

Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал

Scientific and Practical Journal

Psichiatriya

**Главный редактор****Т.П. Ключник**, профессор, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

E-mail: ncpz@ncpz.ru

Зам. гл. редактора**Н.М. Михайлова**, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Отв. секретарь**Л.И. Абрамова**, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Редакционная коллегия**Н.А. Бохан**, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАН (Томск, Россия)**О.С. Брусов**, к. б. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)**С.И. Гаврилова**, проф., д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)**С.Н. Ениколопов**, к. п. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)**О.С. Зайцев**, д. м. н., НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко РАН (Москва, Россия)**М.В. Иванов**, проф., д. м. н., ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)**А.Ф. Изнак**, проф., д. б. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)**В.В. Калинин**, проф., д. м. н., ФГБУ «ФМИЦПН» МЗ РФ (Москва, Россия)**Д.И. Кича**, проф., д. м. н., медицинский институт РУДН (Москва, Россия)**Г.И. Копейко**, к. м. н., «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» (Москва, Россия)**Л.С. Круглов**, проф., д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)**Н.А. Мазаева**, проф., д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)**Е.В. Макушкин**, проф., д. м. н., ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)**Е.В. Малинина**, проф., д. м. н., Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Челябинск, Россия)**М.А. Морозова**, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)**Н.Г. Незнанов**, проф., д. м. н., «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)**Г.П. Пантелеева**, проф., д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)**М.А. Самушия**, проф., д. м. н., «Центральная государственная медицинская академия» (Москва, Россия)**А.П. Сиденкова**, д. м. н., Уральский государственный медицинский университет МЗ (Екатеринбург, Россия)**Н.В. Симашкова**, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)**А.Б. Смудевич**, академик РАН, проф., д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)**Т.А. Солохина**, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)**В.К. Шамрей**, 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. Верхаген**, д. м. н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардервейк, Нидерланды)**А.Ю. Клинцева**, проф., к. б. н., Университет штата Делавэр (Делавэр, США)**В. Мачюлис**, д. м. н., Республиканская вильнюсская психиатрическая больница (Вильнюс, Литва)**О.А. Скугаревский**, проф., д. м. н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)**А.А. Шюркюте**, к. м. н., Вильнюсский университет (Вильнюс, Литва)**Editor-in-Chief****T.P. Klyushnik**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

E-mail: ncpz@ncpz.ru

Deputy Editor-in-Chief**N.M. Mikhaylova**, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Executive Secretary**L.I. Abramova**, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Editorial Board**N.A. Bokhan**, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Scientific Research Institute of Mental Health" (Tomsk, Russia)**O.S. Brusov**, Cand. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)**S.I. Gavrilova**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)**S.N. Enikolopov**, Cand. of Sci. (Psychol.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)**O.S. Zaitsev**, Dr. of Sci. (Med.), "National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko" (Moscow, Russia)**M.V. Ivanov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute" (St. Petersburg, Russia)**A.F. Iznak**, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)**V.V. Kalinin**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Moscow Scientific Research Institute of Psychiatry (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.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)**G.P. Kostyuk**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "N.A. Alekseev Mental Clinical Hospital № 1 of Department of Health Protection of Moscow" (Moscow, Russia)**L.S. Kruglov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named V.M. Bekhterev, St. Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)**N.A. Masayeva**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)**E.V. Makushkin**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "V.P. Serbskiy Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology" (Moscow, Russia)**E.V. Malinina**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the RF (Chelyabinsk, Russia)**M.A. Morozova**, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)**N.G. Neznanov**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute" (St. Petersburg, Russia)**G.P. Panteleyeva**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)**M.A. Samushiya**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Central State Medical Academy" (Moscow, Russia)**A.P. Sidenkova**, Dr. of Sci. (Med.), "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the RF (Ekaterinburg, Russia)**N.V. Simashkova**, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)**A.B. Smulevich**, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)**T.A. Solokhina**, Dr. of Sci. (Med.), "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, Chairman of Tatarstan Republic Society of Psychiatrists (Tatarstan Rep., 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)**V. Matchulis**, Dr. of Sci. (Med.), Republican Vilnius Mental Hospital, Vilnius University (Vilnius, Lithuania)**O.A. Skugarovsky**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Byelorussian State Medical University (Minsk, Byelorussia)**A.A. Shurkute**, Cand. of Sci. (Med.), Vilnius University (Vilnius, Lithuania)

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 № ФC77-50953 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

Project head manager

Svetlana V. Parkhomenko

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: <http://www.journalpsychiatry.com>

You can buy the journal:

- at the Publishing House at:
Moscow, Mosrentgen, Kievskoe 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 2021

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.

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

ISSN 1683-8319



9 771683 831007

Учредители:

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

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

Руководитель проектов

Пархоменко Светлана Владимировна

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: <http://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 2021 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.

Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

Подписано в печать 25.11.2020

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319



9 771683 831007

contents

Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

Neuropsychiatric Symptoms and Antipsychotic Therapy in the Elderly Patients with Dementia Kolykhalov I.V.	6
Trombodynamics Method in the Assessment of Coagulation Parameters in Psychopharmacotherapy of Endogenous Mental Disorders Karpova N.S., Brusov O.S., Oleichik I.V., Faktor M.I., Levchenko N.S., Sizov S.V., Nikolaeva E.R.	16
Predicting the Risk of Depression in the Elderly by Immunological Indicators Research Simonov A.N., Klyushnik T.P., Androsova L.V., Safarova T.P.	26
Efficacy and Safety of Citicoline to Prevent Cognitive Deficiency Progression in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Prospective Study Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Ponomareva E.V.	33
Platelet Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Late-Onset Schizophrenic Spectrum Disorders Savushkina O.K., Boksha I.S., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Sheshenin V.S., Pochueva V.V., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh.	41
Patterns of Smoking and Alcoholic Addiction in In-Patients with Schizophrenia: Medical and Sociological Study Svetlichnaya T.G., Voronov V.A., Smirnova E.A.	51
Neuropsychological Profile of Endogenous Depressions with Overvalued Ideas Popov M.M., Kolyago O.O.	63
Features of Intra-Hospital Infections in Specialized Psychiatric Hospitals Mitrofanova N.N., Antsyferova D.V.	72

Scientific Reviews

Cellular and Molecular Mechanisms of Proinflammatory Monocytes Participation in the Pathogenesis of Mental Disorders. Part 2 Vasilyeva E.F., Brusov O.S.	81
Old Age Dementias: Factors Associated with Dementia Progression Rate. Part 2 Mikhaylova N.M.	93
To the Question about Pathological Religiosity in the Context of Clinical Psychiatry Popovich U.O., Romanenko N.V., Kaleda V.G.	114
The Evolution of Representations about the Syndrome of Emotional Burnout Zrazhevskaya I.A., Bykov K.V., Topka E.O., Peshkin V.N., Isaev R.N., Orlov A.M.	127
The New Generation Antipsychotic Cariprazine (Reagila) in the Treatment of Schizophrenia: a Spectrum of Clinical Efficacy and Safety Ivanov S.V., Smulevich A.B., Voronova E.I.	139

Obituary

In Memory of Diana D. Orlovskaya	149
Lev Savvich Kruglov (1958–2020)	151

Information

Election of Professor Petr Morozov as General Secretary of World Psychiatric Association	152
---	-----



СОДЕРЖАНИЕ

Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

Нейропсихиатрические симптомы и антипсихотическая терапия у пожилых пациентов с деменцией Колыхалов И.В.	6
Метод «Тромбодинамика» в оценке показателей коагуляции при психофармакотерапии эндогенных психических заболеваний Карпова Н.С., Брусов О.С., Олейчик И.В., Фактор М.И., Левченко Н.С., Сизов С.В., Николаева Е.Р.	16
Прогнозирование риска развития депрессии у пожилых по иммунологическим показателям Симонов А.Н., Ключник Т.П., Андросова Л.В., Сафарова Т.П.	26
Эффективность и безопасность цитиколина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное исследование Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Пономарева Е.В.	33
Тромбоцитарные ферменты метаболизма глутатиона у больных с поздней манифестацией расстройств шизофренического спектра Савушкина О.К., Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Шешенин В.С., Почуева В.В., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш.	41
Паттерны табачной и алкогольной зависимости у госпитализированных больных шизофренией: медико-социологическое исследование Светличная Т.Г., Воронов В.А., Смирнова Е.А.	51
Нейропсихологический профиль эндогенных депрессий со сверхценными образованиями Попов М.М., Коляго О.О.	63
Особенности внутрибольничных инфекций в специализированных психиатрических стационарах Митрофанова Н.Н., Анцыферова Д.В.	72

Научные обзоры

Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 2 Васильева Е.Ф., Брусов О.С.	81
Деменции позднего возраста: факторы, ассоциированные со скоростью прогрессирования деменции. Часть 2 Михайлова Н.М.	93
К вопросу о патологической религиозности в контексте клинической психиатрии Попович У.О., Романенко Н.В., Каледа В.Г.	114
Эволюция представлений о синдроме эмоционального выгорания Зражевская И.А., Быков К.В., Топка Э.О., Пешкин В.Н., Исаев Р.Н., Орлов А.М.	127
Антипсихотик нового поколения карипразин (Реагил) в лечении шизофрении: спектр клинической эффективности и безопасности Иванов С.В., Смулевич А.Б., Воронова Е.И.	139

Некрологи

Памяти Дианы Дмитриевны Орловской	149
Лев Саввич Круглов (1958–2020)	151

Информация

Избрание профессора П.В. Морозова Генеральным секретарем Всемирной психиатрической ассоциации	152
--	-----



<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-6-15>

УДК 616.89-02-021; 616.89-02-085

Нейропсихиатрические симптомы и антипсихотическая терапия у пожилых пациентов с деменцией

Колыхалов И.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Цель исследования: изучить синдромально-нозологические особенности нейропсихиатрических симптомов (НПС) и частоту применения антипсихотиков у пациентов с различными типами деменции, госпитализированных в гериатрические отделения психиатрической больницы. **Пациенты и методы:** обследовано 106 больных, находившихся на стационарном лечении в трех психогериатрических отделениях. Медиана возраста больных — 75 лет [69; 80]. Диагностическое распределение больных на момент проведения обследования было следующим: у 33 больных (31,1%) диагностирована болезнь Альцгеймера (БА), у 25 (23,6%) — смешанная деменция (СмД), у 32 (30,2%) — сосудистая деменция (СД) и у 16 (15,1%) пациентов — деменция сложного генеза (ДСГ). **Результаты:** установлена высокая частота (54,7%) НПС у пациентов с деменцией различного генеза, поступающих на лечение в геронтопсихиатрические отделения психиатрического стационара. Наибольшее число больных с поведенческими и психотическими симптомами выявлено при БА и СмД. Доля больных с такими расстройствами при каждом из этих типов деменции составляет около 70%, тогда как при ДСГ и СД доля пациентов с НПС заметно меньше (соответственно 30 и 40%). Для лечения НПС наиболее часто назначались нейролептики, однако их использование вызывало нежелательные явления (НЯ) в 1/3 случаев. Наиболее подвержены развитию НЯ больные СД, наименее — больные БА. **Заключение:** проведенное исследование показало, что НПС являются одними из важных компонентов деменции, независимо от нозологии и стадии заболевания. Лечение НПС при деменции является особенно сложной задачей, так как хотя симптомы и вызывают значительные расстройства, но на текущий момент отсутствуют эффективные альтернативные методы терапии. Риск НЯ может быть сведен к минимуму путем тщательного учета показаний к назначению антипсихотиков и их непродолжительному применению, регулярным мониторингом состояния больного, просвещением ухаживающих лиц.

Ключевые слова: деменция; нейропсихиатрические симптомы; антипсихотические препараты; нежелательные явления.

Для цитирования: Колыхалов И.В. Нейропсихиатрические симптомы и антипсихотическая терапия у пожилых пациентов с деменцией. *Психиатрия*. 2020;18(4):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-6-15>

Конфликт интересов отсутствует

Neuropsychiatric Symptoms and Antipsychotic Therapy in the Elderly Patients with Dementia

Kolykhalov I.V.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

The objective of the study was to investigate syndromal-nosological specificities of neuropsychiatric symptoms (NPS) and the frequency of use of antipsychotics in patients with various types of dementias, institutionalized to geriatric units of mental hospitals. **Patients and methods:** a total of 106 in-patients of three psychogeriatric units were examined. The median age of patients is 75 years [69; 80]. The diagnostic distribution of patients at the time of the examination was as follows: in 33 subjects (31.1%) Alzheimer's disease (AD) was diagnosed, in 25 (23.6%) — mixed dementia (MD), in 32 (30.2%) — vascular dementia (VD) and in 16 (15.1%) patients had dementia of complex origin (DCO). **Results:** a high incidence (54.7%) of NPS was found in patients with dementia of various origins. The greatest number of patients with behavioral and psychotic symptoms was found in AD and MD. The proportion of dementia patients with such disorders in each of these types of dementia is about 70%, while in CGD and VD, the proportion of patients with NPS is noticeably smaller (30% and 40%, respectively). For the treatment of NPS, antipsychotics were most often prescribed, but their use caused adverse events (AEs) in 1/3 of cases. Patients with VD are most susceptible to the development of AE, and AD patients are the least susceptible. **Conclusion:** the study showed that NPS are one of the important components of dementia, regardless of the nosology and stage of the disease. The treatment of NPS in dementia is particularly challenging because, although the symptoms cause significant distress, there are currently no effective alternative therapies. The risk of AE can be minimized by carefully considering the indications for prescribing antipsychotics and their short-term use, regular monitoring of the patient's condition, and educating caregivers.

Keywords: dementia; neuropsychiatric symptoms; antipsychotic drugs; adverse events.

For citation: Kolykhalov I.V. Neuropsychiatric Symptoms and Antipsychotic Therapy in the Elderly Patients with Dementia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-6-15>
There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения определяется сдвигом в возрастном распределении в сторону старшего возраста. В 2015 г. лица в возрасте 60 лет и старше составляли около 12% населения мира (900 млн), прогнозируется, что число пожилых людей во всем мире к 2030 г. возрастет до 1,4 млрд (16,5% мирового населения) и к 2050 г. — до 2,1 млрд (21,5% мирового населения) [1]. По данным Национального совета по проблемам старения, примерно у 92% пожилых людей присутствует по крайней мере одно хроническое заболевание и примерно у 77% по крайней мере два. Деменция является наиболее распространенной проблемой в пожилом возрасте, затрагивающей в настоящее время около 47 млн человек во всем мире, а к 2050 г. прогнозируется трехкратное увеличение числа больных деменцией [2].

Нейропсихиатрические симптомы (НПС) возникают у большинства пациентов с деменцией на протяжении заболевания [3]. Эти нарушения влияют на функционирование больных и часто приводят к преждевременной институционализации [4]. Они являются серьезным бременем для членов семьи и медицинских работников [5]. Кроме того, НПС связаны с ускоренным ухудшением когнитивных способностей [6], риском обострения сопутствующих заболеваний или травм [7], а также повышенным риском смертности [4]. В целом НПС являются основной причиной снижения качества жизни как пациентов, так и лиц, осуществляющих уход, и вносят значительный вклад в общие расходы на лечение больных с деменцией [8, 9].

Предполагается, что в основе развития НПС у больных деменцией лежит взаимодействие биологических, психологических и социальных факторов. НПС включают две группы симптомов: психопатологические и поведенческие. К психопатологическим симптомам относятся бред, галлюцинации, депрессия, тревога, апатия и беспокойство. Симптомы нарушений поведения включают раздражительность, возбуждение, агрессию, блуждание или аберрантную двигательную активность, расторможенность, нарушение цикла сна и бодрствования и расстройства пищевого поведения [10]. Значение симптомов НПС связывается с ухудшением течения заболевания, а также с экономическими издержками, что в совокупности намного превышает значимость когнитивных симптомов [11].

По мнению D. Van Dam и соавт. [12], большое количество доказательств указывает на то, что НПС при болезни Альцгеймера (БА) связаны с нейродегенеративным процессом, затрагивающим специфические нейронные пути и нейросети, и основаны на взаимодействии нейрпатологических и нейрохимических факторов в патогенезе БА. В подавляющем большин-

стве случаев НПС становятся основными проявлениями нейродегенеративного процесса, а не просто сопутствующими симптомами основного заболевания. На этом основании НПС недавно были включены в DSM-5 в основные диагностические критерии «нейрокогнитивного расстройства (НКР)», заменившего класс деменций [13]. В DSM-5 НПС обозначаются как «спецификаторы», к которым отнесены психотические проявления и расстройства настроения (депрессия, беспокойство и приподнятое настроение), возбуждение, апатия, расторможенность, нарушения сна, гиперфагия и склонность к накопительству. Кроме того, в дополнительном описании «большого или малого НКР, вызванного болезнью Альцгеймера», депрессия и апатия на самых ранних стадиях БА, наряду с психотическими проявлениями, раздражительностью, возбуждением, агрессивностью и блужданием на поздних стадиях заболевания, классифицируются как «сопутствующие признаки, поддерживающие диагноз» [13], тем самым, наконец, справедливо признавая важность НПС в диагностике деменции.

Учитывая, что у 80–97% пациентов с деменцией на разных этапах течения заболевания присутствуют НПС [14], такая универсальная распространенность НПС в сочетании с их тяжелым воздействием как на пациентов, так и на лиц, осуществляющих уход, контрастирует с тем фактом, что существует мало эффективных и безопасных методов лечения этих симптомов, что частично объясняется неполным пониманием нейробиологических основ этих симптомов.

