приобретает индивидуальный подход к лечению на основе генотипа и фенотипа пациента. Это способствует диагностике, принятию аргументированных решений и внедрению их в клиническую практику. Диагностический раздел ПМ в первом приближении состоит в определении сущности заболевания, адекватной схемы лечения и выбора эффективного лекарственного средства. В рамках ПМ клиницист регулярно использует данные генетических тестов и мониторинга. Мониторинг подразделяется на клинический, фармакодинамический (ФД) и фармакокинетический (ФК). В последнем случае применяется словосочетание «терапевтический лекарственный мониторинг» (ТЛМ). ТЛМ весьма актуален в случае применения лекарственных веществ (ЛВ) с узким терапевтическим диапазоном (низким терапевтическим индексом). Необходимым условием адекватности применения ТЛМ является значимая корреляция между концентрацией препарата в крови и терапевтическим, а также токсическим эффектом.

В библиографической базе данных MEDLINE термин «personalized medicine» используется с 1999 г., но большая часть соответствующей литературы по-прежнему индексируется под терминами «pharmacogenomics» и «pharmacogenetics» [1].

Фармакогенетика (pharmacogenetics, PGx) — исследование влияния генетических факторов на действие лекарственных препаратов.

Фармакогеномика (pharmacogenomics, PGx) — исследование механизмов действия лекарств на клетки на основе изучения изменений экспрессии генов.

В общепринятой терминологии фармакогеномика рассматривает более широкий спектр генов, влияющих на терапевтический эффект, тогда как фармакогенетика относится к ограниченному набору генов. Следовательно, граница между этими терминами довольно размыта. В дальнейшем изложении мы будем использовать аббревиатуру PGx, относящуюся к обоим этим вышеуказанным родственным понятиям.

В контексте наших дальнейших рассуждений PGx изучает влияние межиндивидуальных генетических различий на лекарственное действие и кинетику препарата в организме. Эти различия могут оказывать существенное воздействие на эффективность и безопасность многих лекарственных веществ, которые подвергаются биотрансформации. Следовательно, PGx играет ключевую роль при назначении и дозировании конкретного препарата. Однако и другие факторы оказывают существенное влияние на лекарственную экспозицию. Среди них следует отметить окружающую среду, прием определенных пищевых продуктов, например грейпфрутового сока, желудочно-кишечный тракт (болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника), индекс массы тела и сопутствующую лекарственную

терапию [2]. В ходе лечения возникают также проблемы с индукцией и активацией ферментов, явлений толерантности и резистентности к лекарственному средству. Перечень факторов, влияющих на эффективность лекарственного средства, приведен ниже.

Генетика: наследственная предрасположенность, полиморфизм, полигенные заболевания, мультифакторные изменения.

Индивидуум: вес, площадь поверхности тела; пол; возраст; раса; физиологические изменения (стресс); состояние функции органов; беременность.

Лекарственное средство: путь введения (энтеральный и парентеральный); лекарственная форма; доза (D); частота приема; длительность периода лечения; толерантность; лекарственная зависимость.

Курс лечения: комедикация; пищевые добавки и травы; нелекарственные способы лечения; альтернативная медицина; эффект плацебо; комплаентность.

Питание и (вредные) привычки: диета; образ жизни; курение; алкоголь; наркомания.

Социальные факторы (окружающая среда): культура; образование; лечащий врач; семья; профессия.

При оценке функционального состояния органов пациента особое внимание следует уделить выделительной системе: оценке состояния почечной и печеночной функции. Печень и почки вносят решающий вклад в элиминацию препарата путем метаболизма и экскреции. В отличие от почечного клиренса прямое определение величины печеночного клиренса в силу объективных причин весьма затруднительно, и поэтому прямое определение величины печеночного клиренса обычно не проводится. Классической моделью для оценки печеночной функции служит клиренс антипирина [3]. В экспериментальной фармакокинетике для определения величины печеночного клиренса достаточно широкое применение нашло использование радиоизотопов технеция: ^{99m}Tc -HEPIDA, ^{99m}Tc -MAG3, ^{99m}Tc -DTPA [4].

АНТИПСИХОТИКИ

Препаратами первого ряда для лечения шизофрении и шизоаффективных расстройств являются нейролептики или, как в настоящее время более употребительно, антипсихотики (АП). Однако, по разным оценкам, до 1/3 пациентов дают неудовлетворительный ответ на терапию ввиду ее малой эффективности или серьезных осложнений [5].

Считается и поныне, хотя с многочисленными оговорками, что в основе антипсихотического эффекта лежит блокада дофаминовых D2-рецепторов. Установлено, что блокада 60–65% D2-рецепторов обуславливает оптимальный терапевтический эффект, тогда как блокада свыше 80% приводит к экстрапирамидным расстройствам (ЭП) и увеличению уровня пролактина [6]. В то же время для атипичных нейролептиков характерна в значительной мере блокада серотониновых

Таблица 1. Фармакологический профиль типичных и атипичных антипсихотиков [10]**Table 1.** The pharmacologic profile of typical and atypical antipsychotics [10]

Препарат/Drug	Рецепторный профиль/The receptors profile	Связывание/Binding	
		D2 (%)	5-HT2 (%)
Галоперидол/Haloperidol	Антагонист, преимущественно D2/Antagonist, in particular, D2	70–90	0
Амисульприд/Amisulpride	Селективный антагонист D2/3/Selective antagonist D2/3	38–76	0
Клозапин/Clozapine	Мультирецепторный антагонист/Multiple antagonist	20–68	84–100
Оланзапин/Olanzapine	Мультирецепторный антагонист/Multiple antagonist	43–79	90–100
Кветиапин/Quetiapine	Мультирецепторный антагонист/Multiple antagonist	22–68	48–70
Рisperидон/Risperidone	Антагонист 5-HT2/D2/ α_1 /Antagonist 5-HT2/D2/ α_1	59–89	78–100
Сертиндол/Sertindole	Антагонист 5-HT2/D2/ α_1 /Antagonist 5-HT2/D2/ α_1	50–74	(90+)
Зипразидон/Ziprasidone	Антагонист 5-HT2/D2/ α_1 + антагонист 5-HT1A + обратный захват NA/5-HT/ Antagonist 5-HT2/D2/ α_1 + Antagonist 5-HT1A + reuptake NA/5-HT	77	95
Зотепин/Zotepine	Мультирецепторный антагонист + обратный захват NA/ Multiple antagonist + reuptake NA	(57–61)	?

(5-HT2) рецепторов (табл. 1). Данные получены путем позитронно-эмиссионной и однофотонной эмиссионной томографии. Установлено, что соотношение антагонизма HT- и DA-рецепторов коррелирует с выраженностью экстрапирамидных нарушений и гипопфронтальностью [7, 8].

Полная оккупация 5-HT2-рецепторов наблюдается уже при дозах клозапина менее 50 мг в день, при этом не возникает лечебного эффекта. Терапевтический эффект оптимален при концентрации клозапина в крови 300–400 мг/мл, при оккупации 50–60% D2-рецепторов [9]. Подобное рецепторное взаимодействие характерно для оланзапина: в дозах более 30 мг в день блокада D2-рецепторов достигает 90% и возможны ЭР. Сродство рисперидона с D2-рецепторами напоминает таковое для типичных АП: при терапевтической дозе 2 мг процент связывания около 60. Более того, атипичный АП амисульприд практически не связывается с серотониновыми рецепторами. Практика показала, что в терапевтических дозах амисульприда 600–900 мг в день блокада D2-рецепторов составляет 70–80%, тогда как при дозах, превышающих 1100 мг в день, блокада D2-рецепторов превышает 85% и сопровождается ЭР [10]. Уникальным профилем рецепторной активности обладают атипичные АП арипипразол и брекспипразол: оккупация D2 может превышать 90%, не вызывая ЭР. Они обладают свойствами частичного агониста дофаминовых рецепторов [11]. Это означает, что при избытке дофамина арипипразол блокирует D2-рецепторы (антипсихотическое действие), а при дефиците этого нейромедиатора стимулирует их активирующее, анти-негативное действие. Таким образом, степень блокады дофаминовых D2-рецепторов является важным прогностическим фактором эффективности и безопасности АП-терапии и может служить одним из показателей ФД мониторинга.

Установлено, что атипичные АП медленно оккупируют D2-рецепторы и затем происходит быстрая диссоциация АП-рецепторного комплекса, тогда как галоперидол обладает высоким и прочным аффинитетом

к D2. Существует мнение, что быстрая диссоциация каким-то образом обуславливает атипичность АП нового поколения [12]. Следует отметить наличие корреляции между количеством мест связывания D2-рецепторов и стационарной концентрацией (Ср) некоторых АП (ФК/ФД взаимосвязь) [11].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

РГх охватывает вопросы, связанные с генами, кодирующими метаболизм АП, а также генами, кодирующими белки-переносчики этих препаратов, и генами-мишенями [13]. В настоящее время наибольший прогресс наблюдается в изучении процессов метаболизма АП, особенно системы цитохрома P450 (CYP), оказывающей наибольшее влияние на межиндивидуальные различия в реакции организма на препарат. Тем не менее наши познания в области изучения переносчиков и лекарственных мишеней стремительно растут.