Большинство лекарств, используемых для лечения поведенческих и психотических симптомов при деменции, например антипсихотики, антидепрессанты, бензодиазепины, противосудорожные и антипаркинсонические препараты, известны частотой возникновения побочных эффектов в позднем возрасте [15]. Риск падения и связанные с падением переломы зарегистрированы по всем группам препаратов, упомянутым выше [16, 17]. Кроме того, применение этих лекарств также связано с когнитивной дисфункцией и ухудшением памяти [18]. Вместе с тем высокая частота применения антипсихотиков означает, что присутствует потенциальная польза от их использования в каждом конкретном случае, и, скорее всего, она перевешивает неблагоприятные последствия их применения.

Многие исследования показали, что назначение антипсихотических препаратов больным деменцией, имеющим психотические симптомы или агитацию/агрессию, уменьшает выраженность этих расстройств [19–21]. Тем не менее эти препараты широко используются за пределами этих показаний и не только для купирования конкретных симптомов, таких как агрессия или бредовые расстройства [22]. Кроме того, могут возникнуть проблемы при прекращении приема

антипсихотических препаратов, когда у пациентов с деменцией возникают рецидивы поведенческих и психотических симптомов [23]. В общенациональном исследовании S. Banerjee [24], проведенном Министерством здравоохранения Великобритании в 2009 г., был сделан вывод о том, что, хотя антипсихотические препараты могут быть эффективными для уменьшения психотических проблем, таких как бред, но их применение связано с серьезными побочными эффектами, и, обеспечивая умеренную пользу, они не могут устранить первопричины НПС. Это привело к необходимости пересмотра существующей практики лечения антипсихотическими препаратами психотических и поведенческих симптомов деменции.

Вышесказанным обосновано проведение исследования, **цель** которого была в изучении синдромально-нозологических особенностей НПС и частоты применения антипсихотических препаратов у пожилых пациентов с различными типами деменции, госпитализированных в гериатрические отделения психиатрической больницы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы больные, находившиеся на стационарном лечении в трех геронтопсихиатрических отделениях (1 мужское и 2 женских) одной психиатрической больницы Москвы. Вначале была проведена односторонняя перепись всех пациентов, а затем в течение 2 месяцев проводилось клинико-эпидемиологическое исследование этих больных. Общая численность больных на момент проведения обследования составила 149 человек, из них с деменцией было 106 больных.

Критерии включения этих больных: возраст 60 лет и старше; диагноз деменции позднего возраста; соответствие состояния больных критериям мягкой, умеренной или тяжелой стадии деменции по шкале клинической оценки (Clinical Dementia Rating, CDR).

Критерии невключения: неврологические заболевания (врожденные и/или приобретенные метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, эпилепсия, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС; неопластические и/или травматические повреждения головного мозга); системные заболевания; иные психические болезни, тяжелая органная патология, злокачественные опухоли, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет в стадии декомпенсации и другие эндокринные заболевания; медикаментозная или иная интоксикация.

Все больные давали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренному варианту 2013 г. и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

Демографическая и клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика обследованных госпитализированных больных деменцией

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the examined in-patients with dementia

Показатель/Parameter		
Средний возраст, лет/ Average age, years Me [Q ₁ ;Q ₃]	75 [68; 81]	
Всего больных/Total number of patients	106	100%
Пол/Sex		
Мужчины/Males	35	33%
Женщины/Females	71	70%
Диагноз/Diagnosis		
Деменция при БА с ранним началом/Early onset Alzheimer's disease (EOAD)	10	9,4%
Деменция при БА с поздним началом/Late onset Alzheimer's disease (LOAD)	23	21,7%
Смешанная деменция/Mixed dementia	25	23,6%
Сосудистая деменция/Vascular dementia	32	30,6%
Деменция сложного генеза/Dementia of complex origin	16	15,1%
Стадия деменции/Stage of dementia		
Мягкая/Mild	13	12,3%
Умеренная/Moderate	62	58,4%
Тяжелая/Severe	31	29,3%

Медиана возраста больных составила 75 лет [69; 80]. Около половины обследованных пациентов с деменцией были в возрастной категории от 70 до 79 лет.

Диагностическое распределение больных на момент проведения обследования было следующим (табл. 1): у большинства пациентов была диагностирована БА — 33 больных (31,1%), из них 10 (9,4%) пациентов с ранним началом БА, 23 (21,7%) — с поздним началом БА. У 25 (23,6%) больных выявлена смешанная деменция (СмД), определявшаяся сочетанием нейродегенеративного процесса и сосудистых изменений, у 32 (30,2%) больных — сосудистая деменция (СД) и у 16 (15,1%) пациентов — деменция сложного генеза (ДСГ), т.е. сочетание сосудистого процесса с хроническим алкоголизмом или травматическим поражением головного мозга.

Среди обследованных преобладали пациенты с заболеванием на стадии умеренной деменции — 58,4%, на стадии тяжелой деменции — 29,3% и меньше всего на стадии мягкой деменции — 12,3% (табл. 1).

При сравнении больных деменцией с НПС и без этих нарушений оказалось, что лица с НПС немного старше. Так, медиана возраста в этой группе составила 75,5 [72; 81] лет, а в группе без НПС 74 [68; 79] года, однако в обеих группах преобладали пациенты в возрасте от 70 до 79 лет.

У 58 из 106 (54,7%) обследованных больных деменцией были выявлены некогнитивные психические расстройства, у меньшей части больных деменцией —

Таблица 2. Частота нейропсихиатрических симптомов у больных деменцией в зависимости от тяжести заболевания
Table 2. Frequency of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia, depending on the severity of the disease

Симптомы/Symptoms	Клинические группы/ Clinical groups		Мягкая деменция/ Mild dementia (N = 13)		Умеренная деменция/ Moderate dementia (N = 62)		Тяжелая деменция/ Severe dementia (N = 31)		Общее количество/ Total number (N = 106)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Бредовые расстройства/Delusion	5	38,5	9	14,5	5	16,1	19	17,9		
Галлюцинации/Hallucinations	0	0	4	6,5	4	12,9	8	7,5		
Нарушение активности/Disturbance of activity	1	7,7	10	16,1	17	54,8+*	28	26,4		
Агрессия/Aggression	4	15,3	10	16,1	14	45,2+	28	26,4		
Нарушение суточного ритма/Diurnal rhythm disturbances	1	7,7	14	22,6	16	51,6+*	31	29,2		
Депрессия/Depression	7	53,8	21	33,8	7	22,6	35	33,0		
Тревога/Anxiety	4	30,7	13	21,0	5	16,1	22	20,8		
Спутанность/Confusion	0	0	10	16,1	12	28,7+*	22	20,8		

* — различия значимы между мягкой и тяжелой деменцией/differences are significant between mild and severe dementia.

48 (45,3%) — наличие поведенческих и психических симптомов не установлено.

Сравнение больных по тяжести деменции выявило значимое преобладание лиц с тяжелой деменцией ($p = 0,0096$) в группе с НПС по сравнению с группой без НПС (рис. 1). На стадии умеренной деменции, наоборот, среди больных без НПС значимо преобладали ($p = 0,0190$) пациенты с умеренно выраженной деменцией. На стадии мягкой деменции различий между группами выявлено не было.

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoft Ink. (США). Для описания выборочного распределения количественных признаков использовалась медиана (Me) и верхний (Q_1) и нижний квартили (Q_3) (интерквартильный размах). Группы сравнивали с использованием критерия χ^2 (Хи-квадрат). В случае сравнения более 2 групп для нивелирования проблемы множественных сравнений учитывался коэффициент Бонферрони, т.е. статистически достоверными считались различия при $p < 0,05/n$, где n — число сравниваемых групп ($n > 2$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ некогнитивных психических симптомов в зависимости от стадии заболевания показал, что частота бредовых расстройств, депрессивных и тревожных симптомов снижается по мере прогрессирования деменции (табл. 3). Частота поведенческих симптомов, таких как нарушение активности и нарушение ритма сон-бодрствование значимо увеличивается по мере прогрессирования от мягкой к тяжелой деменции (соответственно $p = 0,0037$ и $p = 0,0063$), а также от умеренной к тяжелой деменции (соответственно $p = 0,0001$ и $p = 0,0048$), при этом различия между мягкой и умеренной деменцией незначимы (табл. 2).

Частота галлюцинаторных расстройств и состояния спутанности, напротив, увеличивается по мере нарастания когнитивного дефицита. У больных на стадии мягкой деменции галлюцинаторных расстройств вообще не было выявлено. Агрессивное поведение чаще всего встречалось у больных деменцией на тяжелой стадии, причем различия в частоте агрессивного поведения между больными с умеренной и тяжелой демен-

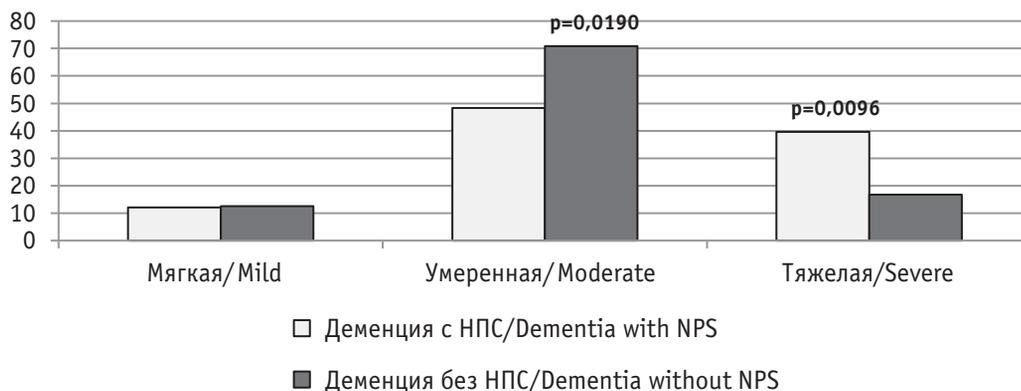


Рис. 1. Распределение больных (в %) в зависимости от стадии деменции
Fig. 1. Distribution of patients (in %) depending on the stage of dementia

цией оказались значимыми ($p = 0,003$), значимых различий между группами с мягкой и тяжелой деменцией не было выявлено из-за малого числа больных с мягкой деменцией. По мере прогрессирования деменции от умеренной к тяжелой доля больных с состоянием спутанности значимо возрастала ($p = 0,0157$).

Психотические расстройства присутствовали в общей сложности у 49 больных (46,2%). Состояния амнестической спутанности имели место у 22 (20,8%) пациентов, проявлялись дезориентировкой во времени и окружающей обстановке, сопровождалась бесцельной активностью, нарушением суточного ритма, а также выраженными в различной степени конфабulatorными расстройствами.

Оказалось, что только при БА и СмД (альцгеймеровско-сосудистой) число больных с НПС значимо преобладало по сравнению с группой больных без таких расстройств (рис. 2). В 2 других диагностических группах доля больных без некогнитивных психических расстройств была выше. Пациентов с деменцией сложного генеза было вдвое меньше среди случаев с НПС — соответственно 31,2% и 68,8% ($p = 0,0407$) (рис. 3). Значимых различий среди пациентов с сосудистой деменцией в группах с наличием НПС и без таковых не было, хотя в этой нозологической группе доля больных без поведенческих и психотических расстройств преобладала (59,4%).

Анализ частоты отдельных поведенческих и психотических симптомов был проведен в зависимости от нозологической принадлежности деменции. Наибольшая частота бредовых расстройств отмечалась в группах смешанной деменции и БА (соответственно в 24 и 21,2%), наименьшая — в группе сосудистой деменции (9,4% больных). Галлюцинации чаще при-

стествовали при СД и ДСГ (по 12,5%) и реже при БА и СмД (соответственно 3 и 4%). Несмотря на большую разницу в процентном соотношении психотических расстройств, значимых различий в их частоте при деменциях различного генеза выявлено не было (табл. 3). Различия в частоте поведенческих нарушений были более очевидны: агрессия наблюдалась в 4 раза чаще при БА ($p = 0,0098$) и в 3,5 раза чаще при СмД ($p = 0,0317$) по сравнению с СД, но о значимости различий можно говорить только при сравнении БА и СД, так как при сравнении 4 групп была введена поправка Бонферрони (значимость результатов признается при $p < 0,0125$).

При сравнении БА и СД отмечены значимые различия в отношении нарушения ритма сон–бодрствование ($p = 0,0074$). Нарушение активности и состояния спутанности чаще выявлялись при нейродегенеративной и смешанной деменции по сравнению с СД и ДСГ, причем при сравнении СмД и ДСГ различия в частоте состояний спутанности были значимы ($p = 0,0066$). Частота депрессии была значимо выше у больных СД по сравнению с пациентами с БА ($p = 0,008$), тревога заметно чаще наблюдалась в группах больных СД, однако различия по этому показателю при сравнении с другими типами деменции не были статистически значимыми.

Анализ применения психотропной терапии показал, что 53 из 58 (91,4%) пациентов с некогнитивными психическими расстройствами получали антипсихотическую терапию, 13 (22,4%) лечились антидепрессантами, а 11 (19,0%) — противопаркинсоническими препаратами.

18 пациентов (31,0%) принимали больше одного антипсихотика, а у 10 (17,2%) антипсихотическая терапия сочеталась с антидепрессивной. Лишь 3 (5,1%) пациен-

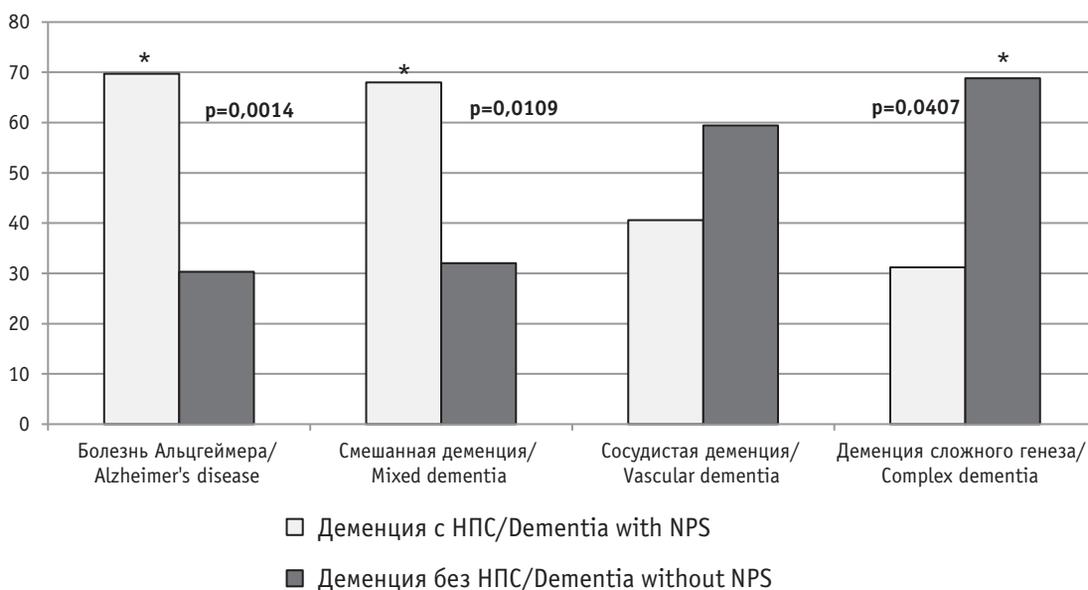


Рис. 2. Распределение групп больных (в %) деменцией в зависимости от нозологической принадлежности и наличия нейропсихиатрических симптомов (НПС)

Fig. 2. Distribution of groups of patients (in %) with dementia depending on nosological affiliation and presence of neuropsychiatric symptoms (NPS)

Таблица 3. Частота НПС в зависимости от типа деменции
Table 3. The frequency of NPS depending on the type of dementia

Симптомы/Symptoms	Клинические группы/ Clinical groups		Болезнь Альцгеймера/ Alzheimer's disease (N = 33)		Смешанная деменция/Mixed dementia (N = 25)		Сосудистая деменция/Vascular dementia (N = 32)		Деменция сложного генеза/ Dementia of complex origin (N = 16)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Бредовые расстройства/Delusion	7	21,2	6	24,0	3	9,4	3	18,8		
Галлюцинации/Hallucinations	1	3,0	1	4,0	4	12,5	2	12,5		
Нарушение активности/Disturbance of activity	12	36,4	7	28,0	6	18,7	3	18,7		
Агрессия/Aggression	12	36,4*	8	32,0	3	9,4*	3	18,7		
Нарушение суточного ритма/Diurnal rhythm disturbances	15	45,5*	8	32,0	5	15,6*	3	18,7		
Депрессия/Depression	8	24,2*	6	24,0	18	56,2*	3	18,7		
Тревога/Anxiety	4	12,1	5	20,0	11	34,3	2	12,5		
Спутанность/Confusion	8	22,4	9	36,0*	5	15,6	0	0		

Различия значимы при $p < 0,0125$ /Differences are significant for $p < 0.0125$. * — различия значимы между БА и СД; + — различия значимы между СмД и ДСГ.