Метаболизм

Большинство психотропных препаратов подвергаются биотрансформации, в результате которой образуются метаболиты, в том числе обладающие биологической активностью. Исследование процессов биотрансформации особенно актуально в случае ЛВ с активными метаболитами, свойства которых могут отличаться от исходного вещества: ФК — существенные различия в величине клиренса и объема распределения от показателей исходного ЛВ; ФД — от схожего механизма действия до его различия, вплоть до антагонизма с исходным ЛВ. Следовательно, изучение свойств активных метаболитов необходимо для оценки токсичности и терапевтической эффективности исследуемого лекарственного средства. В идеале изучение метаболизма следует провести на этапе доклинического изучения. Интенсивный метаболизм в общем случае рассматривается как недостаток, поскольку уменьшает системное воздействие препарата и период полувыведения. Разработаны следующие концепции регуляции метаболизма: хард драг (hard drug), когда вещество

совсем не метаболизируется, и софт драг (soft drug), когда путь биотрансформации совершенно четко очерчен, и фармакологически активное средство подвергается предсказуемому метаболизму с образованием неактивных и нетоксичных продуктов распада [14]. Главная задача — избежать окислительных реакций фазы I метаболизма ксенобиотиков, которые катализируются цитохромом P450 и характеризуются значительными межвидовыми различиями и полиморфизмом.

Все вышесказанное, разумеется, не касается пролекарств, где метаболизм является необходимым условием высвобождения активного ингредиента. Так, например, эналаприл — пролекарство, из которого в печени путем гидролиза образуется активный метаболит эналаприлат, благодаря фармакологической активности которого реализуется гипотензивное действие препарата. При приеме внутрь около 60% эналаприла абсорбируется из ЖКТ, тогда как бидоступность эналаприлата менее 10% [15]. К АП это имеет незначительное отношение. Назвать рisperидон пролекарством палиперидона было бы не совсем правильно, несмотря на интенсивный метаболизм. Степень метаболизма оценивают по отношению концентрации метаболита препарата к исходному веществу (MPR). Тем не менее общее фармакологическое действие АП с активным метаболитом (общая активная часть) зависит от суммы концентраций в крови исходного вещества и его метаболита (клозапин + норклозапин, рisperидон + 9-оксириперидон, арипипразол + дегидроарипипразол).

АП метаболизируются в печени в основном следующими изоформами цитохрома P450: CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19. Полиморфизм соответствующих генов обуславливает Ср АП и, в некоторой степени, эффективность препарата. К примеру, у медленных метаболизаторов CYP2D6 обнаруживаются высокие значения уровня Ср галоперидола, арипипразола, рisperидона и фенотиазиновых нейролептиков. Генетическая вариабельность CYP1A2 в значительной мере объясняет колебания в уровне Ср клозапина и оланзапина [16].

Транспортеры

Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1) — белок-транспортер, локализованный преимущественно в плазматической мембране клеток, способствующий выведению эндогенных и экзогенных веществ из клеток во внеклеточное пространство и биологические жидкости. Наиболее изучена роль Pgp в формировании феномена множественной лекарственной устойчивости (MDR, multiple drug resistance) опухолевых клеток. Pgp также принимает активное участие во всасывании, распределении и выведении лекарственных веществ, являющихся его субстратами [17].

Pgp считается наиболее клинически значимым белком-транспортером, так как его субстратами или ингибиторами могут быть многие ЛВ, включая клозапин, оланзапин, рisperидон и палиперидон. Установлено, что мутации в генах ABCB1 (rs1045642) и ABCC1,

кодирующих белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1) (rs212090), оказывают влияние на содержание клозапина и норклозапина в сыворотке пациентов, принимающих клозапин [18].

Транспортеры норадреналина, дофамина и серотонина (кодируются генами SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4 соответственно) представляют собой трансмембранные переносчики, которые удаляют медиатор из синаптической щели. Полиморфизм SLC6A3 (в особенности rs28363170) изменяет концентрацию медиатора в синапсе и тем самым воздействует на дофаминергическую нейротрансмиссию [19].

Мишени

Имеются свидетельства ассоциации между полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы, DRD2, DRD3, 5HT1A и 5HT2A и фармакологическим эффектом АП, хотя и не столь выраженной [20]. С другой стороны, отмечается связь полиморфизма HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C и HTR6 генов и наличием, а также выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов типичных АП [21].

Показано, что полиморфизм Taq1A (rs1800497; g.32806C>T) DRD2 гена снижает плотность стриатных рецепторов DRD2 и, возможно, воздействует на их аффинитет, что выражается в связи Taq1A с эффективностью и безопасностью применения оланзапина [22].

Эпигенетика

В отличие от генетики эпигенетика исследует изменения активности генов, при которых структура ДНК остается прежней. Эпигенетические факторы модулируют функции ключевых генов, вовлеченных в процессы адсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (АДМЭ) [23]. Среди основных механизмов можно выделить метилирование ДНК; модификацию гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование); ремоделирование хроматина (ковалентная, АТФ-зависимая модификация); изменения в экспрессии некоторых микроРНК; экспрессию ситруинов [24]. Показано, что статус метилирования ДНК локусов таких генов, как GSTP1, GPx3, ABCB1, ABCG2, и ядерного рецептора витамина D оказывает воздействие на ФК АП [25].

МОНИТОРИНГ

ФК-мониторинг

Введение ТЛМ в психиатрическую практику датируется началом 70-х гг. прошлого столетия. Основным приложением служило применение трициклических антидепрессантов (ТЦА) при лечении депрессии. В то же время ТЛМ АП начал регулярно проводиться с лишь конца 1980-х гг., несмотря на то что эти препараты обладали свойствами, аналогичными ТЦА: большими межиндивидуальными различиями в ФК, зависимыми от концентрации побочными эффектами (нежелательными реакциями) и медленным наступлением лечебного эффекта при назначении пациенту. По времени это обстоятельство совпало с широким

распространением клозапина, препарата, лишённого экстрапирамидных побочных эффектов, принятого в качестве «золотого стандарта» для лечения шизофрении [26]. Для контроля такой тяжелой побочной реакцией клозапина, как агранулоцитоз, используется ФД-мониторинг в виде подсчета белых кровяных телец, в особенности нейтрофилов [27]. ТЛМ проводится для контроля дозозависимых нежелательных явлений (НЯ) клозапина на ЦНС: судорог и делирия. Параллельно с этим были идентифицированы ферменты системы цитохрома P450 (в особенности, но не только, CYP2D6), ответственные за биотрансформацию АП. Это позволило выявить характер межлекарственных взаимодействий при комедикации АП. ТЛМ клозапина показал, что при совместном применении с флувоксамином уровень концентрации АП возрастает до 10 раз по сравнению с монотерапией, что свидетельствует о решающем вкладе CYP1A2 в регуляцию метаболизма клозапина. Таким образом, показана эффективность ТЛМ в изучении лекарственного взаимодействия, наряду с оценкой комплаентности, НЯ и терапевтической резистентности.

Данные, полученные при ТЛМ, вообще говоря, подразделяются на две категории: экстренные и рутинные. При экстренном ТЛМ образцы сразу обрабатываются при поступлении в аналитическую лабораторию, и полученные результаты немедленно сообщаются лечащему врачу. Как правило, это относится к случаям серьезных НЯ. При рутинном мониторинге экспериментальные образцы по мере поступления собираются

в партию (в количестве 20–30 штук) и затем анализируются совместно с калибровочными и контрольными (QC) образцами.

В первую очередь полученная информация интересуется врача по критерию соответствия концентрации терапевтическому коридору и используется для коррекции дозы или переключения на другой препарат. Соответствующая схема для оланзапина представлена на рис. 1.

В то же время следует отметить, что накопленные в результате длительного ТЛМ массивы данных обладают самостоятельной ценностью. Так, в ходе ТЛМ в НЦПЗ было получено 417 значений концентрации АП и 193 значения концентрации активных метаболитов [28]. Эти и другие подобные данные из разных источников представляют несомненный интерес для широкого круга психиатров и фармакологов. В связи с этим целесообразно их отображение в структурированных единообразных базах данных. Для дальнейшей статистической обработки необходимо придерживаться следующей процедуры: количественные данные хранить в числовом формате, указав единицы измерения: концентрацию (нг/мл), дозу (мг), вес (кг) и т.д. Название как основного препарата, так и сопутствующего лекарственного средства приводить в виде международного непатентованного названия (МНН). При такой постановке вопроса из общей структурированной базы легко извлечь данные, касающиеся конкретного лекарственного вещества. Для визуализации полученных

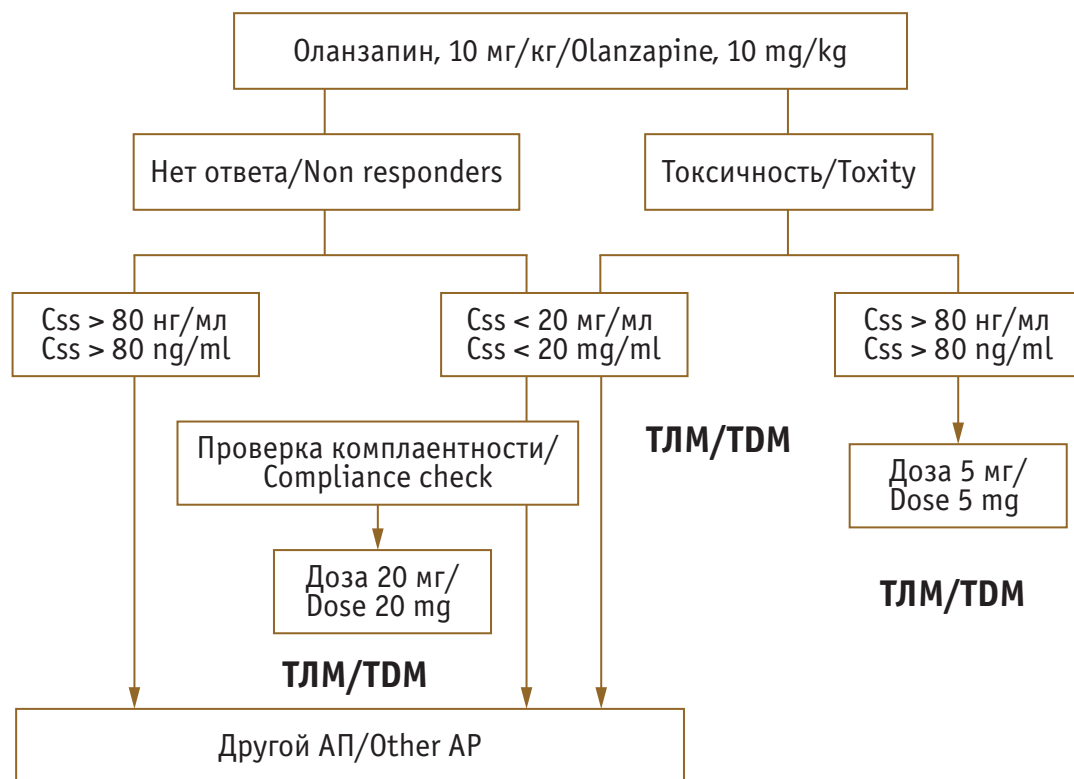


Рис. 1. Схема проведения ТЛМ оланзапина

Fig. 1. Design of olanzapine TDM

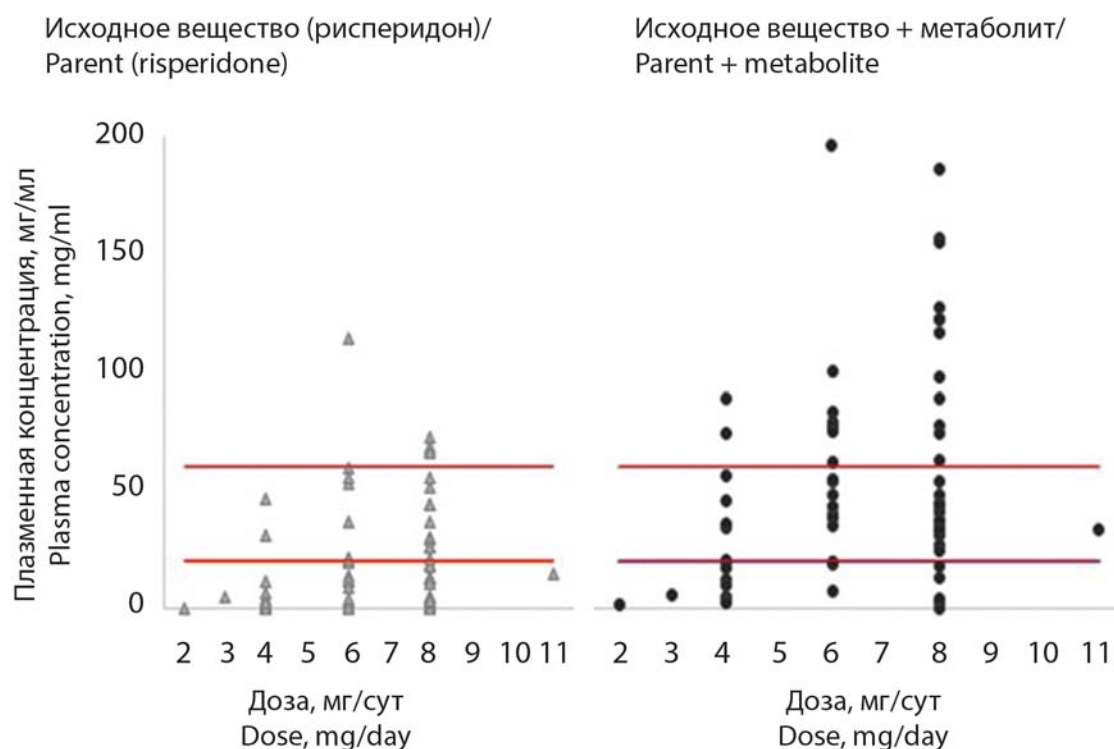


Рис. 2. Сравнение величины концентрации рисперидона и суммы «рисперидон + 9-оксирисперидон» относительно терапевтического диапазона (20–60 нг/мл) [28]

Fig. 2. Comparison of the concentration of risperidone and the amount of “risperidone + 9-oxypiperidone” relative to the therapeutic range (20–60 ng/ml) [28]

результатов используют график зависимости концентрации от дозы (рис. 2), гистограммы, полигон.

Поскольку пациенты получают препарат, как правило, в разных дозах, концентрацию нормируют относительно дозы. Применение нормированного показателя отношения концентрации к дозе (C/D) дает возможность для дальнейших операций с данными.

Гистограмма распределения отношения суммы концентраций «арипипразол + дегидроарипипразол», отнесенных к дозе, представлена на рис. 3.

Существуют различные стратегии проведения ТЛМ с точки зрения момента времени определения концентрации препарата в крови. Наиболее известными являются метод одной точки (минимум), Ср обычно

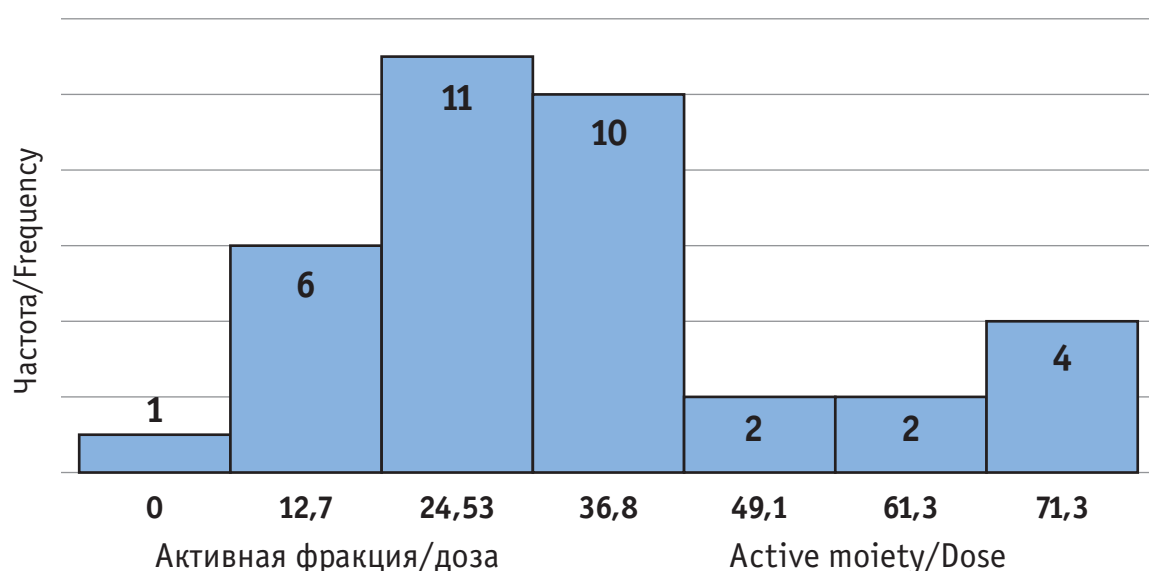


Рис. 3. Гистограмма отношения суммы концентраций активных ингредиентов АП (арипипразол + дегидроарипипразол) к дозе аripипразола [28]

Fig. 3. Histogram ratio of the sum of concentrations of active moiety AP (aripiprazole + dehydroaripiprazole) to a dose of aripiprazole [28]

оценивают за 15 мин до приема следующей дозы препарата и двух точек «максимум–минимум» (или пик–спад — peak–trough). К сожалению, измерение максимальной стационарной концентрации препарата при пероральном введении неопределенное, поскольку неизвестно время ее достижения у конкретного больного. Настоящим прорывом для интерпретации данных, полученных в результате проведения ТЛМ, стало применение популяционного моделирования. Этот метод стал широко использоваться в специализированных компьютерных программах, которые позволяют анализировать данные ТЛМ для оценки фармакокинетических параметров различных препаратов и их сочетаний при политерапии [29]. В основе работы данных программ лежат методы математического моделирования: появление сначала теории Байеса, нелинейного моделирования смешанных эффектов (FOCE, FOCE-INTER), а затем и алгоритма максимизации апостериорной вероятности (SAEM), что теперь позволяет предсказывать уровень концентрации с учетом индивидуальных данных пациента. При этом появляется возможность не только предсказывать ФК и фармакологический ответ у отдельного пациента — на основе уже известных ФК/ФД-моделей, но и проводить их валидацию (т.е. «корректировку») при поступлении новых данных. Важно, что для ФК/ФД-моделирования с применением алгоритмов FOCE или SAEM вполне достаточно 1–3 заборов крови, что вполне осуществимо в рамках ТЛМ. Снижая временные затраты на титрование и эмпирический подбор дозировок, этот подход, реализуя принципы персонализированной медицины, позволит одновременно достигать нескольких целей: 1) более точно устанавливать начальную оптимальную дозу, учитывая индивидуальные характеристики пациента; 2) адекватно и своевременно проводить коррекцию дозирования; 3) использовать данные, полученные при проведении ТЛМ, для построения и валидации ФК/ФД-моделей [30]. Последнее особенно актуально при сочетании ТЛМ с проведением генотипирования или определения уровней биомаркеров.