Таблица 4. Частота применения психотропных средств при лечении нейропсихиатрических симптомов у больных деменцией в геронтопсихиатрических отделениях психиатрического стационара
Table 4. Frequency of use of psychotropic drugs in the treatment of neuropsychiatric symptoms in in-patients with dementia of a psychiatric hospital

Психотропный препарат/ Psychotropic drug	Доза (мг/сут)/Dose (mg/day)	Частота применения(%)/Frequency of use (%)
Нейролептики/Neuroleptic		
Тиоридазин/Thioridazine	20–60	34,5
Тиаприд/Tiapride	100–300	25,9
Галоперидол/Haloperidol	1–5	19,0
Перициазин/Periciazine	5–10	10,3
Трифлуоперазин/Trifluoperazine	5	6,9
Атипичные антипсихотики/Atypical antipsychotics		
Кветиапин/Quetiapine	50–100	15,5
Рисперидон/Risperidone	1–2	10,3
Противопаркинсонические/Antiparkinsonic drugs		
Тригексифенидил/Trihexyphenidyl	4–6	19,0
Антидепрессанты/Antidepressants		
Пирлиндол/Pirlindole	75–100	10,3
Тианептин/Tianeptine	25–37,5	5,2
Амитриптилин/Amitriptyline	25–50	5,2
Флувоксамин/Fluvoxamine	50–100	1,7

тов с НПС не принимали антипсихотической и антидепрессивной терапии.

Дозы и частота применения отдельных лекарственных средств представлена в табл. 4. Чаще всего пациентам с НПС назначались типичные нейролептики — в 65,6%, атипичные антипсихотики — в 25,8% случаев. В 19% больным для коррекции нежелательных явлений назначался тригексифенидил.

При применении нейролептиков у 21 (36,2%) пациента отмечены нежелательные явления в виде экстрапирамидной симптоматики, психической и физической заторможенности, усилении когнитивного дефицита,

ортостатической гипотензии (табл. 5). У 2 (3,5%) пациентов со смешанной деменцией на фоне заторможенности и снижения активности развилась бронхопневмония с летальным исходом.

У больных СД значительно чаще, чем при других типах деменции, возникали нежелательные явления (69,2% случаев), меньшая частота нежелательных явлений наблюдалась при БА — 17,4% (см. табл. 5), причем различия в частоте нежелательных явлений между СД и БА были статистически значимыми ($p = 0,0019$). При смешанной деменции и деменции сложного генеза частота нежелательных явлений

Таблица 5. Частота нежелательных явлений на терапии НПС у больных различными формами деменции
Table 5. Frequency of adverse events in NPS-patients with different forms of dementia

Нежелательные явления/Adverse event	Болезнь Альцгеймера/ Alzheimer's Disease (N = 23)		Смешанная деменция/Mixed dementia (N = 17)		Сосудистая деменция/ Vascular dementia (N = 13)		Деменция сложного генеза/Dementia of complex origin (N = 5)		Всего/Total (N = 58)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Экстрапирамидные симптомы/ Extrapyramidal symptoms	2	8,7	2	11,8	3	23,1	1	20,0	8	13,8
Заторможенность/Slowness	–	–	1	5,9	3	23,1	–	–	4	6,9
Усиление когнитивного дефицита/ Increased cognitive deficits	2	8,7	1	5,9	2	15,4	–	–	5	8,6
Ортостатическая гипотензия/ Orthostatic hypotension	–	–	–	–	1	7,7	1	20,0	2	3,4
Пневмония с летальным исходом/ Fatal pneumonia	–	–	2	11,8	–	–	–	–	2	3,4
Всего/Total	4	17,4	6	35,3	9	69,2	2	40,0	21	36,2

была примерно одинакова (соответственно у 35,3 и 40,0% больных).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что НПС являются одними из важных компонентов деменции, независимо от нозологии и стадии заболевания. Была установлена высокая частота (54,7%) НПС у пациентов с деменцией различного генеза, поступающих на лечение в гериатрические отделения психиатрической больницы. Частота бредовых расстройств, депрессии и тревоги снижается по мере прогрессирования заболевания от мягкой к тяжелой деменции. Частота большинства поведенческих симптомов, таких как нарушение активности, агрессия и нарушение ритма сон–бодрствование значительно возрастает по мере прогрессирования от мягкой к тяжелой деменции. У госпитализированных больных деменцией состояние спутанности отмечено в 1/5 случаев, причем оно является значительно чаще при тяжелой деменции по сравнению с мягкой и умеренной деменциями.

Результаты исследования R. Majer и соавт. [25] показали, что не только подтип деменции, но и уровень когнитивных нарушений связан с частотой и тяжестью некоторых НПС. Утяжеление когнитивного функционирования коррелирует с более высокой частотой и большей выраженностью апатии, раздражительности, нарушениями цикла сна и бодрствования, изменениями аппетита, аномальным двигательным поведением и расторможенностью.

Наибольшее число больных с поведенческими и психотическими симптомами выявлено при БА и смешанной деменции. Доля таких больных при каждом из этих типов деменции составляет около 70%, тогда как при деменции сложного генеза и сосудистой деменции доля пациентов с некогнитивными психическими расстройствами заметно меньше (соответственно 30 и 40%). Симптомы агрессии и нарушения поведения

в ночное время встречались более чем в 3 раза чаще при БА по сравнению с СД, тогда как депрессивные симптомы значительно преобладали у пациентов с СД по сравнению с БА. Следует отметить, что такие психотические симптомы, как бредовые расстройства, заметно преобладали у пациентов с БА и СмД по сравнению с СД, хотя статистические показатели не были значимыми.

В исследовании, которое включало в себя более 2000 пациентов с деменцией, имеющих НПС, были получены аналогичные результаты [26]. В частности, для СД были характерны НПС, связанные с настроением, тогда как при БА довольно распространенными были НПС психотического типа.

В другом исследовании G. D'Onofrio и соавт. [27], посвященном оценке НПС у пациентов БА и СД, было показано, что общая распространенность НПС одинакова в обеих группах (соответственно 69,7 и 69,4%). Пациенты с БА имели более высокую частоту возбуждения/агрессии и раздражительности, чем пациенты с СД. Значительные различия между пациентами БА и СД по НПС варьировались в зависимости от подтипа и тяжести деменции и вызывали выраженную инвалидизацию по оценке повседневной активности (шкалы ADL и IADL), увеличивая дистресс у тех, кто ухаживает за пациентами с БА.

В гериатрических отделениях ПБ антипсихотики оказались наиболее часто применяемыми лекарственными средствами для лечения некогнитивных психических расстройств при деменции, причем традиционные нейролептики применялись в 2,5 раза чаще атипичных антипсихотиков. Применение традиционных нейролептиков у больных деменцией сопровождалось появлением нежелательных явлений у 1/3 пациентов. Наиболее подверженными развитию нежелательных явлений были пациенты с СД (до 70%), наименее — больные БА (менее 20%).

Лечение поведенческих симптомов при деменции является особенно сложной задачей, потому что эти

симптомы часто вызывают значительные проблемы как у пациентов, так и ухаживающих лиц, и до сих пор отсутствуют эффективные альтернативные методы лечения. Хотя в настоящее время накоплен определенный опыт применения различных психофармакологических препаратов для лечения НПС при деменциях, до сих пор существует острая необходимость в поиске новых стратегий и методов терапии. Решение о применении антипсихотических препаратов у пожилых людей с деменцией следует принимать обдуманно. Крупномасштабные метаанализы клинических исследований последовательно продемонстрировали повышенный риск смертности при использовании антипсихотиков у больных деменцией [28, 29]. Н.С. Kales и соавт. [17] провели ретроспективное когортное исследование 33 604 пациентов с деменцией старше 65 лет, начинающих амбулаторное лечение антипсихотическими препаратами (рисперидон, оланзапин, кветиапин и галоперидол) или вальпроевой кислотой и ее производными. Во всех анализах было установлено, что галоперидол имеет самый высокий риск смертности, а кветиапин — самый низкий. Вальпроевая кислота и ее производные, включенные в качестве неантипсихотического препарата для сравнения, обычно имели риск смертности выше, чем кветиапин, и аналогичны рисперидону.

Подводя итоги глобальных исследований по данной проблеме, становится понятно, что лечение НПС при деменции является особенно сложной задачей, потому что до сих пор нет эффективных альтернативных методов лечения. Это вызывает значительные проблемы, связанные с увеличением нагрузки на ухаживающих лиц и возникновением у них дистресса. Отмечена хорошая эффективность терапии НПС атипичными антипсихотиками, но их следует использовать с большой осторожностью из-за риска побочных эффектов, включая инсульт и смерть. Использование антипсихотиков оправдано, если немедикаментозное вмешательство безуспешно, а поведенческие или психотические симптомы вызывают значительный стресс или представляют угрозу безопасности как для больного, так и для окружающих его людей. Следует использовать низкие дозы с медленным титрованием по мере необходимости. Пациенты и ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о побочных эффектах применения этих средств, например о возможности падений, экстрапирамидных расстройств или повышенной седации.

На протяжении всего периода лечения должен осуществляться мониторинг эффектов терапии для оценки переносимости и решения вопроса о необходимости продолжения или отмены лечения. До тех пор, пока не станут доступными лучшие варианты лечения, антипсихотики продолжают играть важную, хотя и ограниченную роль в лечении деменции с поведенческими и психотическими симптомами. Риск опасности может быть сведен к минимуму путем тщательного учета показаний к терапии, регулярного мониторинга состояния пациентов, ограничения сроков назначения анти-

психотиков, просвещения и обучения ухаживающих лиц обращению с больными.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Age Watch Index 2015; Available online: <https://www.helppage.org/global-agewatch/>
2. World Health Organization Mental Health of Older Adults.2017; Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>
3. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288:1475–1483. DOI: 10.1001/jama.288.12.1475
4. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. Neuropsychiatric symptoms and the risk of institutionalization and death: the aging, demographics, and memory study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011;59:473–481. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03314.x
5. González-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 1999;14:701–710. DOI: 10.1002/(sici)1099-1166(199909)14:9<701::aid-gps5>3.0.co;2-#
6. Emanuel JE, Lopez OL, Houck PR, Becker JT, Weamer EA, Demichele-Sweet MA, Kuller L, Sweet RA. Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early Alzheimer disease in the cardiovascular health study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2011;19:160–168. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181e446c8
7. Douglas A, Letts L, Richardson J. A systematic review of accidental injury from fire, wandering and medication self-administration errors for older adults with and without dementia. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2011;52:1–10. DOI: 10.1016/j.archger.2010.02.014
8. Feast A, Orrell M, Charlesworth G, Melunsky N, Poland F, Moniz-Cook E. Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;208:429–434. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.153684
9. Hessler JB, Schäufele M, Hendlmeier I, Junge MN, Leonhardt S, Weber J, Bickel H. Behavioural and psychological symptoms in general hospital patients with dementia, distress for nursing staff and complications in care: results of the General Hospital Study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(3):278–287. DOI: 10.1017/S2045796016001098
10. Robert PH, Verhey FRJ, Byrne EJ. Grouping for behavioural and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur. Psychiatry*. 2005;20:490–496. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2004.09.031

11. Finkel SI, Burns A, Cohen G. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a clinical and research update, overview. *International Psychogeriatrics*. 2000;(12):13–18.
12. Van Dam D, Vermeiren Y, Dekker AD, Naudé PJ, Deyn PP. Neuropsychiatric Disturbances in Alzheimer's Disease: What Have We Learned from Neuropathological Studies? *Curr. Alzheimer Res*. 2016;13(10):1145–1164. DOI: 10.2174/1567205013666160502123607
13. American Psychiatric Association. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
14. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, Lyketsos C Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr*. 2010;22:346–372. DOI: 10.1017/S1041610209991505
15. Liperoti R, Onder G, Landi F, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia. *J. Clin. Psychiatry*. 2009;70:1340–1347. DOI: 10.4088/JCP.08m04597yel
16. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R, Lucas JA, Schneeweiss S. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: Population based cohort study. *BMJ*. 2012;344–977. DOI: 10.1136/bmj.e977
17. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, Cunningham F, Schneider LS, Blow FC. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am. J. Psychiatry*. 2012;169(1):71–79. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11030347
18. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N. Engl. J. Med*. 2005;(353):2335–2341. DOI: 10.1056/NEJMoa052827
19. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioural disturbances associated with dementia: a randomized double-blind trial: Risperidone Study Group. *J. Clin. Psychiatry*. 1999;60:107–115. DOI: 10.4088/jcp.v60n0207
20. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, Young CA, Lehman DL, Breier A. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2004;(19):115–126. DOI: 10.1007/7854_2016_50
21. Колыхалов ИВ. Антипсихотическая терапия психопатологических и поведенческих расстройств при болезни Альцгеймера. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2018;(3–4):19–25. Kolykhalov I. Antipsychotic therapy for psychopathological and behavioral disorders in Alzheimer's disease. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2018;(3-4):19–25. (In Russ.).
22. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Rosenheck RA, Hsiao JK, Lieberman JA, Schneider LS. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: Phase 1 outcomes from the CATIE-AD Effectiveness Trial. *Am. J. Psychiatry*. 2008;(165):844–854. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07111779
23. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, Gupta S, Colon S, Schimming C, Pelton GH, Levin B. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 2012;367:1497–1507. DOI: 10.1056/NEJMoa1114058
24. Banerjee S. The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. Department of Health UK Government, London 2009;61. <http://psychrights.org/research/digest/nlps/banerjee-reportongeriaticneurolepticuse.pdf>
25. Majer R, Simon V, Csiba L, Kardos L, Frecska E, Hortobágyi T. Behavioural and Psychological Symptoms in Neurocognitive Disorders: Specific Patterns in Dementia Subtypes. *Open Med. (Wars)*. 2019;(4):307–316. DOI: 10.1515/med-2019-0028
26. Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, Ikeda M, Tanaka H, Hatada Y, Matsushita M, Nishio Y, Mori E, Tanimukai S, Komori K, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Yokoyama K, Shimomura T, Kabeshita Y, Adachi H, Tanaka T. Differences of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Disease Severity in Four Major Dementias. *PLoS One*. 2016;18(8):0161092. DOI: 10.1371/journal.pone.0161092
27. D'Onofrio G, Sancarolo D, Panza F, Copetti M, Cascavilla L, Paris F, Seripa D, Matera MG, Solfrizzi V, Pellegrini F, Pilotto A. Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Curr. Alzheimer Res*. 2012;9(6):759–771. DOI: 10.2174/156720512801322582
28. Schneider LS, Dagerman K, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934–1943. DOI: 10.1001/jama.294.15.1934
29. Trifirò G, Spina E, Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacol. Res*. 2009;(59):1–12. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.09.017.

Сведения об авторе

Колыхалов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2358-1579>
E-mail: ikolykhalov@yandex.ru

Information about the author

Igor V. Kolykhalov, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2358-1579>
E-mail: ikolykhalov@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Колыхалов Игорь Владимирович/Igor V. Kolykhalov
E-mail: ikolykhalov@yandex.ru

Дата поступления 15.06.2020 Received 15.06.2020	Дата рецензии 22.07.2020 Revised 22.07.2020	Дата принятия 03.09.2020 Accepted for publication 03.09.2020
--	--	---

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-16-25>

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

Метод «Тромбодинамика» в оценке показателей коагуляции при психофармакотерапии эндогенных психических заболеваний

Карпова Н.С., Брусов О.С., Олейчик И.В., Фактор М.И., Левченко Н.С., Сизов С.В., Николаева Е.Р.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: в настоящее время показано, что одним из основных звеньев патогенеза эндогенных психических расстройств является нейровоспаление (НВ). Известно также, что хроническое НВ сопровождается нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и активацией тромбоцитов, генерирующих прокоагулянтные микрочастицы, что приводит к нарушению работы системы гемостаза, вызывая повышение свертываемости крови больных. **Цель исследования:** провести анализ динамики прокоагулянтной активности крови больных эндогенными психическими расстройствами до и после проведения психофармакотерапии. **Пациенты и методы:** в исследование были включены 185 пациенток в возрасте от 16 до 64 лет, поступивших в клинику ФГБНУ НЦПЗ по поводу обострения/приступа/фазы эндогенного психического заболевания. В соответствии с МКБ-10 установлены следующие диагнозы: шизофрения с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (F20.00–2), аффективное заболевание (F31.1–5; F32.0–3; F33.0–3), шизотипическое расстройство с аффективными нарушениями и фазами (F21.3–4). Тест тромбодинамики (ТД) проводили на регистраторе тромбодинамики Т-2 согласно инструкции производителя (ООО «Гемакор», Москва, Россия). Все больные получали психофармакотерапию. **Результаты:** наблюдалось значительное уменьшение прокоагулянтной активности спонтанных сгустков в плазме крови больных после психофармакологического лечения. Полученные данные о положительной динамике изменений значений показателей тестов ТД у большинства обследованных пациенток позволяют предположить, что снижение свертывающей активности плазмы крови больных в результате лечения может быть связано с противовоспалительным действием антипсихотиков и антидепрессантов. **Заключение:** впервые было показано, что при проведении психофармакотерапии у большинства больных эндогенными психическими заболеваниями наблюдается положительная динамика изменения значений основных параметров теста ТД. Результаты тестов ТД могут являться основой для мониторинга ответа на терапию.

Ключевые слова: эндогенные психические расстройства; тромбодинамика; гиперкоагуляция со спонтанными сгустками; антидепрессанты; антипсихотики.