ФД-мониторинг. Биомаркеры

В тех случаях, когда регистрировать непосредственно терапевтический или токсический эффект не представляется возможным, измеряют косвенные показатели, тем или иным способом отражающие ход лечения (например, биомаркеры). При мониторинге определяют содержание маркеров 1-го типа, связанных с терапевтическим эффектом и механизмом действия препарата, и 2-го типа (предиктора клинического исхода, surrogate endpoint, согласно терминологии англоязычных авторов), — то есть маркера, позволяющего предсказать благоприятный или неблагоприятный исход заболевания, эффективность лечения [31]. Биомаркеры также подразделяются на диагностические, прогностические и предиктивные [32]. Прогностические касаются прогноза общей эффективности лечения, тогда как предиктивные отражают вероятность успешного воздействия конкретного препарата. К их

числу можно отнести гомоцистеин, NAA, альдостерон, нейротрофический фактор мозга BDNF, L-карнитин [31]. Следует подчеркнуть, что при немедикаментозной терапии (электрошок, психоанализ и т.п.) ФД-мониторинг является полезным способом получения объективной информации о состоянии больного. Потенциальные предикторы шизофрении: нейрегулин-1 (NRG1), дистробревин-связывающий белок-1 (DTNBP1), белок, нарушенный при шизофрении-1 (DISC1), и ингибитор оксидазы d-аминокислот (DAOA) [33]. Полиморфизмы гена *ANKK1B*, кодирующего белок, вовлеченный в постсинаптический каскад реагирования нейрона, продемонстрировали ассоциацию с ответом на АП по результатам GWAS, проведенного J.L. McClay и соавт. [34]. Также следует упомянуть ген *ZNF804A* (кодирует цинк-пальцевую протеазу, zinc-finger protease 804A), связанный как с риском развития шизофрении, так и с ответом на АП [35].

Многие данные свидетельствуют о том, что аномалии в иммунной системе, отражающиеся в изменении уровней определенных цитокинов в крови или спинномозговой жидкости, играют роль в патогенезе шизофрении [36]. Нейроиммунные взаимодействия в основном опосредуются цитокинами. Установлено, что продукция цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18 увеличивается у больных шизофренией [37]. С другой стороны, АП вызывают иммуносупрессию путем стимуляции интерлейкинов IL-10 или IL-1RA или ингибирования цитокинов [38].

Установлено, что уровень С-реактивного белка повышен в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у больных шизофренией [39]. Заслуживают внимание также нейротрофины, такие как BDNF, нейротрофин-3 (NT-3), фактор роста нервов (NGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Полиморфизм Val66Met указывает на снижение белка BDNF в спинномозговой жидкости, плазме и сыворотке крови [40].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Мониторинг

Проведение ТЛМ напрямую связано с точностью и чувствительностью аналитических методик — достоверность полученных результатов имеет большое значение особенно для АП — препаратов с узким коридором и выраженными побочными реакциями. Наибольшее распространение в лабораторной практике получили хроматографические и иммуноферментные (ИФА) методы анализа лекарственных веществ.

ИФА нашел свое развитие в виде флуоресцентного поляризационного иммуноанализа [41], который основан на возрастании поляризации флуоресценции небольших флуоресцеин-меченных молекул антигена (трейсеров) при их взаимодействии со специфическими антителами. Если в тестируемом образце содержится лекарственное вещество, то трейсер будет конкурировать с ним за связывание с антителами, и значение поляризации флуоресценции будет

уменьшаться. Интенсивность поляризованного флуоресцентного света измеряется с помощью автоматического анализатора.

Наиболее современным хроматографическим методом аналитического определения лекарственных веществ является жидкостная хромато-масс-спектрометрия, особенно в tandemном варианте (ЖХ-МС-МС) [42]. Раньше, как правило, проведение ТЛМ ограничивалось измерением концентрации одного целевого (запрашиваемого) вещества. Применение ЖХ-МС-МС позволяет одновременно определять несколько лекарственных веществ и их метаболитов в пробе. Подобный подход может быть использован для изучения метаболизма или измерения содержания соответствующих биомаркеров генетического полиморфизма. Примером может служить разработка и применение на практике методики одновременного определения нейролептиков и их активных метаболитов [43]. ИФА и ЖХ-МС-МС имеют свои достоинства, главными из которых являются возможность автоматизации в процессе ИФА и быстрый переход с одного вида анализа на другой при ЖХ-МС-МС. К числу недостатков следует отнести перекрестную контаминацию (ИФА) и ионную супрессию, а также матричный эффект (ЖХ-МС-МС) [44].

Наряду с совершенствованием инструментальной базы большой потенциал в дальнейшем развитии и усовершенствовании ТЛМ имеет применение альтернативных крови биологических матриц [45]. Процедура взятия проб у пациентов должна предусматривать более широкое использование неинвазивных методик с использованием образцов слюны и слез. К тому же концентрация препарата в слюне отражает фракцию не связанного с белками плазмы вещества.

С другой стороны, целесообразно уменьшение объема образца — пятна крови (dried blood spots, DBS), микрокапилляры для отбора крови [46]. Существует немало проблем, но они все же представляются разрешимыми. Методика DBS находит свое применение в неонатальном скрининге. Применение DBS для ТЛМ выглядит весьма перспективно, особенно для пациентов детского и старческого возраста: упрощается забор крови без вовлечения квалифицированного медицинского персонала. В то же время требуют своего разрешения следующие проблемы: точность объема пробы, и корреляция между уровнем аналита в цельной крови и сыворотке/плазме.

Генотипирование

При генетическом тестировании проводят анализ ДНК пациента из биологического образца (лимфоциты, буккальный эпителий) с определением генотипа. Как правило, пациентов подразделяют на группы исходя из фенотипа: при введении стандартной дозы АП наблюдается выраженный лечебный эффект, с одной стороны, и отсутствие эффекта или отчетливые НЯ, с другой стороны.

Анализ ДНК проводят с применением высокопроизводительных подходов, таких как SNP-микрочипы, цифровая ПЦР, полногеномный поиск ассоциаций

(genome-wide association study, GWAS). Представляется перспективным сканирование генома больного с использованием технологии Nanopore [47]. Подробное изложение этих методов выходит за рамки данной публикации.

Разработаны и введены в практику коммерческие тесты для генотипирования пациента по панели избранных генов. К числу наиболее доступных биочипов для практического применения можно отнести GeneChip (Affymetrix), AmpliChip CYP450 (Roche), ТБ-БИО ЧИП-1,2, НСВ-БИО ЧИП (ООО «БИО ЧИП-ИМБ») [43]. SureGene тест включает в себя генетические маркеры, связанные как с ФД (SULT4A1 и SLC6A4), так и с ФК (показатели, ассоциированные с активностью генов CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4/5) [48]. Genesept Assay — набор семи тестов для нейропсихиатрической практики, предложенный фирмой Genomind: гены, регулирующие метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), потенциал-зависимые кальциевые каналы (VDCC), катехол-О-метилтрансферазу (COMT); DR2, SLC6A4, CYP2D6 и CYP2C19 [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо признать, что сочетание ТЛМ и PGx является эффективным способом оптимизации психофармакотерапии [50–53]. При проведении рутинного ТЛМ наиболее востребованными (78%) для фармакогенетического анализа были клозапин, галоперидол и арипипразол [54]. Информация о генотипе и фенотипе пациента (установленных с помощью ТЛМ или маркерных реакций) обеспечивает рациональную основу для выбора ЛВ, а также оптимизации их дозирования.

Этот подход весьма полезен для интерпретации реакции на прием АП у таких уязвимых популяций, как дети и подростки, или у пожилых людей с множественными сопутствующими заболеваниями и сложной полипрагмазией. Кроме того, ингибирование или индукция метаболизма ЛВ на уровне CYP, вероятно, является основной причиной того, что генотип, опосредующий метаболизм лекарственного средства, зачастую не отражает фенотип, который может быть точно оценен при ТЛМ.

В результате проведенного генотипирования была установлена связь между концентрацией оланзапина и типом метаболизма по цитохрому CYP1A2 и CYP2D6, в то же время было выявлено, что для некурящих пациентов основным ферментом биотрансформации оланзапина является изоформа CYP2D6, а не CYP1A2 [55].

Следует отметить, что на фоне впечатляющих успехов в онкологии достижения ПМ в психиатрии более чем скромны. Для опухолей, вне зависимости от локализации, характерен общий механизм — неконтролируемый митоз клеток. В психиатрии преобладает нозологический подход, этиология заболевания носит описательный характер [56]. К примеру, в фармакотерапии острого психотического эпизода у детей применяются АП в основном первого поколения. Назначение не зависит от причины болезни: генетическая предрасположенность,