Для цитирования: Карпова Н.С., Брусов О.С., Олейчик И.В., Фактор М.И., Левченко Н.С., Сизов С.В., Николаева Е.Р. Метод «Тромбодинамика» в оценке показателей коагуляции при психофармакотерапии эндогенных психических заболеваний. *Психиатрия*. 2020;18(4):16–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-16-25>

Конфликт интересов отсутствует

Trombodynamics Method in the Assessment of Coagulation Parameters in Psychopharmacotherapy of Endogenous Mental Disorders

Karpova N.S., Brusov O.S., Oleichik I.V., Faktor M.I., Levchenko N.S., Sizov S.V., Nikolaeva E.R.
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

Background: currently, it has been proven that the pathogenesis of endogenous mental disorders is associated with the process of neuroinflammation in the brain of patients. It is also known that chronic neuroinflammation, accompanied by a violation of the permeability of the blood-brain barrier. It is accompanied by the activation of platelets that generate procoagulant microparticles, which leads to a disturbance of the hemostasis system, causing an increase in blood clotting in patients. **Objective:** to investigate the dynamics of procoagulant activity of blood in patients with endogenous mental disorders before and after psychopharmacotherapy. **Patients and methods:** the study included 185 patients aged 16 to 64 years with the following mental disorders: schizophrenia with attack-like/attack-progressive/continuous type of course (F20.00–2), affective disease (F31.1–5; F32.0–3; F33.0–3), schizotypal disorder with affective fluctuations (F21.3–4). The thrombodynamic test (TD) was performed on T-2 Trombodynamics device according to the manufacturer's instructions (Hemacore LLC, Moscow, Russia). All patients received standard pharmacotherapy according to their condition. **Results:** a significant decrease of procoagulant activity of spontaneous clots in the patients' blood after psychopharmacological treatment is observed. Our data on the positive dynamics of changes in the values of TD test's indicators in most of the examined patients suggest that a decrease in the coagulation activity of the patients' blood as a result of treatment may be associated with the anti-

inflammatory effect of antipsychotics and antidepressants. **Conclusion:** for the first time, it was shown that there is a positive dynamic in changing the values of the main parameters of the TD test in most patients with endogenous mental diseases. The results of TD tests can be the basis for monitoring the response to therapy.

Keywords: endogenous mental disorders; thrombodynamics; hypercoagulation with spontaneous clots; antidepressants; antipsychotics.

For citation: Karpova N.S., Brusov O.S., Oleichik I.V., Faktor M.I., Levchenko N.S., Sizov S.V., Nikolaeva E.R. Trombodynamics Method in the Assessment of Coagulation Parameters in Psychopharmacotherapy of Endogenous Mental Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):16–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-16-25>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Обоснование: известно, что у больных эндогенными психическими расстройствами наблюдается развитие нейровоспаления (НВ) и, как следствие, формируется системное воспаление, значительно влияющее на состояние больных, что позволило сформулировать нейровоспалительную гипотезу шизофрении [1]. НВ тесно связано с нарушениями работы системы гемостаза — биологической системы, обеспечивающей как жидкостное состояние крови, так и тромбообразование при повреждении стенок сосудов. Известно также, что при хроническом НВ наблюдается активация тромбоцитов и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к нарушению работы системы гемостаза, вызывая повышение свертываемости крови больных. Прокоагулянтные микрочастицы, генерируемые тромбоцитами, могут проникать в мозг [2]. При этом повышается риск тромботических событий, определяемый на основе тромбодинамических показателей коагуляции плазмы крови больных шизофренией [3].

Наши ранние исследования показали, что у больных эндогенными психическими заболеваниями наблюдается повышенная свертываемость крови (гиперкоагуляция), сопровождающаяся генерацией спонтанных сгустков, образующихся из прокоагулянтных микрочастиц [2–4]. Этот феномен является основой для формирования микротромбов в мелких сосудах мозга. Церебральные микротромбы могут формировать зоны ишемии, которые вызывают развитие деструкции и гибель нейронов и нейроглии в этих зонах и повышают риск тромбообразования, выявляемый с помощью теста тромбодинамики [3]. Можно предположить, что одним из механизмов развития когнитивных расстройств у больных являются изменения в паренхиме мозга, вызванные спонтанными сгустками, генерируемыми тромбоцитами вследствие системного воспаления. Это делает актуальной задачу по снижению прокоагулянтной активности крови при эндогенных психических расстройствах. Известно, что ряд антидепрессантов [5] и антипсихотиков [6] обладает выраженными противовоспалительными эффектами *in vitro* (в культурах тканей) и *in vivo* (у лабораторных животных).

Цель работы — исследовать динамику прокоагулянтной активности крови женщин с эндогенными психическими расстройствами до и после проведения психофармакотерапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 185 пациенток в возрасте от 16 до 64 лет (медианный возраст [Q1; Q3] — 25 лет [20; 33]), которые поступили на лечение в клинику ФГБНУ НЦПЗ (отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, руководитель — д.м.н. А.Н. Бархатова) в состоянии обострения заболевания.

Критерии включения в данное исследование: диагноз шизофрении с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (F20.0 0–2), аффективного заболевания (F31.1–5; F32.0–3; F33.0–3), шизотипического расстройства с аффективными реакциями/фазами (F21.3–4).

Критерии невключения: органические заболевания ЦНС; соматические заболевания в стадии обострения; злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе.

Группы больных

Пациентки были разделены на 3 группы. Группа 1 — 104 пациентки в возрасте от 16 до 57 лет (медианный возраст [Q1; Q3] — 29 лет [22,3; 37,0]) с диагнозом приступообразной/приступообразно-прогредиентной/непрерывнотекущей шизофрении. Группа 2 — 37 пациенток в возрасте от 16 до 64 лет (медианный возраст [Q1; Q3] — 21 год [18,0; 25,8]) с диагнозом аффективного заболевания. Группа 3 — 44 пациентки в возрасте от 16 до 41 года (медианный возраст [Q1; Q3] — 20,5 года [18,0; 25,0]) с диагнозом шизотипического расстройства с аффективными нарушениями. Все пациентки получали комплексную психофармакотерапию, адекватную психопатологической картине состояния.

Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики 1964 г, пересмотренной в 2013 г., и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. План исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

При выполнении исследования использовались метод определения параметров тромбодинамики с помощью теста тромбодинамики (ТД), клинический, клинико-психопатологический, статистический методы.

Тест тромбодинамики предназначен для исследования *in vitro* пространственно-временной динамики свертывания крови, инициированной локализованным

активатором свертывания. Тест производится в тонком слое плазмы без перемешивания. Для его проведения образцы плазмы крови помещают в каналы измерительной кюветы. Затем в каналы кюветы вводят специальную вставку (активатор), на торце которой нанесено покрытие с активатором свертывания (тканевым фактором). Как только плазма крови соприкасается с активатором, начинается процесс свертывания, т.е. от локализованного на торце вставки тканевого фактора в объем плазмы начинает расти фибриновый сгусток, как на поврежденной стенке сосуда *in vivo*. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка регистрируется цифровой видеокамерой в рассеянном свете. На основе полученных данных с помощью специального программного обеспечения рассчитываются численные параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: время задержки роста сгустка (T_{lag} , мин), начальная, стационарная и скорректированная на нелинейность скорости роста сгустка (V_i , V_{st} и V , мкм/мин, соответственно), размер сгустка после 30 минут проведения теста тромбодинамики (CS , мкм), плотность сгустка (D , усл. ед.), время появления спонтанного тромбообразования (T_{sp} , мин) во всем объеме кюветы.

Тест ТД проводили согласно инструкции производителя на наборах реагентов компании Гемакор (ООО Гемакор, Москва, Россия) [7]. Кратко: у всех больных на следующий день после поступления в стационар и при выписке после проведения психофармакотерапии утром, натошак производили забор венозной крови из локтевой вены в вакутейнер типа Vacuette (Австрия), содержащий 3,2% раствор цитрата натрия. Соотношение объема антикоагулянта и крови 1:9. Свежую кровь центрифугировали 15 мин при 1600 г. Отбирали плазму, обедненную тромбоцитами, и центрифугировали 5 мин при 10 000 г. К полученной плазме, свободной от тромбоцитов, добавляли ингибитор контактного свертывания крови. Значения референсных диапазонов параметров ТД были определены компанией Гемакор на большой выборке (порядка 600 человек) психически и соматически здоровых доноров.

Статистический метод

При проведении статистического анализа данных использовали программы Statistica, version 8 (Statsoft, USA) и MedCalc, version 17.4.1 (Belgium). Для расчета статистических оценок значений параметров ТД использовали критерии нормальности распределения данных Колмогорова–Смирнова (Kolmogorov–Smirnov test, размер выборки больше 50) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk test, размер выборки меньше 50).

При сравнении показателей с нормой использовали Т-критерий (One-sample T-test) для показателей с нормальным распределением и непараметрический знаковый критерий суммы рангов (One-sample Signed RS test) для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального. Для оценки различий показателей тромбодинамики между 3 группами больных были сделаны поправки на множественные сравнения.

Для сравнения различий использовали непараметрический тест Kruskal–Wallis ANOVA. При сравнении показателей до и после лечения использовали парный критерий Wilcoxon test (paired samples). При обработке статистических данных уровень значимости выбрали $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток исследуемых групп был проведен забор крови при поступлении и при выписке для повторного теста ТД, результаты которого дают возможность проследить динамику значений параметров коагуляции. На рис. 1 представлены кадры, полученные на 30-й минуте теста тромбодинамики у больной с диагнозом биполярного аффективного расстройства до и после лечения. Видно, что после лечения толщина сгустка, растущего от активатора, стала меньше, а количество спонтанных сгустков резко сократилось. Это может быть связано с уменьшением степени выраженности нейровоспаления при проведении психофармакотерапии.

Статистический анализ параметров ТД до лечения показал, что во всех трех группах больных параметры T_{lag} и D статистически значимо не отличались от нормы. Параметр T_{sp} статистически значимо ниже нормы в группах 1 и 3 и не отличался статистически значимо от нормы в группе 2. Это согласуется с тем, что аффективное заболевание протекает более благоприятно, чем шизофрения, что отражает различный вклад нейровоспаления в патогенез этих расстройств. Остальные параметры статистически значимо выше нормы во всех трех группах больных, что свидетельствует о повышенной свертываемости плазмы крови (гиперкоагуляции со спонтанными сгустками) у больных эндогенными психическими заболеваниями. Статистически значимое уменьшение времени появления спонтанных сгустков

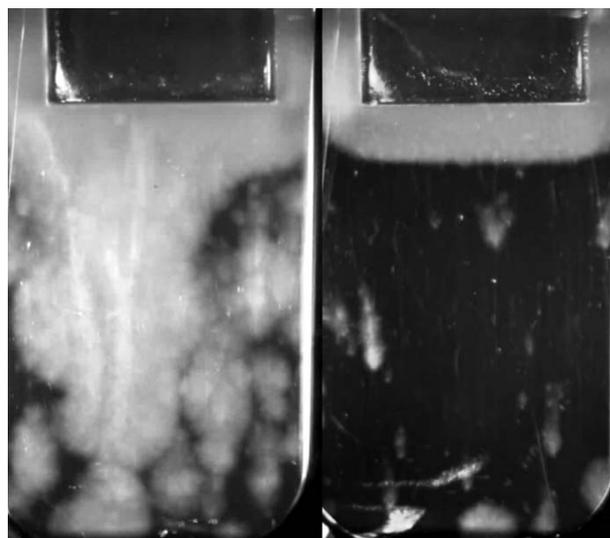


Рис. 1. Кадры теста ТД на 30-й минуте до (слева) и после (справа) лечения

Fig. 1. Frames of the TD test at the 30th minute before (left) and after (right) treatment

Таблица 1. Описательная статистика параметров тромбодинамики в сравниваемых группах больных до лечения
Table 1. Descriptive statistics of thrombodynamic parameters in compared groups of patients before treatment

Показатели ТД/Options TD	Референсный интервал/Reference interval	Группа 1/Group 1			Группа 2/Group 2			Группа 3 / Group 3			Kruskal-Wallis ANOVA p-level
		Me [Q1; Q3]	95% ДИ Me/95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	Me [Q1; Q3]	95% ДИ Me/95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	Me [Q1;Q3]	95% ДИ Me/95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	
Тлаг, мин	0,6–1,5	1,10 [0,90; 1,40]	1,04–1,10	0,1050	1,10 [0,90; 1,15]	0,90–1,10	0,6041	1,10 [1,00; 1,40]	1,10–1,40	0,1351	0,15
Vi, мкм/мин	38–56	58,20 [54,48; 62,35]	56,83–59,50	< 0,0001***	55,50 [52,50; 60,90]	53,63–58,65	< 0,0001***	56,50 [52,85; 60,28]	54,46–59,38	< 0,0001***	0,14
Vst, мкм/мин	20–29	32,80 [30,05; 39,10]	30,90–34,72	< 0,0001***	30,80 [28,70; 35,40]	29,46–34,83	< 0,0001***	33,75 [29,85; 39,45]	31,28–36,16	< 0,0001***	0,23
V, мкм/мин	20–29	39,35 [31,00; 53,40]	35,03–44,07	< 0,0001***	36,40 [30,05; 49,80]	31,63–45,41	< 0,0001***	39,45 [31,80; 50,25]	34,22–45,58	< 0,0001***	0,53
CS, мкм	800–1200	1250 [1178; 1367]	1215–1307	< 0,0001***	1235 [1143; 1290]	1165–1273	< 0,0001***	1237 [1170; 1352]	1190–1325	< 0,0001***	0,42
D, усл. ед.	15 000–32 000	24 892 [22 609; 28 338]	24 363–25 890	0,0781#	22 495 [20 464; 25 997]	21 642–24 726	0,7620	24 945 [21 521; 26 886]	23 169–25 891	0,1289	0,09#
Тсп, мин	> 30	22,70 [13,65; 33,80]	19,66–26,29	0,0001***	24,60 [16,65; 35,25]	18,27–32,26	0,0711#	21,65 [17,45; 34,95]	19,09–28,05	0,0102*	0,81

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; # статистическая значимость на уровне тренда ($0,05 < p < 0,1$).

Таблица 2. Описательная статистика параметров тромбодинамики в сравниваемых группах больных после лечения
Table 2. Descriptive statistics of thrombodynamic parameters in compared groups of patients after treatment

Показатели ТД Options TD	Референсный интервал/Reference interval	Группа 1/Group 1			Группа 2/Group 2			Группа 3/Group 3			Kruskal-Wallis ANOVA p-level
		Me [Q1; Q3]	95% ДИ Me/95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	Me [Q1; Q3]	95% ДИ Me/95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	Me [Q1; Q3]	95% ДИ Me/95% CI Me	One-sample t-test/Signed RS test p-level	
Тлаг, мин	0,6–1,5	1,10 [0,90; 1,40]	1,10–1,24	0,8334	1,10 [1,00; 1,40]	1,06–1,24	0,3994	1,10 [0,90; 1,40]	1,10–1,10	0,5117	0,85
Vi, мкм/мин	38–56	54,50 [50,23; 59,18]	52,91–56,40	< 0,0001***	55,40 [51,30; 58,85]	52,90–57,90	< 0,0001***	53,55 [50,10; 58,60]	51,60–56,55	< 0,0001***	0,61
Vst, мкм/мин	20–29	31,85 [29,90; 35,40]	30,81–33,37	< 0,0001***	30,75 [27,70; 32,60]	28,08–32,03	< 0,0001***	29,20 [26,75; 33,20]	27,24–32,39	< 0,0001***	0,06#
V, мкм/мин	20–29	33,90 [30,20; 45,35]	32,21–37,23	< 0,0001***	32,30 [29,70; 49,15]	30,60–39,32	< 0,0001***	32,00 [27,48; 47,60]	29,08–39,07	< 0,0001***	0,61
CS, мкм	800–1200	1219 [1125; 1329]	1176–1268	< 0,0001***	1206 [1139; 1304]	1144–1288	< 0,0001***	1131 [1071; 1278]	1086–1234	0,0001***	0,21
D, усл. ед.	15 000–32 000	23 759 [20 624; 27 144]	21 970–25 206	0,7231	23 298 [20 508; 25 166]	21 532–24 259	0,6457	22 760 [20 791; 26 561]	21 778–25 691	0,7615	0,84
Тсп, мин	> 30	26,00 [18,50; 38,60]	22,84–33,22	0,3383	31,30 [20,65; 40,65]	22,54–38,96	0,6572	26,90 [18,35; 35,20]	21,52–31,53	0,5071	0,49

*** $p < 0,001$; # статистическая значимость на уровне тренда ($0,05 < p < 0,1$).

по сравнению с нормой (Тсп > 30 мин) в группах 1 и 3 свидетельствует о наличии в крови больных большого количества прокоагулянтных тромбоцитарных микро-частиц, из которых образуются ранние спонтанные сгустки.

Сравнение значений параметров ТД между группами больных провели критерием Kruskal–Wallis ANOVA ($p = 0,05$). Статистически значимых отличий между группами больных не выявлено. В табл. 1 приведены результаты статистического анализа параметров ТД до лечения.

Тест ТД, проведенный на плазме крови больных после лечения, показал, что во всех трех группах параметры D, Тлаг и Тсп статистически значимо не от-

личались от значений нормы. Остальные параметры статистически значимо выше нормы, как и до лечения. Показано также, что статистически значимых отличий между группами больных не выявлено. Результаты статистического анализа значений показателей ТД после лечения представлены в табл. 2.

Несмотря на то что 4 из 7 параметров ТД во всех трех группах статистически значимо выше нормы как до лечения, так и после, анализ значений статистических оценок параметров показал, что в результате лечения наблюдалась положительная динамика значений показателей ТД у большинства пациенток. Значения параметра Тсп в группе 2 после лечения увеличились, хотя и до, и после лечения этот показатель статистически

Таблица 3. Статистический анализ парных сравнений параметров тромбодинамики в группах больных до и после лечения**Table 3.** Statistical analysis of paired comparisons of thrombodynamics parameters in groups of patients before and after treatment

Показатели ТД до лечения/ Options TD before treatment	Показатели ТД после лечения/Options TD after treatment	Тест Уилкоксона для парных сравнений/Wilcoxon test (paired samples) (p-levels)		
		Группа 1/Group 1	Группа 2/Group 2	Группа 3/Group 3
Tlag_1	Tlag_2	0,38	0,053 [#]	0,44
Vi_1	Vi_2	0,0001***	0,15	0,0063**
Vst_1	Vst_2	0,37	0,45	0,087 [#]
V_1	V_2	0,052 [#]	0,26	0,16
CS_1	CS_2	0,051 [#]	0,95	0,02*
D_1	D_2	0,03*	0,4	0,17
Tsp_1	Tsp_2	0,008**	0,25	0,49

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; [#] статистическая значимость на уровне тренда ($0,05 < p < 0,1$).

значимо ($p = 0,05$) не отличался от нормы. До лечения медиана Tsp была равна 24,60 мин, после лечения — 31,30 мин. В норме значение Tsp больше 30 мин.

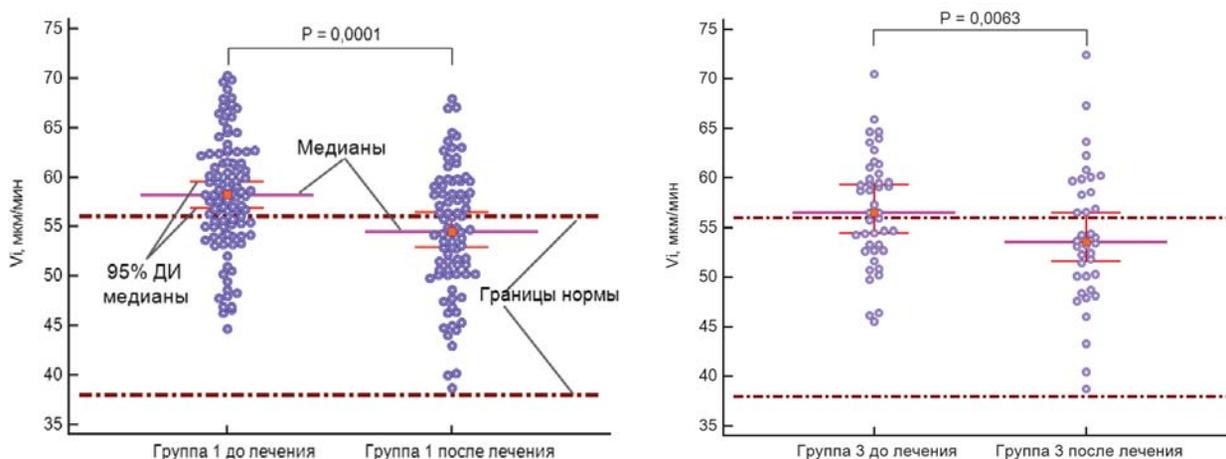
Для оценки достоверности изменений значений параметров ТД до и после лечения было проведено сравнение этих параметров в группах 1–3. Сравнение проведено парным критерием Уилкоксона ($p = 0,05$). Полученные данные приведены в табл. 3.

В группе 1 значения параметров Vi и D статистически значимо уменьшились, значения Tsp увеличились после лечения. В группе 3 статистически значимо снизились значения параметров Vi и CS после лечения. Таким образом, в результате лечения происходит статистически значимое улучшение значений основных параметров ТД. Это наглядно видно на сравнительных точечных графиках показателей теста ТД пациенток до и после лечения (рис. 2–4).

В группе 2 статистически значимых различий параметров ТД до и после лечения не обнаружено. Однако, как было показано выше, показатель Tsp статистически

значимо не отличался от нормы до лечения, значения остальных показателей ТД в этой группе были ближе к значениям нормы, чем в других группах до лечения. Это наглядно видно на рис. 5 для параметров Vst и V.

Для количественной оценки изменений показателей тромбодинамики, статистически значимо отличающихся от нормы до лечения во всех группах (Vi, Vst, V, CS), и показателя Tsp, статистически значимо отличающегося от нормы до лечения, в группах 1 и 3 были вычислены разности между значениями показателей после лечения и до лечения. Поскольку значения параметров Vi, Vst, V и CS статистически значимо выше нормы, отрицательные значения рассчитанных разностей соответствовали положительной динамике значений показателей после лечения, и наоборот. Для параметра Tsp, напротив, положительной динамике соответствовали положительные значения разностей. Анализ полученных результатов показал, что у большей части больных в результате лечения наблюдалась положительная динамика значений показателей ТД, т.е.

**Рис. 2.** Сравнительные точечные графики показателя Vi у пациентов группы 1 (слева) и группы 3 (справа) до и после лечения**Fig. 2.** Dot plot comparison of variable Vi in patient group 1 (on the left) and group 3 (on the right) before and after treatment

смещение значений параметров произошло в сторону улучшения. Однако у части больных наблюдалась отрицательная динамика значений показателей ТД после лечения (см. табл. 1 и 2), что может свидетельствовать об ухудшении показателей системы гемостаза. В табл. 4 приведены данные по динамике значений параметров ТД и значимость различий между положительной и отрицательной динамиками во всех группах.

Из таблицы видно, что для всех показателей ТД во всех группах (кроме CS группы 2) отрицательная динамика наблюдалась реже положительной динамики значений параметров в результате проведения психофармакотерапии. На рис. 6 приведена гистограмма изменения значений показателя CS в группе 3. Видно, что у половины пациенток с положительной динамикой значение CS уменьшилось более чем на 100 единиц, что составляет 10% от среднего значения нормы.

Такая динамика значений показателей плазменного гемостаза может свидетельствовать о снижении свертывающей активности крови большинства больных эндогенными психическими заболеваниями при лечении. Повышение значения параметра Tsp (время появления спонтанных сгустков) может свидетельствовать об уменьшении прокоагулянтной активности тромбоцитарных микрочастиц, т.е. о снижении активации тромбоцитов в процессе лечения. Таким образом, по результатам теста ТД может быть назначена антиагрегационная корректирующая терапия.

Современные нейровизуализационные исследования свидетельствуют о том, что атрофическое уменьшение объемов различных участков мозга, приводящее к развитию когнитивного снижения, наблюдается не только при нейродегенеративных заболеваниях, но и при эндогенных психических расстройствах, что

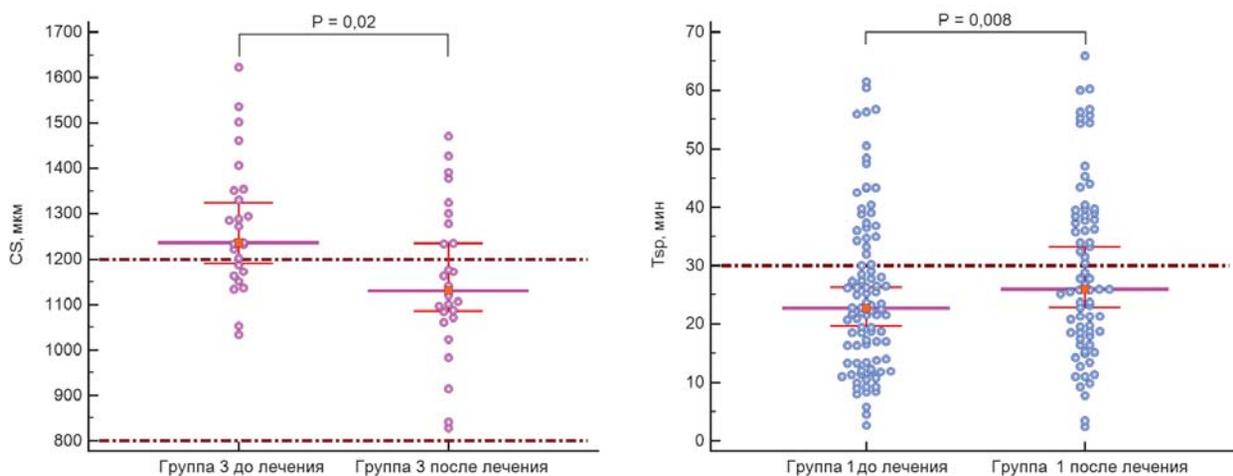


Рис. 3. Сравнительные точечные графики показателя CS у пациентов группы 3 (слева) и показателя Tsp у пациентов группы 1 (справа) до и после лечения
Fig. 3. Dot plot comparison of variable CS in patient group 3 (on the left) and of variable T spin patient group 1 (on the right) before and after treatment

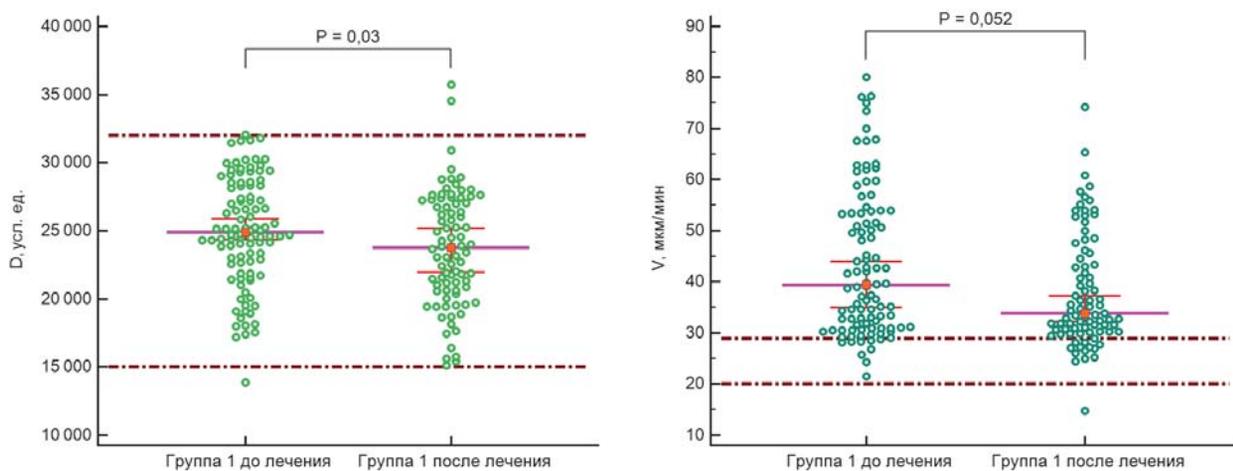


Рис. 4. Сравнительные точечные графики показателей D (слева) и V (справа) у пациентов группы 1 до и после лечения
Fig. 4. Dot plot comparison of variable D (on the left) and V (on the right) in patients group 1 before and after treatment

Таблица 4. Таблица динамики значений показателей ТД после психофармакотерапии
Table 4. Table of the dynamics of the values of TD after psychopharmacotherapy

Показатели ТД/Options TD	Группа 1/Group 1			Группа 2/Group 2			Группа 3/Group 3		
	Положительная динамика, n%/Positive dynamics, n/%	Отрицательная динамика, n%/Negative dynamics, n/%	Difference test p-level	Положительная динамика, n%/Positive dynamics, n/%	Отрицательная динамика, n%/Negative dynamics, n/%	Difference test p-level	Положительная динамика, n%/Positive dynamics, n/%	Отрицательная динамика, n%/Negative dynamics, n/%	Difference test p-level
Vi	52/67	26/33	0,0056**	19/61	12/39	0,2419	28/74	10/6	0,0111*
Vst	24/62	15/38	0,1526	8/62	5/38	0,4170	14/70	6/30	0,1141
V	50/64	28/36	0,0198*	19/61	12/39	0,2419	25/64	14/36	0,1008
CS	21/62	13/38	0,1826	7/50	7/50	1,0000	14/78	4/2%	0,0541#
Tsp	40/61	26/39	0,0852#	15/65	8/35	0,1832	15/60	10/40	0,3370

n¹/% — количество больных с данной динамикой; * p < 0,05; ** p < 0,01; # статистическая значимость на уровне тренда (0,05 < p < 0,1).

подтверждает участие нейродегенеративных процессов в патогенезе этих заболеваний. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с использованием специфического лиганда показала, что именно активированная микроглия ответственна за процессы нейродегенерации при шизофрении [8, 9]. В пользу этого также свидетельствует то, что ингибиторы активации микроглии (целекосиб, миноциклин) обладают антипсихотическим действием [10, 11]. В настоящее время появились данные о том, что целый ряд антипсихотических препаратов обладает противовоспалительной активностью, способной *in vitro* подавлять активацию микроглии в культурах этих клеток [12].

Полученные нами данные о положительной динамике значений показателей тестов ТД у большинства обследованных пациенток в результате лечения позволяют предположить, что снижение свертывающей активности плазмы крови больных может быть связано с противовоспалительным действием антипсихотиков и антидепрессантов.

Ранее нами было показано, что у больных эндогенными психическими заболеваниями в состоянии

обострения/приступа наблюдается активация тромбоцитов, сопровождающаяся генерацией прокоагулянтных спонтанных сгустков [3]. Лечение этих больных сопровождается изменением значений параметров тромбодинамики в сторону нормы. Наши исследования впервые показали, что при лечении больных антидепрессантами и антипсихотиками в целом снижается генерация спонтанных сгустков. Это имеет большое практическое значение, поскольку имеющаяся у больных с эндогенными психическими расстройствами гиперкоагуляция со спонтанными сгустками может обострять течение хронических заболеваний, таких как атеросклероз, гипертония, диабет, аутоиммунные расстройства, тромбофилии, постинсультные, постинфарктные состояния, ревматизм, артриты, артрозы, сосудистая деменция и др., в патогенез которых существенный вклад вносит системное воспаление [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате данного исследования впервые было показано, что в результате психофармакотерапии