нарушения развития, травма головы, интоксикации, инфекции или комбинации вышеуказанных факторов. Валидированные методики, связывающие этиологию и лечение, остаются редкостью. В связи с этим врач полагается на метод проб и ошибок, эмпирически подбирая наиболее эффективную и безопасную стратегию лечения. Три столпа, на которых стоит современная трансляционная ПМ (мишень, пациент, доза), нуждаются в своем определении и переосмыслении в фармакотерапевтической практике психических заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Bothos E, Ntoumou E, Kelaidoni K, Roukas D, Drakoulis N, Papasavva M, Karakostis FA, Moulos P, Karakostis K. Clinical pharmacogenomics in action: design, assessment and implementation of a novel pharmacogenetic panel supporting drug selection for diseases of the central nervous system (CNS). *J Transl Med*. 2021;19(1):1–17. doi: [10.1186/s12967-021-02816-3](https://doi.org/10.1186/s12967-021-02816-3)
- Clarke NJ. Mass spectrometry in precision medicine: phenotypic measurements alongside pharmacogenomics. *Clin Chem*. 2016;62(1):70–76. doi: [10.1373/clinchem.2015.239475](https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.239475)
- Sinha J, Duffull SB, Green B, Al-Sallami HS. Evaluating Lean Liver Volume as a Potential Scaler for In Vitro-In Vivo Extrapolation of Drug Clearance in Obesity Using the Model Drug Antipyrine. *Curr Drug Metab*. 2020;21(10):746–750. doi: [10.2174/1389200221666200515105800](https://doi.org/10.2174/1389200221666200515105800)
- Mahesh M, Madsen M. Addressing Technetium-99m Shortage. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):681–683. doi: [10.1016/j.jacr.2017.02.007](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.02.007)
- Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. 2015;114(1):169–179. doi: [10.1093/bmb/ldv017](https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017)
- Seeman P. Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2006;10(4):515–531. doi: [10.1517/14728222.10.4.515](https://doi.org/10.1517/14728222.10.4.515)
- De Deurwaerdere P, Chagraoui A, Di Giovanni G. Serotonin/dopamine interaction: Electrophysiological and neurochemical evidence. *Prog Brain Res*. 2021;261:161–264. doi: [10.1016/bs.pbr.2021.02.001](https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.02.001)
- Cumming P, Abi-Dargham A, Gründer G. Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behav Brain Res*. 2021;1:398:113004. doi: [10.1016/j.bbr.2020.113004](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113004)
- Leucht S, Crippa A, Sifakis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):342–353. doi: [10.1176/appi.ajp.2019.19010034](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034)
- Butnariu M. Bioequivalence and bioavailability of receptors dopamine (D2) and serotonin in the action of antipsychotic drugs. *J. Bioequiv Availab*. 2017;9:e76. doi: [10.4172/jbb.10000e76](https://doi.org/10.4172/jbb.10000e76)
- Wong DF, Raoufinia A, Bricmont P, Brašić JR, McQuade RM, Forbes FA, Kikuchi T, Kuwabara T. An open-label, positron emission tomography study of the striatal D2/D3 receptor occupancy and pharmacokinetics of single-dose oral brexpiprazole in healthy participants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(5):717–725. doi: [10.1007/s00228-020-03021-9](https://doi.org/10.1007/s00228-020-03021-9)
- Mamaligas AA, Cai Y, Ford CP. Nicotinic and opioid receptor regulation of striatal dopamine D2-receptor mediated transmission. *Sci Rep*. 2016;6:37834. doi: [10.1038/srep37834](https://doi.org/10.1038/srep37834)
- Голимбет ВЕ. Геномика в психологии и психиатрии. *Молекулярная биология*. 2004;38(1):165–170. Golimbet VE. Genomics in psychology and psychiatry. *Mol Biol (Mosk)*. 2004;38(1):165–170. (In Russ.). PMID: 15042846
- Lin JH, Lu AYH. Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development. *Pharmacol Rev*. 1997;49:403–449. PMID: 9443165
- Landis MS. Physicochemical property trends of marketed prodrugs. *Ther Deliv* 2013;4(2):225–237. doi: [10.4155/tde.12.150](https://doi.org/10.4155/tde.12.150)
- Кибитов АО, Иващенко ДВ, Сычев ДА. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;1:2–13. doi: [10.21265/PSYPH.2017.40.4982](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.40.4982)
- Kibitov AO, Ivashchenko DV, Sychev DA. Pharmacogenetic approach to increase efficacy and safety of schizophrenia treatment with antipsychotics. *Sovremennaya terapiya psikiatricheskikh rasstroistv*. 2017;1:2–13. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2017.40.4982](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.40.4982)
- Щулькин АВ, Черных ИВ, Попова НМ, Слепнев АА, Якушева ЕН. Оценка влияния женских половых гормонов на функционирование белка-транспортера гликопротеина-р in vitro. *Биомедицинская химия*. 2020;66(6):444–449. doi: [10.18097/PBMC20206606444](https://doi.org/10.18097/PBMC20206606444)
- Shchulkin AV, Chernykh IV, Popova NM, Slepnev AA, Yakusheva EN. Evaluation of female sex hormones influence on the protein-transporter p-glycoprotein functioning in vitro. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2020;66(6):444–449. doi: [10.18097/PBMC20206606444](https://doi.org/10.18097/PBMC20206606444)
- Piatkov I, Caetano D, Assur Y, Lau SL, Jones T, Boyages SC, McLean M. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017;10:235–242. doi: [10.2147/PGPM.S142314](https://doi.org/10.2147/PGPM.S142314)
- Güzey C, Scordo MG, Spina E, Landsem VM, Spigset O. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur. J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):233–241. doi: [10.1007/s00228-006-0234-8](https://doi.org/10.1007/s00228-006-0234-8)

20. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudo A, Baldini M, Aringhieri S, Fasciani I, Annibale P, Maggio R, Scarselli M. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: from molecular mechanisms to clinical differences. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):238. doi: [10.3390/ph14030238](https://doi.org/10.3390/ph14030238)
21. Grubor M, Zivkovic M, Sagud M, Perkovic MN, Mihaljevic-Peles A, Pivac N, Muck-Seler D, Strac DS. HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C and HTR6 gene polymorphisms and extrapyramidal side effects in haloperidol-treated patients with schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2345. doi: [10.3390/ijms21072345](https://doi.org/10.3390/ijms21072345)
22. Zubiaur P, Soria-Chacartegui P, Villapalos-García G, Gordillo-Perdomo JJ, Abad-Santos F. The pharmacogenetics of treatment with olanzapine. *Pharmacogenomics*. 2021;22(14):939–958. doi: [10.2217/pgs-2021-0051](https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0051)
23. Lisoway AJ, Chen CC, Zai CC, Tiwari AK, Kennedy JL. Toward personalized medicine in schizophrenia: Genetics and epigenetics of antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2021; 232:112–124. doi: [10.1016/j.schres.2021.05.010](https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.05.010)
24. McClarty BM, Fisher DW, Dong H. Epigenetic alterations impact on antipsychotic treatment in elderly patients. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2018;5(1):17–29. PMID: 29755923
25. Fisel P, Schaeffeler E, Schwab M. DNA methylation of ADME genes. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99:512–527. doi: [10.1002/cpt.343](https://doi.org/10.1002/cpt.343)
26. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2016;173:166–173. doi: [10.1176/appi.ajp.2015.15030332](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030332)
27. Kar N, Barreto S, Chandavarkar R. Clozapine monitoring in clinical practice: beyond the mandatory requirement. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(4): 323–329. doi: [10.9758/cpn.2016.14.4.323](https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.4.323)
28. Мирошниченко ИИ, Баймеева НВ, Платова АИ. Определение сыровоточных/плазменных концентраций психотропных препаратов в терапевтическом лекарственном мониторинге. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(1):3–13. doi: [10.37489/2587-7836-2021-1-3-13](https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-3-13)
Miroshnichenko II, Baymееva NV, Platova AI. Determination of serum/plasma concentrations of psychotropic drugs in therapeutic drug monitoring. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2021;(1):3–13. (In Russ.). doi: [10.37489/2587-7836-2021-1-3-13](https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-3-13)
29. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part I: Description of Commands and Options, with Simple Examples of Population Analysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(8):525–537. doi: [10.1002/psp4.12404](https://doi.org/10.1002/psp4.12404) Epub ahead of print. PMID: 31056834; PMCID: PMC6709426
30. Мирошниченко ИИ, Платова АИ. Проблемы персонализации психофармакотерапии. *Психиатрия*. 2015;67(3):85–94.
Miroshnichenko II, Platova AI. Personalized psychopharmacotherapy: State of problem. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2015;67(3):85–94. (In Russ.).
31. Aronson JK, Ferner RF. Biomarkers — a general review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017;17(76):9.23.1–9.23.17. doi: [10.1002/cpph.19](https://doi.org/10.1002/cpph.19)
32. Siu LL, Conley BA, Boerner S, LoRusso PM. Next-generation sequencing to guide clinical trials. *Clin. Cancer Res*. 2015;21(20):4536–4544. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-3215](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3215)
33. Bondy B. Genetics in psychiatry: Are the promises met? *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(2):81–88. doi: [10.3109/15622975.2010.546428](https://doi.org/10.3109/15622975.2010.546428)
34. McClay JL, Adkins DE, Aberg K, Stroup S, Perkins DO, Vladimirov VI, Lieberman JA, Sullivan PF, van den Oord EJ. Genome-wide pharmacogenomic analysis of response to treatment with antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2011;16(1):76–85. doi: [10.1038/mp.2009.89](https://doi.org/10.1038/mp.2009.89)
35. Mössner R, Schuhmacher A, Wagner M, Lennertz L, Steinbrecher A, Quednow BB, Rujescu D, Rietschel M, Maier W. The schizophrenia risk gene ZNF804A influences the antipsychotic response of positive schizophrenia symptoms. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2012;262(3):193–197. doi: [10.1007/s00406-011-0235-1](https://doi.org/10.1007/s00406-011-0235-1)
36. Ключник ТП, Смелевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клиничко-психопатологические корреляты (к построению клиничко-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of schizophrenia (to the construction of clinical and biological model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
37. Laskaris L, Mancuso S, Shannon Weickert C, Zalesky A, Chana G, Wannan C, Bousman C, Baune BT, McGorry P, Pantelis C, Cropley VL. Brain morphology is differentially impacted by peripheral cytokines in schizophrenia-spectrum disorder. *Brain Behav Immun*. 2021;95:299–309. doi: [10.1016/j.bbi.2021.04.002](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.04.002)
38. Moschny N, Hefner G, Grohmann R, Eckermann G, Maier HB, Seifert J, Heck J, Francis F, Bleich S, Toto S, Meissner C. Therapeutic drug monitoring of second- and third-generation antipsychotic drugs-influence of smoking behavior and inflammation on pharmacokinetics. *Pharmaceuticals*. 2021;14:514. doi: [10.3390/ph14060514](https://doi.org/10.3390/ph14060514)
39. Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:158–168. doi: [10.1016/j.euroneuro.2014.09.007](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.007)
40. Albert PR. What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36(6):363–365. doi: [10.1503/jpn.110137](https://doi.org/10.1503/jpn.110137)
41. Wu XJ, Zhang J, Yu JC, Cao GY, Shi YG, Zhang YY, Wang MG. Establishment of norvancomycin fluorescence polarization immunoassay for therapeutic