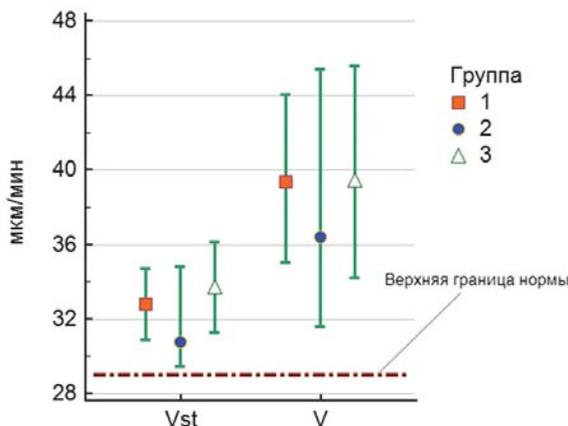


Рис. 5. 95% ДИ медианы параметров Vst и V до лечения в группах 1–3

Fig. 5. 95% CI median parameters Vst and V before treatment in groups 1–3

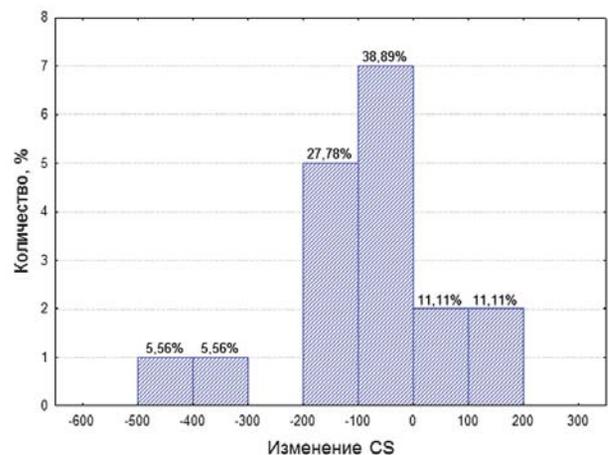


Рис. 6. Гистограмма изменения значений показателя CS в группе 3 после лечения

Fig. 6. Histogram of the change in CS values in group 3 after treatment

у женщин, страдающих эндогенными психическими расстройствами, произошло смещение параметров ТД в сторону нормы. В группе больных шизофренией с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (группа 1) из семи параметров статистически значимо ($p = 0,05$) изменились три параметра и два параметра статистически значимо на уровне тренда. В группе больных шизо-типическим расстройством с аффективными колебаниями (группа 3) из семи параметров статистически значимо ($p = 0,05$) изменились два параметра и один параметр на уровне тренда. Во всех группах больных время начала образования спонтанных сгустков (Тсп, мин) перестало статистически значимо ($p = 0,05$) отличаться от нормального значения этого показателя. У большинства больных, страдающих эндогенными психическими расстройствами, наблюдалась положительная динамика показателей теста ТД, причем в группах 1 и 3 различия положительной и отрицательной динамик части параметров ТД были статистически значимыми при уровне значимости, равном 0,05, либо на уровне тренда. Можно предположить, что полученные результаты свидетельствует о снижении прокоагулянтной активности крови больных. Это, возможно, связано с противовоспалительным свойством антипсихотиков и антидепрессантов. Таким образом, нарушение системы гемостаза больных может являться потенциальной мишенью терапии. Для разработки персонализированной схемы протикоагулянтной терапии для каждого пациента необходим поиск маркеров нарушения гемостаза, на основе которых будет разрабатываться схема терапии. Анализ динамики показателей тестов ТД в процессе лечения может быть использован для коррекции выработанной первоначально схемы терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Костюкова АБ, Мосолов СН. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы. *Современная терапия психических расстройств*. 2013;(4):8–17. Kostyukova AB, Mosolov SN. Neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia and some new therapeutic approaches. *Modern therapy of mental disorders*. 2013;(4):8–17. (In Russ.).
2. Брусов ОС, Олейчик ИВ, Фактор МИ, Карпова НС, Сизов СВ, Юнилайнен ОА. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции плазмы крови у больных с аффективным заболеванием и шизофренией в стадии обострения. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;(10):41–45. DOI: 10.17116/jnevro201811810153 Brusov OS, Oleichik IV, Faktor MI, Karpova NS, Sizov SV, Yunilaynen OA. Thrombodynamic parameters of hypercoagulability in patients with affective disorder and schizophrenia in a state of exacerbation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*/"*Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*". 2018;118(10):41–45. (In Russ.).
3. Брусов ОС, Матвеев ИА, Кириллов ПС, Фактор МИ, Карпова НС, Васильева ЕФ, Катасонов АБ, Зозуля СА, Ключник ТП. Оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в остром состоянии: технология «Фибринодинамика ТМ». *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(11):91–100. DOI: 10.17116/jnevro201711711191–100 Brusov OS, Matveev IA, Kirillov PS, Faktor MI, Karpova NS, Vasilyeva EF, Katasonov AB, Zozulya SA, Klushnik TP. Risk assessment of thrombotic events in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders in the acute state: the «fibrinodynamicsTM» technology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*/"*Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*". 2017;117(11):91–100. (In Russ.).
4. Брусов ОС, Симашкова НВ, Карпова НС, Фактор МИ, Никитина СГ. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(1):59–63. DOI: 10.17116/jnevro201911901159 Brusov OS, Simashkova NV, Karpova NS, Faktor MI, Nikitina SG. Thrombodynamic parameters of hypercoagulation of blood in children with childhood autism and schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*/"*Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*". 2019;119(1):59–63. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911901159
5. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017;18(8):564–574. DOI: 10.3109/15622975.2016.1155748
6. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Utsumi H, Kanba S. Anti-inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulation: are antipsychotics a «fire extinguisher» in the brain of schizophrenia? *Mini Reviews in Medical Chemistry*. 2011;11(7):565–574. DOI: 10.2174/138955711795906941
7. Карпова НС, Брусов ОС, Олейчик ИВ, Симашкова НВ, Фактор МИ, Левченко НС, Никитина СГ. Гиперкоагуляция плазмы крови со спонтанными сгустками, как биологический маркер степени выраженности психических расстройств. *Психиатрия*. 2019;17(4):81–89. DOI: 10.30629/2618-6667-2019-17-4-81-89 Karpova NS, Brusov OS, Oleichik IV, Simashkova NV, Faktor MI, Levchenko NS, Nikitina SG. Hypercoagulation of Blood Plasma with Spontaneous Clots as a Biological Marker of the Severity of Mental Disorders. *Psychiatry (Moscow)*. 2019;17(4):81–89. (In Russ.). DOI: 10.30629/2618-6667-2019-17-4-81-89S
8. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schi-*

- zophr. Res.* 2001;49(1–2):1–52. DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00163-3
9. Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007;64(5):521–529. DOI: 10.1001/archpsyc.64.5.521
 10. Muller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schenach-Wolff R, Obermeier M, Moller HJ, Klauss V, Schwarz MJ, Riedel M. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr. Res.* 2010;121(1–3):118–124. DOI: 10.1016/j.schres.2010.04.015
 11. Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study. *Clin. Neuropharmacol.* 2008;31(5):287–292. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181593d45
 12. Kato TA, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi Y, Hori-kawa H, Seki Y, Hashioka S, Han YH, Kasai M, Sonoda N, Hirata E, Maeda Y, Inoguchi T, Utsumi H, Kanba S. Aripiprazole inhibits superoxide generation from phorbolmyristate-acetate (PMA) stimulated microglia in vitro: implication for antioxidative psychotropic actions via microglia. *Schizophr Res.* 2011;129(2–3):172–82. DOI: 10.1016/j.schres.2011.03.019
 13. Ardoin SP, Shanahan JC, Pisetsky DS. The role of microparticles in inflammation and thrombosis. *Scandinavian J. of Immunity.* 2007;66:159–165. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01984.x

Сведения об авторах

Карпова Наталья Сергеевна, научный сотрудник, лаборатория биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2061-8097>

E-mail: nat_karpova@mail.ru

Брусов Олег Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>

E-mail: oleg.brusov@yandex.ru

Олейчик Игорь Валентинович, доктор медицинских наук, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

E-mail: i.oleichik@mail.ru

Фактор Магнолия Иосифовна, кандидат биологических наук, лаборатория биохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4366-5558>

E-mail: magnolia-faktor@mail.ru

Левченко Надежда Сергеевна, отдел по изучению эндогенных расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7051-2974>

E-mail: levchenko.psy@gmail.com

Сизов Степан Владимирович, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8213-5122>

E-mail: sizov.stepan@list.ru

Николаева Елизавета Родионовна, аспирант, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1943-3952>

E-mail: lisska13@list.ru

Information about the authors

Natalia S. Karpova, Researcher, the Laboratory of Biochemistry, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2061-8097>

E-mail: nat_karpova@mail.ru

Oleg S. Brusov, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Biochemistry, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>

E-mail: oleg.brusov@yandex.ru

Igor V. Oleichik, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

E-mail: i.oleichik@mail.ru

Magnolia I. Faktor, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), the Laboratory of Biochemistry, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4366-5558>

E-mail: magnolia-faktor@mail.ru

Nadezhda S. Levchenko, Department of Endogenous Disorders and Affective Conditions, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7051-2974>

E-mail: levchenko.psy@gmail.com

Stepan V. Sizov, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8213-5122>

E-mail: sizov.stepan@list.ru

Elizaveta R. Nikolaeva, Postgraduate Student, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1943-3952>

E-mail: lisska13@list.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Карпова Наталья Сергеевна/Natalia S. Karпова

E-mail: nat_karpova@mail.ru

Дата поступления 09.07.2020 Received 09.07.2020	Дата рецензии 06.08.2020 Revised 06.08.2020	Дата принятия 03.09.2020 Accepted for publication 03.09.2020
--	--	---

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-26-32>

УДК 616.89; 616.895.4; 616.892.3; 616.89-008

Прогнозирование риска развития депрессии у пожилых по иммунологическим показателям

Симонов А.Н., Ключник Т.П., Андросова Л.В., Сафарова Т.П.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Цель исследования: количественная оценка взаимосвязи депрессивного состояния пожилых людей с воспалительными и аутоиммунными маркерами на основе модели бинарной логистической регрессии и использование этой модели для предсказания вероятности депрессивного состояния пожилых по этим показателям. **Пациенты и методы:** в исследование были включены 55 госпитализированных больных позднего возраста (средний возраст $69,2 \pm 6,9$ года) с депрессивным эпизодом. Контрольную группу составил 41 человек пожилого возраста (средний возраст $66,6 \pm 6,2$ года) без депрессивных или иных психических расстройств. В плазме крови больных и лиц контрольной группы определяли активность воспалительных и аутоиммунных маркеров: энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональную активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), уровень аутоантител к нейроспецифическим антигенам S100B и основному белку миелина (ОБМ). Статистическую обработку данных проводили с использованием программ R (R version 3.2.4) и STATA (version 12.1). Использовали точечно-бисериальную корреляцию для измерения силы и направления связи между бинарной переменной и непрерывными переменными и логистическую регрессию для предсказания вероятности возникновения интересующих событий по значениям одной или нескольких независимых переменных (предикторов). **Результаты:** у пациентов с депрессивными расстройствами выявлено статистически значимое повышение функциональной активности α_1 -ПИ ($p < 0,05$) и уровня аутоантител к нейроспецифическому антигену S100B ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Активность ЛЭ и уровень ОБМ не отличались от контроля ($p = 0,12$ и $p = 0,1$ соответственно). На основе иммунологических показателей у пациентов пожилого возраста с депрессией построена математическая модель. Точность определения наличия депрессии при использовании модели в целом составила 83,33%, что указывает на высокую предсказательную эффективность этой модели. **Заключение:** результаты математического анализа свидетельствуют о том, что такие иммунологические показатели, как функциональная активность α_1 -ПИ и S100B, статистически значимо связаны с вероятностью наличия депрессии у людей пожилого возраста. Такие показатели, как энзиматическая активность ЛЭ и уровень аутоантител к ОБМ, не оказывали статистически значимого влияния на искомую вероятность.

Ключевые слова: депрессивные расстройства; поздний возраст; воспалительные маркеры; аутоиммунные маркеры; логистическая регрессия; корреляции.

Для цитирования: Симонов А.Н., Ключник Т.П., Андросова Л.В., Сафарова Т.П. Прогнозирование риска развития депрессии у пожилых по иммунологическим показателям. *Психиатрия*. 2020;18(4):26–32. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-26-32>

Конфликт интересов отсутствует

Predicting the Risk of Depression in the Elderly by Immunological Indicators Research

Simonov A.N., Klyushnik T.P., Androsova L.V., Safarova T.P.
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

Objective: to construct a mathematical model that predicts the state of depression by immunological parameters in the blood plasma of older people to further predict the development of the disease. **Patients and methods:** 55 hospitalized patients of late age (mean age 69.2 ± 6.9 years) with a depressive episode were included in the study. The control group consisted of 41 elderly people (average age 66.6 ± 6.2 years) without depressive disorders. The activity of inflammatory and autoimmune markers in the blood plasma of patients and control groups was determined: the enzymatic activity of leukocyte elastase (LE), the functional activity of the α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI), the level of autoantibodies to neuro-specific antigens S100B and the myelin basic protein (MBP). Statistical data processing was performed using the R (R version 3.2.4) and STATA (version 12.1) programs. We used point-bead-correlation to measure the strength and direction of the relationship between the binary variable and continuous variables and logistic regression to predict the probability of occurrence of events of interest by the values of one or more independent variables (predictors). **Results:** in patients with depressive disorders, a statistically significant increase

in the functional activity of α_1 -PI ($p \leq 0.05$) and the level of autoantibodies to the neurospecific S100B antigen ($p \leq 0.05$) was revealed compared with the control. LE activity and MBP level did not differ from the control ($p = 0.12$ and $p = 0.1$, respectively). Based on immunological parameters in elderly patients with depression, a mathematical model is constructed. The accuracy of the correct prediction of outcomes using the model as a whole was 83.33%, which indicates a high predictive efficiency of this model. **Conclusion:** the results of mathematical analysis obtained in this work indicate that immunological parameters such as the functional activity of α_1 -PI and S100B are statistically significantly associated with the likelihood of depression in the elderly. Indicators such as enzymatic activity of LE and the level of autoantibodies to MBP did not have a statistically significant effect on the desired probability.

Keywords: depressive disorders; late age; inflammatory markers; autoimmune markers; logistic regression; correlations.

For citation: Simonov A.N., Klyushnik T.P., Androsova L.V., Safarova T.P. Predicting the Risk of Depression in the Elderly by Immunological Indicators Research. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):26–32. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-26-32>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия и деменция являются наиболее распространенными формами психической патологии позднего возраста. Депрессивные расстройства — от первичных «больших» до вторичных симптоматических, адаптационных и «подпороговых» малых — встречаются у 10–25% пожилых людей [1–3]. Депрессии признаются второй по значимости причиной инвалидности [4], приводят к резкому ухудшению качества жизни, утяжеляют течение и прогноз коморбидной соматической патологии, ухудшают комплаентность в отношении терапии, ускоряют процессы старения, повышают риск смертности и развития деменции [2, 5, 6].

Депрессии позднего возраста представляют собой группу нозологически и клинически разнородных расстройств, из-за чего они вызывают серьезные диагностические трудности. Несмотря на высокие показатели распространенности, депрессивные состояния у лиц позднего возраста недостаточно выявляются как в первичном звене медицинской, в том числе психиатрической помощи, так и в больницах общего профиля и в домах для престарелых, в связи с чем больные не получают адекватного лечения. По данным литературы, от 40 до 60% таких расстройств остаются нераспознанными [7]. Для депрессий пожилого и старческого возраста характерен полиморфизм психопатологической симптоматики, размытость и незавершенность клинической картины, стертый депрессивный аффект, иногда у больных отсутствуют жалобы на сниженное настроение. Нередко депрессии протекают под маской различных соматических заболеваний: сердечно-сосудистых или церебрально-сосудистых, сопровождаются разнообразными болевыми ощущениями. Все эти особенности поздних депрессий серьезно затрудняют их своевременное распознавание.

Важность своевременного выявления и лечения депрессий определяет актуальность исследований, связанных с поиском биологических маркеров депрессивных состояний у пожилых людей, а также построение математических моделей, отражающих связь выявляемых маркеров с депрессией, с целью прогнозирования риска ее развития.

Исследования последнего десятилетия свидетельствуют о вовлеченности иммунных механизмов в раз-

витие депрессивных расстройств. В крови пациентов с депрессией выявляется повышение уровня различных маркеров воспаления — цитокинов, острофазных белков, протеолитических ферментов, аутоантител к нейроантигенам и др. [8–10]. Однако эти исследования касаются преимущественно пациентов молодого и среднего возраста. Вместе с тем известно, что реактивность иммунной системы в ответ на патологические стимулы с возрастом значительно снижается, что может определять особенности спектра иммунных маркеров и клинического проявления депрессий у пациентов пожилого возраста. В настоящее время существует гипотеза о связи процессов нейровоспаления с депрессиями позднего возраста. Эта теория основывается на том, что старение приводит к нарушению периферических иммунных реакций и периферического иммунитета центральной нервной системы. Такие иммунные реакции могут приводить к нарушениям в функционировании эмоциональных и когнитивных сетей, имеющих отношение к развитию депрессии. Сопутствующие соматические заболевания, связанные с иммунной дисрегуляцией, также могут способствовать развитию поздних депрессий [11–12].

В наших предыдущих исследованиях уже были обнаружены разные иммунофенотипы (с повышенной активностью ЛЭ и с пониженной активностью ЛЭ) у депрессивных больных позднего возраста, которые соответствовали различным клиническим типам депрессии [13].

В связи с вышесказанным представляет значительный научный интерес количественная оценка взаимосвязи воспалительных и аутоиммунных маркеров (энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), уровень аутоантител к нейроантигенам S100B и основному белку миелина (ОБМ)) в плазме крови пациентов пожилого возраста с депрессией и построение математической модели, предсказывающей вероятностное развитие депрессии по этим индивидуальным маркерам.

Целью настоящего исследования явилась количественная оценка взаимосвязи депрессивного состояния пожилых людей с такими воспалительными и аутоиммунными маркерами, как активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность

α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), уровень аутоантител к нейроантигенам S100B и основному белку миеллина (ОБМ) на основе модели бинарной логистической регрессии, и использование этой модели для предсказания по этим показателям вероятности развития депрессивного состояния пожилых.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в отделе гериатрической психиатрии (руководитель проф. С.И. Гаврилова) совместно с лабораторией нейроиммунологии (руководитель проф. Т.П. Ключник) и лабораторией биостатистики (руководитель кандидат медицинских наук А.Н. Симон) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

В исследование включены больные с депрессивными расстройствами. Критериями включения были возраст 60 лет и старше; наличие депрессивного эпизода легкой или умеренной выраженности; диагноз по классификации МКБ-10: однократный депрессивный эпизод (F32), депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F33) или депрессивная фаза при биполярном аффективном расстройстве (F31); отсутствие в анамнезе иных психических и первичных церебрально-органических заболеваний. Оценка состояния больных проводилась с использованием клинического, психометрического, иммунологического и статистического методов исследования. В качестве оценочных шкал использовались шкала депрессии Гамильтона (HAMD-17) и краткая шкала оценки когнитивной деятельности (MMSE).

Группа больных с депрессиями состояла из 55 человек: 17 мужчин (30,91%) и 38 женщин (69,09%) в возрасте 60 и старше лет (средний возраст — $69,25 \pm 6,87$ года). У всех больных был диагностирован большой депрессивный эпизод различной этиологии: у 2 больных (3,63%) — однократный депрессивный эпизод (ДЭ), у 37 больных (67,27%) — депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и у 16 больных (29,09%) — в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР).

По критериям МКБ-10 у 46 больных (83,6%) депрессия соответствовала депрессивному эпизоду средней степени тяжести, у 9 (16,4%) — легкому депрессивному эпизоду. Средняя суммарная оценка тяжести депрессии по шкале HAMD-17 составила $23,13 \pm 2,3$ балла. Уровень когнитивной деятельности большинства больных соответствовал возрастной норме со средней суммарной оценкой по шкале MMSE $27,0 \pm 1,41$ балла.

Все обследуемые давали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение данной работы соответствовало Хельсинкской декларации 1964 г., ее пересмотренному варианту 2013 г. и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

В контрольную группу вошел 41 человек (18 мужчин и 23 женщины) пожилого возраста от 57 до 82 лет (средний возраст $66,6 \pm 6,2$ года), не обнаружившие

признаков психических расстройств, обострения соматических заболеваний или симптомов острой инфекции. По возрасту исследуемые группы (пациенты—контроль) не отличались друг от друга ($p = 0,21$).

В плазме крови больных и лиц контрольной группы определяли активность/уровень воспалительных и аутоиммунных маркеров: энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональной активности α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), уровень аутоантител (аАТ) к нейроспецифическим антигенам S100B и основному белку миеллина (ОБМ). Для определения энзиматической активности ЛЭ (нмоль/мин \times мл) и функциональной активности α_1 -ПИ (ингибиторные единицы в мл — ИЕ/мл) применяли спектрофотометрический метод [14, 15].

Определение уровня аутоантител в образцах плазмы крови к S100B и ОБМ проводили методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа и выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.).

Статистический анализ

Предварительный статистический анализ полученных данных состоял из описательной статистики группы пациентов с депрессией и контрольной группы, оценки различий средних значений иммунологических показателей в этих группах как по отдельности (критерий Стьюдента), так и по всей совокупности этих показателей (критерий Хотеллинга); оценки корреляционных взаимосвязей иммунологических показателей с наличием или отсутствием депрессии при помощи точно-бисериальной корреляции [16, 17].

Для количественной оценки связи иммунологических маркеров с депрессивным состоянием пожилых людей использовали метод бинарной логистической регрессии [18, 19], который связывает вероятность наличия депрессивного состояния у пожилых людей с иммунологическими маркерами.

Статистический анализ данных проводили с использованием программ R (R version 3.2.4) и STATA (version 12.1). Уровень статистической значимости, т.е. полученное значение вероятности статистического теста, при котором событие уже считается неслучайным, был выбран при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения воспалительных и аутоиммунных маркеров в плазме крови пациентов пожилого возраста с депрессивными расстройствами в сравнении с контролем приведены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что в группе пациентов с депрессивным расстройством выявлено статистически достоверное повышение функциональной активности α_1 -ПИ ($p \leq 0,05$) и уровня аутоантител к нейроспецифическому антигену S100B ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем. Активность ЛЭ и уровень аАТ к ОБМ не отличались от контроля ($p = 0,12$ и $p = 0,1$ соответственно) в соответствии с критерием Стьюдента. Кроме того, изучаемые группы достоверно отличались по всей совокупности

Таблица 1. Воспалительные маркеры плазмы крови пациентов пожилого возраста с депрессивными расстройствами и контрольной группы здоровых

Table 1. Blood plasma inflammatory markers in elderly patients with depressive disorders compared the control healthy group

Исследуемые показатели/Research parameters	Активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/LE activity, nmol/min × ml	Функциональная активность α ₁ -ПИ, ИЕ/мл/Functional activity of α ₁ -PI, IU/ml	аАТ к S100B, ед. опт. пл./аАВ to S100B, unit optical density	аАТ к ОБМ, ед. опт. пл./аАВ to MBP, unit optical density
Депрессия/Depression, n = 55				
Среднее/Mean	205,04	46,45	0,77	0,69
Стандартное отклонение/Standard deviation	30,55	5,50	0,17	0,13
Контроль/Control, n = 41				
Среднее/Mean	213,09	37,78	0,65	0,73
Стандартное отклонение/Standard deviation	17,14	5,84	0,13	0,12
Стьюдент, р-значение/Student, p-value	0,12	0,00	0,00	0,10
Критерий Хотеллинга, р-значение/Hotelling criterion, p-value	≤ 0,05			

Таблица 2. Значения точечно-бисериальных коэффициентов корреляции между иммунологическими показателями и наличием депрессии у пожилых людей

Table 2. Values of point-biserial correlation coefficients between immunological parameters and depression of the elderly

Показатели/Parameters	гpb	р-значение/p-value
Активность ЛЭ/LE activity	-0,15	0,13
Функциональная активность α ₁ -ПИ/Functional activity of α ₁ -PI	0,61	0,00
аАТ к S100B/аАВ to S100B	0,36	0,00
аАТ к ОБМ/аАВ to MBP	-0,14	0,18

Таблица 3. Результаты компьютерного анализа логистической регрессии с включением всех исследуемых показателей

Table 3. The results of the computer analysis of logistic regression with the inclusion of all the studied parameters

	Коэффициенты/Coefficients	Стандартное отклонение/Standard deviation	z-величина/z-value	р-значение/p-value
Константа/Constant	-10,44	4,26	-2,45	0,01
Активность ЛЭ/LE activity	-0,02	0,01	-1,46	0,15
Функциональная активность α ₁ -ПИ/Functional activity of α ₁ -PI	0,30	0,07	4,41	0,00
аАТ к S100B/аАВ to S100B	7,44	2,97	2,50	0,01
аАТ к ОБМ/аАВ to MBP	-4,36	2,84	-1,54	0,12

иммунологических маркеров, вместе взятых в соответствии с критерием Хотеллинга ($p \leq 0,05$).

В табл. 2 приведены оценки величин коэффициентов точечно-бисериальной корреляции гpb между иммунологическими показателями и депрессивным состоянием пожилых людей. Статистически значимыми оказались коэффициенты корреляции для показателей функциональной активности α₁-ПИ и уровня аутоантител к S100B (гpb = 0,61 и гpb = 0,36 соответственно, $p \leq 0,05$). Коэффициенты корреляции для показателей энзиматической активности ЛЭ и аАТ к ОБМ малы и статистически незначимы ($p = 0,13$ и $p = 0,18$ соответственно).

Результаты, приведенные в табл. 1 и 2, дают основание для построения математической модели логисти-

ческой регрессии, предсказывающей наличие депрессии по индивидуальным иммунологическим показателям в плазме крови пожилых людей.

В табл. 3 приведены основные результаты компьютерного анализа бинарной логистической регрессии: регрессионные коэффициенты, стандартные ошибки, Z-статистики и р-величины.

Как видно из табл. 3, наибольшую связь с состоянием депрессии имеют показатели функциональной активности α₁-ПИ и уровня аАТ к S100B ($p \leq 0,05$). Коэффициенты при функциональной активности ЛЭ и уровня аАТ к ОБМ оказались статистически незначимыми ($p = 0,15$ и $p = 0,12$ соответственно), что может быть обусловлено недостаточным объемом обучающей выборки.

Для построения итоговой модели бинарной логистической регрессии использовали все исследуемые иммунологические показатели. В результате математическая модель приняла следующий вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{[-10.4 - 0.02 \cdot \text{ЛЭ} + 0.3 \cdot \alpha_1\text{-ПИ} + 7.44 \cdot \text{S100B} - 4.36 \cdot \text{ОБМ}]}} \quad (1)$$

где p — вероятность развития у пожилого человека депрессии; $-10,44$ — регрессионная константа; $-0,02$ — коэффициент при значении активности ЛЭ; $0,30$ — коэффициент при значении активности α_1 -ПИ; $7,44$ — коэффициент при значении уровня аАТ к S100B; $-4,36$ — коэффициент при значении уровня аАТ к ОБМ; e — основание натурального логарифма, математическая константа, приблизительно равная 2,71828.

Полученная математическая модель (1), связывающая вероятность депрессии у пожилых людей с изучаемыми иммунологическими показателями, может быть использована для предсказания наличия у пациентов депрессии по этим индивидуальным лабораторным показателям.

Для оценки прогностической эффективности модели бинарной логистической регрессии обычно используется ROC-анализ, связывающий чувствительность (доля правильно предсказанных депрессивных состояний) и специфичность (доля правильно предсказанных состояний без депрессии) диагностического теста. Графическим представлением такой зависимости является ROC-кривая (рис. 1), где по оси Y откладывается чувствительность (Sensitivity), а по оси X — единица минус специфичность теста ($1 - \text{Specificity}$). Количественной оценкой прогностической эффективности построенной модели является площадь под ROC-кривой (AUC), которая в данном случае оказалась равной 0,91 (максимальное значение AUC = 1), что свидетельствует об отличном прогностическом качестве модели.

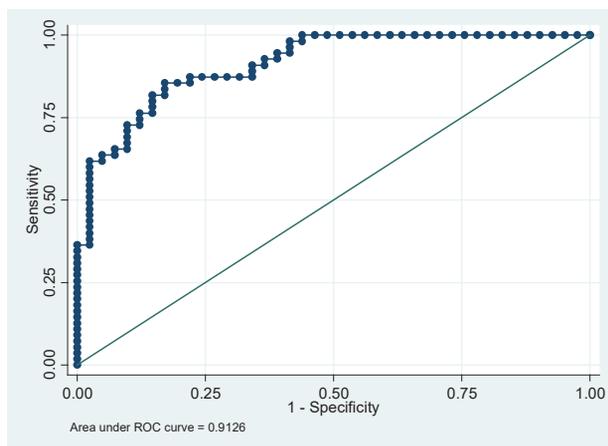


Рис. 1. ROC-кривая для полученной модели логистической регрессии. По оси Y — чувствительность (Sensitivity), а по оси X — единица минус специфичность теста ($1 - \text{Specificity}$)

Fig. 1. ROC curve for the resulting logistic regression model. The Y axis is Sensitivity, and the X axis is one minus the specificity of the test ($1 - \text{Specificity}$)

Для корректного отнесения пациентов в группы депрессивных или здоровых людей необходимо определить порог отсечения (optimal cut-off value), который определяется по точке пересечения графиков зависимости чувствительности и специфичности от этого порога (значение порога отсечения варьирует в интервале от 0 до 1). В данном случае оптимальный порог отсечения оказался равным 0,6. Таким образом, если значение вероятности, полученное по модели (1), больше или равно 0,6, то человека относят в группу с депрессией, в противном случае — в группу без депрессии. При таком пороге отсечения чувствительность модели составила 87,27%, специфичность 78,05%, общая доля правильного предсказания состояний равна 83,33%, что указывает вместе с показателем AUC = 0,91 на высокую предсказательную эффективность этой модели.

Практическое применение модели (1) можно продемонстрировать на нескольких примерах.

Например, для пациента с ЛЭ = 216,0, α_1 -ПИ = 45,6, S100B = 0,59 и ОБМ = 0,51 получаем в показателе числа e величину $-10,44 - 0,02 \times 216 + 7,44 \times 45,6 - 4,36 \times 0,51 = 1,1435$. Далее возводим число $e \approx 2,71828$ в степень 1,143465 и получаем вероятность депрессии у данного пациента, равную $p = 0,758$, что свидетельствует о наличии у него депрессии и соответствует установленному диагнозу в соответствии с клиническим методом.

Другой пример, у пациента ЛЭ = 218,2, α_1 -ПИ = 31,8, S100B = 0,71 и ОБМ = 0,82. Проводя аналогичные вычисления, получаем в показателе числа e величину $-3,543$, что дает вероятность $p = 0,02812$ и свидетельствует об отсутствии у данного человека депрессии, а также соответствует установленной клиническим методом оценке состояния. Пациент по модели попадает в группу здоровых.

Эти примеры указывают на то, что полученная модель позволяет дополнить клиническое обследование пациента и способствует подтверждению правильного диагноза по индивидуальным иммунологическим показателям сыворотки крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании на основе определения в сыворотке крови пациентов позднего возраста с депрессией и лиц контрольной группы соответствующего пола и возраста таких воспалительных и аутоиммунных маркеров, как энзиматическая активность ЛЭ, функциональная активность острофазного белка α_1 -ПИ, уровня аутоантител к нейроантгенам S100B и ОБМ, с использованием средств статистического анализа построена математическая модель, позволяющая с высокой вероятностью предсказывать развитие депрессии у этих пациентов. Также показано, что функциональная активность α_1 -ПИ и уровень аутоантител к S100B наиболее тесно связаны с развитием депрессии. Полученная модель может быть использована в клинической практике, дополняя клиническое обследование пациентов для постановки диагноза

с учетом индивидуальных иммунологических показателей сыворотки крови.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаврилова СИ, Калын ЯБ. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование). *Вестник РАМН*. 2002;9:15–20.
Gavrilova SI, Kalyn YaB. Social and environmental factors and the state of mental health of the elderly (clinical and epidemiological study). *Vestnik RAMN*. 2002;9:15–20. (In Russ.).
2. Baldwin R, Wild R. Management of depression in later life. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2004;10:131–139. DOI: 10.1192/apt.10.2.131
3. Blazer D. Depression in late life: review and commentary. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2003;58(3):249–265. DOI: 10.1093/gerona/58.3.m249
4. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLOS Med*. 2013;10(11):e1001547. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001547
5. Kok RM, Reynolds CF. 3rd. Management of depression in older adults: A review. *JAMA*. 2017;317(20):2114–2122. DOI: 10.1001/jama.2017.5706
6. Смулевич АБ. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2015.
Smulevich AB. Depression with somatic and mental illness. М.: Medical Informational Agency, 2015. (In Russ.).
7. Alamo C, Lopez-Munoz F, Garcia-Garcia P. Treatment of depression in elderly: the challenge to success. *Int. J. Clin. Psychiatry Ment. Health*. 2014;2:77–88. DOI: 10.12970/2310-8231.20/4.02.01.8
8. Howren MB, Lamkin DM, Jerry S. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1 and IL-6: a Meta-analysis. *Psychosom. Med*. 2009;71(2):171–186. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b. Epub 2009 Feb 2.
9. Ting EYi-C, Yang AC, Tsai S-J. Role of Interleukin-6 in depressive disorder. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(6):2194. DOI: 10.3390/ijms21062194
10. Субботская НВ, Сарманова ЗВ, Бархатова АН, Ключник ТП, Тиганов АС. Клинико-иммунологические корреляции при эндогенной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;115(4):49–53. DOI: 10.17116/jnevro20151154149-53
Subbotskaya NV, Sarmanova ZV, Barkhatova AN, Klyushnik TP, Tiganov AS. Clinical and immunological correlations in endogenous depression. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(4):49–53. DOI: 10.17116/jnevro20151154149-53 (In Russ.).
11. Alexopoulos GS, Morimoto SS. The inflammation hypothesis in geriatric depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2011;26(11):1109–1118. DOI: 10.1002/gps.2672
12. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Translational Psychiatry*. 2019;9(1):1–16. DOI: 10.1038/s41398-019-0514-6
13. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Андросова ЛВ, Симонов АН, Ключник ТП. Некоторые факторы воспаления и иммунофенотипы при депрессиях у пожилых больных. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(2):53–58. DOI: 10.17116/jnevro202012002153
Safarova TP, Yakovleva OB, Androsova LV, Simonov AN, Klyushnik TP. Some inflammation factors and immunophenotypes of depression in elderly patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(2):53–58. DOI: 10.17116/jnevro202012002153 (In Russ.).
14. Доценко ВЛ, Нешкова ЕА, Яровая ГА. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α_1 -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии*. 1994;40(3):20–25.
Dotsenko VL, Neshkova EA, Yarovaya GA. Detection of leukocyte elastase from complex with plasma α_1 -protease inhibitor by its enzymatic activity with a synthetic substrate. *Vopr. Med. Khimii*. 1994;40(3):20–25. (In Russ.).
15. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии*. 1979;25(4):494–499.
Nartikova VF, Pashkina TS. A unified method for assay of alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin activity in human serum (plasma). *Vopr. Med. Khimii*. 1979;25(4):494–499. (In Russ.).
16. Kendall MG, Stuart A. The advanced theory of statistics. London: Published by Charles Griffin & Co.1952.
17. Linacre J. The Expected Value of a Point-Biserial (or Similar) Correlation. *Rasch Measurement Transactions*. 2008;22(1):1154.
18. Fleiss JL, Williams JB, Dubro AF. The logistic regression analysis of psychiatric data. *J. Psychiatr. Res*. 1986;20(3):195–209.
19. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York. Wiley–Interscience.1989.