- drug monitoring. *J Antibiot.* 2012;65(1):35–39. doi: [10.1038/ja.2011.89](https://doi.org/10.1038/ja.2011.89)
42. Grebe SK, Singh RJ. LC-MS/MS in the clinical laboratory — where to from here? *Clin Biochem Rev.* 2011;32(1):5–31. PMID: 21451775
 43. Miroshnichenko II, Baymeeva NV. Simultaneous determination of antipsychotic drugs and their active metabolites by LC-MS-MS and its application to therapeutic drug monitoring. *J Chromatogr Sci.* 2018;56(6):510–517. doi: [10.1093/chromsci/bmy024](https://doi.org/10.1093/chromsci/bmy024)
 44. Brandhorst G, Oellerich M, Maine G, Taylor P, Veen G, Wallemacq P. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry or automated immunoassays: what are the future trends in therapeutic drug monitoring? *Clin Chem.* 2012;58:821–825. doi: [10.1373/clinchem.2011.167189](https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.167189)
 45. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(1):25–32. doi: [10.1007/s00228-013-1504-x](https://doi.org/10.1007/s00228-013-1504-x)
 46. Capião S, Veenhof H, Koster RA, Bergqvist Y, Boettcher M, Halmingh O, Keevil BG, Koch CP, Linden R, Pistos C, Stolk LM, Touw DJ, Stove CP, Alffenaar JC. Official international association for therapeutic drug monitoring and clinical toxicology guideline: development and validation of dried blood spot-based methods for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2019;41(4):409–430. doi: [10.1097/FTD.0000000000000643](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000643)
 47. Sun X, Song L, Yang W, Zhang L, Liu M, Li X, Tian G, Wang W. Nanopore Sequencing and Its Clinical Applications. *Methods Mol Biol.* 2020;2204:13–32. doi: [10.1007/978-1-0716-0904-0_2](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0904-0_2)
 48. Ласточкина ОВ, Горелов ПВ. Биологические микрочипы — новый уровень лабораторных исследований. *Аналитика.* 2017;36(5):76–86. doi: [10.22184/2227-572X.2017.36.5.76.86](https://doi.org/10.22184/2227-572X.2017.36.5.76.86)
Lastochkina OV, Gorelov PV. Biological microchips — a new level of laboratory research. *Analytika* 2017;36(5):76–86 (In Russ.). doi: [10.22184/2227-572X.2017.36.5.76.86](https://doi.org/10.22184/2227-572X.2017.36.5.76.86)
 49. Zeier Z, Carpenter L, Kalin NH, Rodriguez CI, McDonald WM, Widge AS, Nemeroff CB. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *Am J Psychiatry.* 2018;175(9):873–886. doi: [10.1176/appi.ajp.2018.17111282](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111282)
 50. Ramsey T, Griffin E, Liu Q, Brennan MD, Vaishnavi S. Use of pharmacogenetic testing in routine clinical practice improves outcomes for psychiatry patients. *J Psychiatry.* 2016;19:377. doi: [10.4172/2378-5756.1000377](https://doi.org/10.4172/2378-5756.1000377)
 51. Gervasini G, Benítez J, Carrillo JA. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:755–774. doi: [10.1007/s00228-010-0857-7](https://doi.org/10.1007/s00228-010-0857-7)
 52. Carvalho Henriques B, Yang EH, Lapetina D, Carr MS, Yavorsky V, Hague J, Aitchison KJ. How Can Drug Metabolism and Transporter Genetics Inform Psychotropic Prescribing? *Front. Genet.* 2020;11:491895. doi: [10.3389/fgene.2020.491895](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.491895)
 53. de Leon J. Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics. *Neuropharmacology.* 2020;168:107656. doi: [10.1016/j.neuropharm.2019.05.033](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.033)
 54. Baldelli S, Cheli S, Montrasio C, Cattaneo D, Clementi E. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics of antipsychotics and antidepressants in real life settings: A 5-year single centre experience. *World J Biol Psychiatry.* 2021;22(1):34–45. doi: [10.1080/15622975.2020.1747112](https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1747112)
 55. Miroshnichenko II, Pozhidaev IV, Ivanova SA, Baymeeva NV. Therapeutic drug monitoring of olanzapine and cytochrome P450 genotyping in non-smoking subjects. *Ther Drug Monit.* 2020;42(2):325–329. doi: [10.1097/FTD.0000000000000695](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000695)
 56. Ľupták M, Michaličková D, Fišar Z, Kitzlerová E, Hroudová J. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World J Psychiatry.* 2021;11(7):277–296. doi: [10.5498/wjp.v11.i7.277](https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.277)

Сведения об авторе

Игорь Иванович Мирошниченко, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакокинетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>
igormir@psychiatry.ru

Information about the author

Igor I. Miroshnichenko, Dr. of Sci. (Med.), Head of Pharmacokinetics Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>
igormir@psychiatry.ru

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

Дата поступления 14.04.2022
Received 14.04.2022

Дата рецензии 03.09.2022
Revised 03.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022

Синдром Шарля Бонне в клинике психических расстройств

Маринэ Саркисовна Мирган, Михаил Владимирович Иванов, Владимир Алексеевич Михайлов

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Маринэ Саркисовна Мирган, marinemirgyan1995@mail.ru

Резюме

Цель обзора: анализ научных публикаций о синдроме Шарля Бонне у больных с билатеральным снижением/утратой зрения либо с изменением полей зрения, не связанными с нарушением когнитивных функций или помрачением сознания.

Материалы и методы: по ключевым словам «синдром Шарля Бонне (СШБ)», «амавроз», «зрительные галлюцинации» проведен поиск статей в базах данных MEDLINE/PubMed, sciencedirect.com, Scopus. **Заключение:** зрительные галлюцинации часто появляются у пациентов со сниженным зрением или при полной потере зрения. Психические расстройства у пациентов с СШБ в связи с дезадаптивным поведением негативно влияют на качество жизни, приводят к ухудшению настроения и в некоторых случаях к развитию депрессии. Синдром Шарля Бонне может быть ассоциирован с такими позднегозрительными нарушениями, как энуклеация, неврит зрительного нерва, диабетическая ретинопатия, макулярная дегенерация, катаракта, глаукома. Соответственно, частота синдрома Шарля Бонне высока в позднем возрасте. Несмотря на актуальность СШБ, остаются недостаточно изученными механизмы формирования зрительных галлюцинаций и не разработаны способы лечения.

Ключевые слова: синдром Шарля Бонне, амавроз, зрительные галлюцинации, снижение остроты зрения, когнитивные нарушения

Для цитирования: Мирган М.С., Иванов М.В., Михайлов В.А. Синдром Шарля Бонне в клинике психических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(4):139–143. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-139-143>

REVIEW

UDC 616.89-05-003

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-139-143>

Charles Bonnet Syndrome in the Clinic of Mental Disorders

Marine S. Mirgyan, Mikhail V. Ivanov, Vladimir A. Mikhailov

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health, Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Marine S. Mirgyan, marinemirgyan1995@mail.ru

Summary

The aim was to analyze scientific publications on Charles Bonnet syndrome in patients with visual impairment. **Materials and methods:** using the keywords “Charles Bonnet syndrome” (CSB), “blindness”, “hallucinations”, articles were searched in the databases MEDLINE/PubMed, sciencedirect.com, Scopus. **Conclusion:** Charles Bonnet syndrome is characterized by the presence of complex visual hallucinations, triggered by vision deprivation in the absence of neurological, psychiatric, and/or systemic disorders. The patient usually perceives the hallucinations as not real, which reduces anxiety, although the content, duration, and frequency are variable. Charles Bonnet syndrome can be associated with age-related entities such as enucleation, optic neuritis, diabetic retinopathy, macular degeneration, cataracts, and glaucoma, among others. Accordingly, its prevalence is relatively high in geriatric patients. CBS is very common, but the pathophysiology of hallucinations and treatments are currently unknown. Our goal is to inform doctors about this syndrome.

Keywords: Charles Bonnet syndrome, amaurosis, visual hallucinations, decreased visual acuity, cognitive impairment

For citation: Mirgyan M.S., Ivanov M.V., Mikhailov V.A. Charles Bonnet Syndrome in the Clinic of Mental Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):139–143. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-139-143>

ВВЕДЕНИЕ

Charles Bonnet (1720–1792) — швейцарский естествоиспытатель и философ, в 1760 г. впервые описал

сложные зрительные галлюцинации пациента в возрасте 90 лет с прогрессирующим снижением зрения, которое впоследствии привело к слепоте. Особенно-стью данного феномена являлось осознание пациентом

несуществующих в реальности видимых ему образов [1].

С. Bonnet сделал вывод, что это было связано с нарушением зрения. Он опубликовал свои выводы в эссе 1760 г. "Essai Analytique sur les Facultes de L'Ame" («Аналитические очерки о способностях разума»). Известно, что в последние годы жизни С. Bonnet страдал зрительными галлюцинациями.

В 1936 г. Jean Lermitt и Julian de Ajuriaguerra пришли к выводу, что данные симптомы беспокоят пациентов после потери зрения и связаны с поражением таламуса [2]. Это определение противоречило представлению Georges de Morsier, швейцарского невролога, считавшего этиопатогенетическим механизмом развития зрительных галлюцинаций нейродегенерацию, не связанную с потерей зрения у пожилых людей [3, 4]. В статье "Le syndrome de Charles Bonnet: hallucinations visuelles des vieillards sans deficiences mentale", написанной в 1967 г., G. Morsier предложил ввести термин «синдром Шарля Бонне» (СШБ) [5, 6]. Данные клинических и инструментальных исследований позволяют дать более конкретное определение данному синдрому. В отечественной психиатрии под синдромом Шарля Бонне понимают зрительные галлюцинации у больных с билатеральным снижением/утратой зрения либо с изменением полей зрения, не связанные с нарушением когнитивных функций или помрачением сознания [7].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространенность синдрома при зрительных нарушениях на сегодняшний день, по мнению одних авторов, варьирует от 0,4 до 15%, а по данным Ассоциации самопомощи людей с дегенерацией сетчатки, «около 50% слабовидящих и слепых людей страдают СШБ». Средний возраст заболевших составляет от 57 до 80 лет, но синдром также отмечается и у детей с быстрой потерей зрения [3, 8, 9]. Неточные статистические данные связаны с рядом причин: отсутствием применения стандартного метода оценки когнитивных функций у данной группы больных и стигма психического заболевания, вследствие чего пациенты не сообщают свои симптомы медицинским работникам, друзьям и семье [7]. Представляет интерес, что цитируемый обзор адресован врачам разных специальностей, а также пациентам, страдающим СШБ.

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА СШБ

Из наиболее частых офтальмологических заболеваний исследователи указывают возрастную макулярную дегенерацию, гораздо реже — глаукому и катаракту [8, 10, 11]. Основными факторами риска являются амавроз, гиперметропия, миопия, социальная или физическая изоляция, плохое освещение. Было обнаружено, что скорость потери зрения, а не характер патологии увеличивает риск развития данного синдрома [9, 11].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Истинная патофизиология, лежащая в основе СШБ, в полной мере не изучена. Нейрофизиолог William Burke впервые сформулировал гипотезу деафферентации. W. Burke считал, что потеря афферентного визуального входа приводит к снижению активности зрительной ассоциативной коры, что характеризуется биохимическим и молекулярным изменениям: кортикальное ингибирование гамма-аминомасляной кислоты уменьшается, а кортикальное действие глутамата увеличивается с последующим повышением зрительной возбудимости, в результате которой и происходит спонтанная разрядка нейронов, проявляющаяся в виде галлюцинаций [12–14]. Активность мозга в отсутствие визуальной информации сравнивали с тем, что происходит при синдромах «фантомной конечности» или «фантомной боли» [7, 14]. Создается впечатление, что выжившие нейроны пытаются восстановиться и адаптироваться к новым условиям, но часто гиперактивны к остаточным зрительным стимулам, что приводит к возникновению галлюцинаций.

Этот адаптивный характер нейронных сетей может объяснить, почему зрительные галлюцинации беспокоят пациентов после потери зрения, но со временем теряют устойчивость. В ходе исследования, выполненного Королевским колледжем Лондона и Макулярным обществом, с результатами, опубликованными в British Journal of Ophthalmology, ученые задокументировали переживания 492 пациентов со снижением или полной потерей зрения, сопровождающимися галлюцинаторными переживаниями. В вышедшей в 1998 г. статье D.H. Ffytche писал об усилении активности в зрительной коре у пациентов, страдающих СШБ. При цветовой галлюцинации активировались участки зрительной коры, связанные с восприятием и запоминанием цветов V4, V8. Если содержанием галлюцинации являлись карикатурно-гротескные лица, то активация была в веретенообразной извилине (поле 37 по Бродману). Образы деформированных лиц регистрировались в области верхней височной борозды, где находятся сенсорные представительства глаз, зуба и других частей лица. Тестовые изображения вызвали активацию в коре левого полушария (поле 18 по Бродману) [4, 15]. Так же D.H. Ffytche выявил с помощью фМРТ, что активация поля V4 не вызвала представления окрашенного объекта, а цветовая галлюцинация вызвала активацию этой области. Это подтверждает, что не только субъективно, но и физиологически галлюцинации отличаются от воображения и напоминают восприятие. В исследовании, проведенном Adachi, обследовали пожилых пациентов с СШБ с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и МРТ. Пациентов визуализировали во время эпизодов галлюцинаций. ОФЭКТ у всех пациентов выявила зоны гиперперфузии в латеральной височной коре, стриатуме и таламусе [16].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Галлюцинации при СШБ длятся от нескольких секунд до часов, а продолжительность синдрома в целом составляет от нескольких дней до нескольких лет. Чаще галлюцинации беспокоят пациентов в условиях плохого освещения, обычно вечером, когда человек бездействует. При СШБ глаза пациента совершают окуломоторную активность, в то время как при галлюцинациях другого генеза глаза человека обычно закрыты или неподвижны [4]. Невролог O. Sacks в книге "Hallucinations" (2017) отмечает «отчетливое осознание больными, что видимые предметы и люди не являются реальными», пациенты критичны к своему состоянию [15]. Галлюцинации при СШБ могут быть простыми или сложными. Простые галлюцинации включают цветные формы или узоры (геометрические фигуры, звезды, плавающие пузыри), в то время как сложные галлюцинации охватывают формы с узнаваемой формой (лица, фигуры и обычные объекты). Характеристики включают тесселопсию (регулярные перекрывающиеся узоры), прозопометаморфопсию (искажение лица), дендропсию (разветвленные формы), гиперхроматопсию, полиопию (множественные формы одного изображения), микропсию и макропсию. В начале заболевания галлюцинации не оказывают эмоционального воздействия на пациента, так как объекты и лица не имеют к ним отношения, но при длительном течении заболевания они негативно влияют на психическое состояние, вызывая снижение настроения, утомление, тревогу [6, 10, 17, 18].

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с СШБ нуждаются в просвещении и убеждении в том, что заболевание связано с потерей зрения и не относится к психическим расстройствам [12]. Ряд исследований демонстрируют редукцию зрительных галлюцинаций, при восстановлении зрения (удаление катаракты, лечение диабетической ретинопатии и лазерная фотокоагуляция субретинального кровоизлияния). Было обнаружено, что оптические устройства, используемые с целью максимизации остаточного зрения, приводят к частичной редукции галлюцинаторной симптоматики. Учитывая факторы риска СШБ, признается целесообразным проводить профилактическое консультирование для социализации данной категории больных [7, 20, 21]. В случаях, когда галлюцинации негативно влияют на качество жизни пациента, а коррекция зрения оказывается неэффективной или невозможной, то рекомендуется проводить симптоматическую лекарственную терапию. С этой целью назначаются антипсихотики, антиконвульсанты, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин), анксиолитики (диазепам), агонисты серотониновых 5-HT₄-рецепторов (цизаприд), блокаторы серотониновых 5-HT₃-рецепторов (ондансетрон),

противосудорожные препараты [22, 23]. Данные работ A. Venabid свидетельствуют об эффективности лечения психических расстройств хирургическими методами [13, 22–25]. Но ввиду отсутствия мультицентровых исследований данного феномена уровень доказательности эффективности этих методов лечения для данной группы больных низок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимо информировать пациентов и родственников о факторах риска появления данного синдрома при потере зрения. Представляется реалистичным, что в XXI в. будут созданы более эффективные методы восстановления зрения, а вместе с этим снизится частота возникновения СШБ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Bonnet C. Essai Analytique sur les Facultes de L'Ame. Geneva. 1769:176–178.
2. Lhermitte J, Ajuriaguerra J. Visual Hallucinations and Lesions of the Visual Apparatus. Published online. 2018. doi: [10.1192/bjp.82.338.282-b](https://doi.org/10.1192/bjp.82.338.282-b)
3. Le JT, Peprah D, Agrón E, Keenan TDL, Clemons TE, Chew EY; Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Associations between Age-Related Eye Diseases and Charles Bonnet Syndrome in Participants of the Age-Related Eye Disease Study 2: Report Number 26. *Ophthalmology*. 2022;129(2):233–235. doi: [10.1016/j.ophtha.2021.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.08.012) Epub 2021 Aug 20. PMID: 34419554; PMCID: PMC8792186
4. de Morsier G. Les automatismes visuels (Hallucinations visuelles rétrochiasmiques). *Schweizerische Medizinische Wochenschr*. 1936;66:700–703 (cited from Ffytche DH. Visual hallucinatory syndromes: Past, present, and future. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007;9(2):173–89. doi: [10.31887/DCNS.2007.9.2/dflytche](https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.2/dflytche)
5. Hedges TR Jr. Charles Bonnet, his life, and his syndrome. *Ophthalmology*. 2007;52(1):111–114. doi: [10.1016/j.survophthal.2006.10.007](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.10.007)
6. Burgermeister J, Tissot J. Les hallucinations visuelles des ophtalmopathes. *Neuropsychologia*. 1965;9(1):38. doi: [10.1016/0028-3932\(65\)90016-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(65)90016-3)
7. Григорьева ВН, Семенова ТН, Егорова ЕА. Синдром Шарля Бонне: клинический случай и обзор литературы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):83–87. doi: [10.14412/2074-2711-2018-2-83-87](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-83-87)
8. Grigorieva VN, Semenova TN, Egorova EA. Charles Bonnet syndrome: clinical case and literature review. *Neurology, psychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):83–87. (In Russ.). doi: [10.14412/2074-2711-2018-2-83-87](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-83-87)
9. Peters D, Molander S, Lomo T, Singh A. Charles Bonnet Syndrome in Patients with Open-Angle Glaucoma:

- Prevalence and Correlation to Visual Field Loss. *Ophthalmology*. 2022;5(3):337–344. doi: [10.1016/j.ogla.2021.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ogla.2021.10.010)
9. Jones L, Moosajee M. Visual hallucinations and sight loss in children and young adults: a retrospective case series of Charles Bonnet syndrome. *Ophthalmology*. 2021;105(11):1604–1609. doi: [10.1136/bjophthalmol-2020-317237](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317237)
 10. D'Antonio F, Boccia M, Di Vita A, Suppa A, Fabbri A, Canevelli M, Caramia F, Fiorelli M, Guariglia C, Ferracuti S, de Lena C, Aarsland D, Ffytche D. Visual hallucinations in Lewy body disease: pathophysiological insights from phenomenology. *J Neurol*. 2022;269(7):3636–3652. doi: [10.1007/s00415-022-10983-6](https://doi.org/10.1007/s00415-022-10983-6) Epub 2022 Jan 31. PMID: 35099586; PMCID: PMC9217885
 11. Caswell D, Caswell W, Carlton J. Seeing Beyond Anatomy: Quality of Life with Geographic Atrophy. *Ophthalmology*. 2021;10(3):367–382. doi: [10.1007/s40123-021-00352-3](https://doi.org/10.1007/s40123-021-00352-3)
 12. Piarulli A, Annen J, Kupers R, Laureys S, Martial C. High-Density EEG in a Charles Bonnet Syndrome Patient during and without Visual Hallucinations: A Case-Report Study. *Cells*. 2021;10(8):1991. doi: [10.3390/cells10081991](https://doi.org/10.3390/cells10081991)
 13. Merabet LB, Maguire D, Warde A, Alterescu K, Stickgold R, Pascual-Leone A. Visual hallucinations during prolonged blindfolding in sighted subjects. *Neuroophthalmology*. 2004;24(2):109–113. doi: [10.1097/00041327-200406000-00003](https://doi.org/10.1097/00041327-200406000-00003)
 14. Jackson TE, Madge SN. Acute Charles Bonnet syndrome secondary to eye patching. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(3):303. doi: [10.1016/j.genhosppsych.2011.02.010](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2011.02.010)
 15. Sacks O. «Hallucinations». Published Online. 2014. <https://lifeinbooks.net/read-online/gallyutsinat-sii-oliver-saks/>
 16. Huang J, Jiang I, Khan M. Recovery From Charles Bonnet Syndrome Following Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Neuroophthalmology*. 2022;42(1):420–422. doi: [10.1097/WNO.0000000000001206](https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001206)
 17. Weil RS, Lees AJ. Visual hallucinations. *Pract Neurol*. 2021;May 13:practneurol-2021-003016. doi: [10.1136/practneurol-2021-003016](https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003016) Epub ahead of print. PMID: 33986117
 18. Lawn T, Ffytche D. Cerebellar correlates of visual hallucinations in Parkinson's disease and Charles Bonnet Syndrome. *Cortex*. 2021;135:311–325. doi: [10.1016/j.cortex.2020.10.024](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.10.024)
 19. Lomo T, Singh A, Peters D. Three cases of Charles Bonnet Syndrome in patients with advanced glaucomatous visual field loss but preserved visual acuity. *Ophthalmology*. 2021;99(4):448–451. doi: [10.1111/aos.14620](https://doi.org/10.1111/aos.14620)
 20. Martinez-Sanchez MI, Bolivar G. Charles Bonnet syndrome as first manifestation of occipital infarction. *Ophthalmology*. Published online. 2022. doi: [10.1177/11206721211069736](https://doi.org/10.1177/11206721211069736)
 21. Caamano-Ponte J, Gomez M, Pereira M. A Case Study on Polypharmacy and Depression in a 75-Year-Old Woman with Visual Deficits and Charles Bonnet Syndrome. *Geriatrics*. 2021;7(1):5. doi: [10.3390/geriatrics7010005](https://doi.org/10.3390/geriatrics7010005)
 22. Lang UE, Stogowski D, Schulze D, Domula M, Schmidt E, Gallinat J, Tugtekin SM, Felber W. Charles Bonnet Syndrome: successful treatment of visual hallucinations due to vision loss with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol*. 2007;21(5):553–555. doi: [10.1177/0269881106075275](https://doi.org/10.1177/0269881106075275) Epub 2007 Apr 19. PMID: 17446204.
 23. Coletti Moja M, Milano E, Gasverde S, Gianelli M, Giordana MT. Olanzapine therapy in hallucinatory visions related to Bonnet syndrome. *Neurol Sci*. 2005;26(3):168–170. doi: [10.1007/s10072-005-0455-0](https://doi.org/10.1007/s10072-005-0455-0) PMID: 16086130
 24. Jackson TE, Madge SN. Acute Charles Bonnet syndrome secondary to eye patching. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(3):303. doi: [10.1016/j.genhosppsych.2011.02.010](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2011.02.010)
 25. Иванов МВ, Становая ВВ, Скоромец ТА, Михайлов ВА, Акименко МА. История и перспективы применения психириургических вмешательств при терапии психических расстройств. Аргументы «pro et contra». *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021;55(2):8–20. doi: [10.31363/2313-7053-2021-55-2-8-20](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-2-8-20)
Ivanov MV, Stanovaya VV, Skoromets TA, Mikhailov VA, Akimenko MA. History and prospects for the use of psychosurgical interventions in the treatment of mental disorders. Arguments “pro et contra”. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2021;55(2):8–20. (In Russ.). doi: [10.31363/2313-7053-2021-55-2-8-20](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-2-8-20)

Сведения об авторах

Маринэ Саркисовна Миргян, младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9870-4369>
marinemirgян1995@mail.ru

Михаил Владимирович Иванов, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения биологической терапии психически больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

profmikhailivanov@gmail.com

Владимир Алексеевич Михайлов, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения экзогенно-органических психических расстройств и эпилепсии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

VLADMIKH@yandex.ru

Information about the authors

Marine S. Mirgyan, Junior Researcher, V.M. Bekhterev National Medical Research Center, for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9870-4369>

marinemirgyan1995@mail.ru

Mikhail V. Ivanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Biological Therapy Department of Mentally Patients, V.M. Bekhterev National Medical Research Center, for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

profmikhailivanov@gmail.com

Vladimir A. Mikhailov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Exogenous Department Organic Mental Disorders and Epilepsy, V.M. Bekhterev National Medical Research Center, for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

VLADMIKH@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 06.06.2022 Received 06.06.2022	Дата рецензии 21.08.2022 Revised 21.08.2022	Дата принятия 27.09.2022 Accepted for publication 27.09.2022
--	--	---

Вспоминая Петра Викторовича Морозова

Remembering Professor P.V. Morozov

В декабре этого года Петру Викторовичу Морозову исполнилось бы 76 лет, но полгода назад его не стало. Остаются воспоминания коллег, близко знавших Петра Викторовича.

Масштабы общественной и научной деятельности профессора Петра Викторовича Морозова в области психиатрии и организации психиатрической науки трудно переоценить — они не ограничивались территорией России, но получили широкое признание и в зарубежных странах.

Петр Викторович Морозов был профессором, вице-президентом Российского общества психиатров, генеральным секретарем Всемирной психиатрической ассоциации, профессором кафедры психиатрии.

Петр Викторович происходит из семьи высокоодаренных людей: дед и отец — известные ученые, члены Академии медицинских наук СССР. Одаренность самого Петра Викторовича приобрела наибольшее выражение сразу в нескольких областях его деятельности.

В 1977 г. Петр Викторович защитил кандидатскую диссертацию «Юношеская шизофрения с дисморфофобическими расстройствами», в 1991 г. — докторскую диссертацию на тему «Клинико-биологические международные исследования проблемы классификации психических заболеваний».

Уже на ранних этапах психиатрической карьеры — в период работы в Институте психиатрии АМН СССР (настоящее время — ФГБНУ НЦПЗ) и последующих зарубежных командировках — все начинания и результаты деятельности Петра Викторовича получали высокую оценку со стороны руководства института — академиков Андрея Владимировича Снежневского и Марата Еноковича Вартаняна.

Петр Викторович Морозов — признанный авторитет в области истории отечественной и зарубежной психиатрии, автор нескольких монографий, особое внимание среди которых привлекает «Антология избранных текстов отечественных психиатров».

Широкую известность получила издательская и публицистическая деятельность Петра Викторовича. Он был основателем и главным редактором журнала имени П.Б. Ганнушкина «Психиатрия и фармакотерапия», научно-публицистического издания «Дневник психиатра», автором 10 книг, 250 отечественных и зарубежных публикаций, посвященных актуальным вопросам клинической психиатрии и организации психиатрической науки — проблемам международных классификаций психических заболеваний, этическим аспектам деятельности психиатров и т.д. Труды Петра Викторовича в области психофармакологии и фармакотерапии в обобщенном виде представлены в монографии «Практическая психофармакотерапия психических заболеваний».

Однако наиболее высокой оценки заслуживает дидактическая деятельность Петра Викторовича. Профессор Морозов вел преподавание на двух кафедрах психиатрии (кафедра психиатрии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и кафедра психиатрии ФГБУ ДПО «ЦГМА»), был организатором и руководителем многочисленных семинаров, курсов, конференций, имеющих целью привлечь в психиатрию выпускников медицинских вузов, пробудить у молодых психиатров интерес к психиатрической науке. Наибольшей популярностью в ряду этих мероприятий пользуется руководимая Петром Викторовичем с 1979 г. Всероссийская школа молодых психиатров (известная под названием «Суздальская школа молодых психиатров»).

Труды Петра Викторовича Морозова и вся его деятельность найдут почетное место в анналах отечественной психиатрии. Память о Петре Викторовиче как о человеке высоко интеллектуальном, широко образованном, способном трезво оценить сложную ситуацию, неизменно доброжелательном и эмоционально вовлеченном, глубоко порядочном и обязательном, всегда готовом помочь не только словом, но и делом, останется в сердцах тех, кто лично знал Петра Викторовича — его друзей и коллег.