Сведения об авторах

Симонов Анатолий Никифорович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией доказатель-
ной медицины и биостатистики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, [https://
orcid.org/0000-0003-0564-932X](https://orcid.org/0000-0003-0564-932X)

E-mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru

Клюшник Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией ней-
роиммунологии, директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, [https://orcid.
org/0000-0001-5148-3864](https://orcid.org/0000-0001-5148-3864)

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Андросова Любовь Васильевна, кандидат биологических наук, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ
«Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>

E-mail: androsL@mail.ru

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

E-mail: saftatiana@mail.ru

Information about the authors

Anatoly N. Simonov, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory, Evidence-Based Medicine and
Biostatistics Laboratory, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, [https://orcid.org/0000-0003-0564-
932X](https://orcid.org/0000-0003-0564-932X)

E-mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru

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

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Lyubov V. Androsova, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Neuroimmunology Laboratory, "Mental Health Research Centre",
Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>

E-mail: androsL@mail.ru

Tatiana P. Safarova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, "Mental Health Research
Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

E-mail: saftatiana@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Клюшник Татьяна Павловна/Tatyana P. Klyushnik

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Дата поступления 17.06.2020
Received 17.06.2020

Дата рецензии 25.07.2020
Revised 25.07.2020

Дата принятия 03.09.2020
Accepted for publication 03.09.2020

Эффективность и безопасность цитиколина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное исследование

Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Пономарева Е.В.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Цель исследования: изучение пролонгированных эффектов трехмесячных курсов терапии препаратом цитиколин, проведенной трижды в течение трех лет и направленной на профилактику прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). **Участники исследования:** родственники 1-й степени родства пациентов с установленным диагнозом БА. **Дизайн исследования:** открытое сравнительное проспективное изучение динамики когнитивного статуса у родственников, принимавших каждые 1,5 года на протяжении трех лет повторные курсы трехмесячной терапии цитиколином в суточной дозе 1000 мг (1-я группа) и не получавших терапию (2-я группа). В 1-ю группу вошли 48 человек (11 с синдромом мягкого когнитивного снижения и 37 с признаками минимальной когнитивной дисфункции). Во 2-ю группу были включены 32 родственника (8 с признаками минимальной когнитивной дисфункции, 24 с возрастной нормой когнитивного функционирования). Обе группы не имели значимых различий по демографическим характеристикам и по носительству генотипа ApoE4(+). **Методы:** клинико-психологический, психометрический, генотипирование, статистический. **Результаты:** в терапевтической группе установлено значимое улучшение когнитивного статуса как у пролеченных родственников с синдромом мягкого когнитивного снижения, так и у лиц с минимальной когнитивной дисфункцией. Положительный эффект лечения по шкале общего клинического впечатления установлен у 75,0% родственников по большинству шкал и тестов, за исключением теста рисования часов. В группе родственников, не получавших медикаментозную терапию, установлено значимое ухудшение по всем показателям когнитивного функционирования — в 2 случаях с формированием синдрома мягкого когнитивного снижения, в 21 случае — с появлением признаков минимальной когнитивной дисфункции. **Заключение:** результаты превентивной курсовой терапии цитиколином показали значимое положительное воздействие препарата на когнитивный статус кровных родственников больных БА, имевших до начала терапии признаки когнитивного снижения, не достигающего уровня деменции.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; родственники 1-й степени родства; мягкое когнитивное снижение; минимальная когнитивная дисфункция; профилактика; цитиколин.

Для цитирования: Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Пономарева Е.В. Эффективность и безопасность цитиколина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное исследование. *Психиатрия*. 2020;18(4):33–40. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40>

Конфликт интересов отсутствует

Efficacy and Safety of Citicoline to Prevent Cognitive Deficiency Progression in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Prospective Study

Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Ponomareva E.V.
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

Objective: study of the prolonged effects of a three-month course of therapy with citicoline, carried out three times for three years, to prevent the progression of cognitive deficit in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease (AD). **Study participants:** the study involved first-degree relatives of patients with an established diagnosis of AD. **Study design:** an open-label comparative three-year prospective study of the dynamics of cognitive status in two groups of relatives, one of whom received citicoline therapy (1st group), and the other did not (2nd group). The 1st group made up 48 relatives (11 — with mild cognitive impairment syndrome and 37 — with signs of minimal cognitive dysfunction). 32 relatives who had not received drug treatment for 3 years (8 of them had objectively confirmed signs of minimal cognitive dysfunction, in 24 people — cognitive functioning corresponded to the normal aging) were included to 2nd group. The groups did not have significant differences in demographic characteristics and distribution of the ApoE4(+) genotype carriers. **Methods:** clinical and psychological, psychometric, ApoE genotyping, statistical. **Results:** in the therapeutic group, a significant improvement in the cognitive status was found in 75.0%

of the treated relatives with cognitive dysfunction on most scales and tests, with the exception of the clock drawing test. In the group of relatives who did not receive drug therapy, there was a significant deterioration of cognitive functioning — in 2 cases with the formation of mild cognitive impairment syndrome, in 21 cases — with the appearance of minimal cognitive signs. **Conclusion:** the results of a three-year preventive course of citicoline therapy showed a significant positive effect of the drug on the cognitive status of the 1st degree relatives of AD patients who had signs of cognitive impairment that did not reach the level of dementia.

Keywords: Alzheimer's disease; first-degree relatives of patients; mild cognitive impairment, minimal cognitive dysfunction; prevention; citicoline.

For citation: Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Ponomareva E.V. Efficacy and Safety of Citicoline to Prevent Cognitive Deficiency Progression in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Prospective Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):33–40. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Исследование особенностей когнитивной сферы у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) обусловлено накоплением научных данных о том, что развитие нейродегенеративного процесса, лежащего в основе деменции при БА, начинается задолго (за 15–20 лет) до установления диагноза БА. В связи с этим проблема диагностики заболевания на наиболее раннем этапе приобретает особую актуальность и практическую значимость, поскольку открывает новые возможности терапевтического воздействия на доклинической (асимптоматической) или ранней симптоматической стадии развития нейродегенеративного процесса. Поскольку ранее было установлено, что родственники 1-й степени родства пациентов с БА имеют значимо более высокий по сравнению с общей популяцией риск развития БА (соответственно 30–48% vs 13–19%) [1], то предупреждение развития деменции у этой наиболее уязвимой категории населения приобретает максимальную практическую значимость. У недементных родственников 1-й степени родства пациентов с БА выявляются специфические когнитивные особенности психической деятельности в виде легкой дефицитарности именно тех когнитивных функций, которые в наибольшей степени разрушаются при развитии БА, однако у родственников они не сопровождаются нарушением социальной или повседневной активности [2].

В исследовании L.F. Jarvik and D. Brazer (2005) у кровных родственников больных БА выявлены более низкие (по сравнению с группой контроля) показатели вербальной и зрительной памяти, исполнительных функций, абстрактного мышления и худшие способности к обучению [3]. R.J. Caselli и соавт. (2004) установили, что если эти лица являются носителями генотипа ApoE4(+), то для них характерны более низкие показатели вербальной памяти (запоминание и воспроизведение) и усвоения практических навыков по сравнению с родственниками — носителями генотипа ApoE4(–) [4].

Сходная закономерность обнаружена J.A. Levy и соавт. (2004). Их данные свидетельствуют о том, что у родственников, которые являются носителями ε4-аллеля (в отличие от носителей аллеля ε4), результаты по тестам, оценивающим вербальное запоминание

и воспроизведение, внимание и рабочую память, являются более низкими [5]. В исследовании M.A. Sager и соавт. (2005) у родственников, имеющих ApoE4(+)-генотип, установлена значимо более выраженная зрительно-пространственная дисфункция по сравнению с лицами с генотипом ApoE4(–) [6].

Исходя из вышеизложенного, проблема разработки методов предупреждения прогрессирования когнитивного дефицита для этой наиболее уязвимой в плане развития деменции группы населения приобрела особую значимость.

В современных отечественных исследованиях приводятся данные о множественных нейропротективных и прокогнитивных компонентах фармакологического действия цитиколина [7]. Установлена также клиническая эффективность его применения при лечении пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment, MCI) и больных БА на стадии мягкой деменции [7–9].

Цитиколин является предшественником фосфатидилхолина (лецитина) — основного структурного компонента нейрональных мембран. Фармакологические эффекты цитиколина изучались в многочисленных экспериментальных работах, проводившихся в течение более чем 20 лет [10–14]. В исследовании, проведенном в отделении болезни Альцгеймера ФГБНУ НЦПЗ С.И. Гавриловой и соавт. (2011), получены статистически значимые данные о положительном воздействии цитиколина, применявшегося в виде питьевого раствора в суточной дозе 1000 мг в течение 3 месяцев, на когнитивное функционирование пациентов с синдромом МКС амнестического типа (аМКС) [9].

Лечение цитиколином пациентов с аМКС, в отличие от группы лиц, получавших плацебо, значимо улучшало показатели когнитивных тестов («звуковые ассоциации», Бостонский тест называния), что коррелировало с повышением активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) в плазме крови на 33 и на 19% соответственно по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Результаты работы свидетельствуют о возможности восстановления на додементном этапе БА показателей функционирования холинергической системы мозга, в наибольшей мере задействованной в реализации механизмов памяти, при использовании лекарственного препарата цитиколин у пациентов с аМКС [7].

Таблица 1. Возраст, пол и ApoE-генотип в 1-й и 2-й группах
Table 1. Age, sex and ApoE genotype in the 1st and 2nd groups

Признаки/Signs	Группы/Groups	1-я группа (терапевтическая)/ 1st group (therapeutic), n = 48	2-я группа (контрольная)/ 2nd group (control), n = 32
Средний возраст (лет)/Mean age (y)		56,4 ± 13,4 (31–84)	55,7 ± 11,3 (31–76)
Пол/Sex distribution: – мужчины/male – женщины/female		12 (25,0%) 36 (75,0%)	5 (15,6%) 27 (84,4%)
ApoE-генотип/ApoE genotype: – ApoE4(+) – ApoE4(-)		23 (47,9%) 25 (52,1%)	17 (53,1%) 15 (46,9%)

В клинической работе А. Agnoli и соавт. (1989) показано положительное действие цитиколина на когнитивные дисфункции пациентов с синдромом МКС и высказано предположение о том, что цитиколин при долговременном его приеме может оказывать нейропротективное воздействие, препятствующее прогрессированию нейродегенеративного процесса [8].

Цель настоящего исследования состояла в изучении пролонгированных эффектов курсовой трехмесячной терапии препаратом цитиколин, проведенной в течение трех лет, направленной на профилактику прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА).

Участники исследования: группы для проведения исследования формировались из числа родственников 1-й степени родства пациентов с подтвержденным диагнозом БА, которые в период с 2014 по 2019 г. находились под наблюдением в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. Диагноз вероятной БА у пробандов был поставлен амбулаторно в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 (1992), рубрики F00.0 и F00.1.

Дети, братья и сестры пациентов с БА также находились под наблюдением, поскольку они относятся к группе наиболее высокого риска по развитию БА. В когорту клинико-проспективного наблюдения было включено 80 родственников 1-й степени родства больных БА (дети и сибсы). У всех родственников было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования: открытое сравнительное трехлетнее проспективное изучение динамики когнитивного статуса у двух групп родственников. Родственники 1-й группы получала курсы терапии цитиколином, 2-я группа родственников терапию не получала.

Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренному варианту 2013 г., одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

1-я группа (терапевтическая) состояла из 48 чел. (12 мужчин и 36 женщин), средний возраст — 56,4 ± 13,4 года (от 31 года до 84 лет). Все они в течение 3 лет получали каждые полтора года курсы нейрометаболической терапии цитиколином.

Во 2-ю группу (контрольную) включены 32 родственника (7 мужчин и 25 женщин), средний возраст —

55,7 ± 11,3 года (от 31 года до 76 лет), не получавшие на протяжении 3 лет медикаментозной терапии, но находившиеся весь период исследования под наблюдением (табл. 1).

Группы формировались с учетом возрастного и генетического факторов (наличие ApoE4(+)-генотипа) с целью исключения влияния основных факторов риска по БА — возраста и присутствия ApoE4(+)-генотипа на вероятность прогрессирования когнитивного дефицита и развития БА.

Группы оказались сопоставимыми по основным демографическим параметрам и близкими по распределению лиц с генетическим фактором риска БА — генотипом ApoE4(+) (см. табл. 1).

По результатам клиническо-психометрической оценки группы оказались разнородными по степени выраженности когнитивной дефицитарности. В 1-ю группу вошло 11 родственников с синдромом МКС (шифр по МКБ-10 — F06.7) и 37 родственников с объективно подтвержденными признаками минимальной когнитивной дисфункции (МКД), характеризующейся признаками дисмнезии, пространственной и зрительной дисгнозии, диспраксии и дисфазии. Критерии диагностики МКД включали наличие легких мнестических затруднений, касающихся событий текущего времени и новой, особенно цифровой, информации, усвоения мануальных навыков и пространственных взаимоотношений; выявление особенностей когнитивного статуса, характеризующихся легким снижением показателей оптико-пространственной деятельности, зрительной и слухо-речевой памяти, кинетической и пространственной организации праксиса, а также легкими трудностями произвольной регуляции деятельности; социальная и повседневная активность оставалась полностью сохранной (табл. 2).

Диагностические критерии МКС (МСИ) основаны на соглашении международной исследовательской группы (Petersen R. et al., 2005), т.е. на основании предъявляемых пациентом и подтверждаемых объективным информантом жалоб на снижение памяти и/или легкие когнитивные нарушения, которые можно было подтвердить с помощью нейропсихологического тестирования; выраженность когнитивного снижения должна соответствовать оценке > 24 баллов по шкале MMSE (Folstein M.F. et al., 1975), оценке < 1 по шкале тяжести деменции (Clinical Dementia Rating — CDR) (Morris J.C.,

Таблица 2. Показатели когнитивного функционирования лиц, включенных в 1-ю и 2-ю группы, к началу исследования
Table 2. Characteristics of cognitive functioning of persons included in groups 1st and 2nd at the beginning of the study

Когнитивный статус/Cognitive state	Группы/Groups		2-я группа/2nd group	
	1-я группа/1st group		<i>n</i>	%
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Синдром МКС/Mild cognitive impairment	11	22,9	0	0
Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction	37	77,1	8	25,0
Возрастная норма/Age norm	0	0	24	75,0

1993), и 1–3-й стадии по шкале общего ухудшения (Global Deterioration Scale — GDS) (Reisberg B., 1982) при сохранной повседневной активности пациентов (возможно только легкое ухудшение в наиболее сложных видах повседневной или социальной активности); диагноз деменции в соответствии с критериями МКБ-10 еще не может быть поставлен.

2-ю группу составили родственники, у 8 из которых выявлены признаки МКД, а у 24 человек состояние когнитивных функций соответствовало возрастной норме. На протяжении трех лет они не получали медикаментозной профилактической терапии. Их когнитивный статус оценивался каждые 1,5 года. По степени выраженности когнитивной дисфункции в целом эта группа была более легкой на момент включения в исследование, чем 1-я (терапевтическая) группа.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки исходных клинических показателей и динамики показателей когнитивного функционирования применялся мультидисциплинарный подход с использованием следующих методов обследования: клинико-психологический, психометрический, молекулярно-генетический, статистический.

Психометрический комплекс включал следующие шкалы и тесты: шкалу мини-тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination, MMSE; Folstein M. et al., 1975); Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale, CGI); тест произвольного запоминания 10 слов (Лурия А.Р., 1963); Бостонский тест называния (Boston naming test, BNT); субтест 6 теста Векслера (David Wechsler's Scale, subtest 6); тест рисования часов (Clock Drawing Test, CDT); тест запоминания 5 геометрических фигур (Хомская Е.Д., 2007); тест Бентона (Benton Visual Retention Test, BVRT); субтест «звуковые ассоциации» и субтест «категориальные ассоциации» (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency, DRS); тест Мюнстерберга (Munsterberg Test).

Молекулярно-генетический метод включал исследование геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови с помощью стандартной методики фенол/хлороформной экстракции. Генотипирование АроЕ-аллелей проводилось методом полимеразной цепной реакции по стандартной процедуре [15].

Безопасность препарата оценивалась по шкале оценки побочного действия UKU (Lingjaerde et al., 1987) [16].

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoftInk. (США) (Реброва О.Ю., 2002). Группы сравнивали с использованием непараметрических критериев U-критерия Манна–Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

МЕТОДИКА ТЕРАПИИ

1-я группа родственников на протяжении трех лет получила 3 курса пероральной терапии цитиколином с периодичностью в 1,5 года. Длительность курса лечения — 3 месяца. Суточная доза составляла 1000 мг в день. Родственники, включенные во 2-ю группу, в течение трех лет медикаментозной терапии не получали.

МЕТОД ОЦЕНКИ

Состояние когнитивных функций в 1-й группе оценивалось до начала курса терапии, после окончания 1-го, 2-го и 3-го курсов; во 2-й группе — в начале наблюдения и в дальнейшем — каждые полтора года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе в целом к концу 1-го курса терапии выраженное и умеренное улучшение по шкале CGI-I отмечено в 58,4% случаев, к окончанию 2-го и 3-го курсов — соответственно в 70,8 и 75,0% наблюдений. К моменту окончания трех курсов терапии в 14,6% случаев улучшение оценивалось как минимальное, в 10,4% состояние не изменилось (рис. 1). К окончанию 2-го курса (по сравнению с окончанием 1-го курса) число родственников с улучшением выраженной степени значимо превышало число родственников с отсутствием изменения состояния: $p = 0,02$; к окончанию 3-го курса значимость различий оказалась еще более выраженной: $p = 0,02$.

У 6 родственников из 1 группы с диагностированным синдромом МКС когнитивное функционирование улучшилось в рамках указанного синдрома (в 5 случаях

Таблица 3. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение трехлетнего наблюдения в 1-й группе родственников

Table 3. Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during a three years observation in 1st group

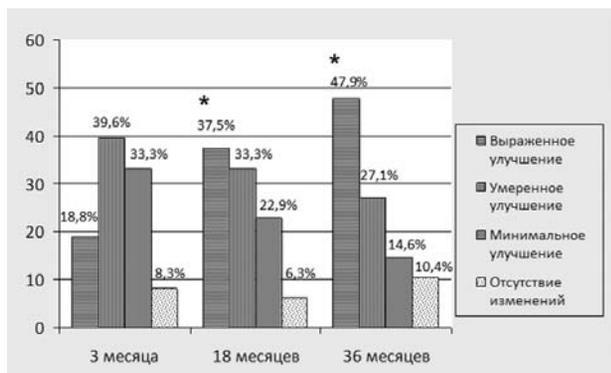
Шкалы и тесты/Scales and Tests	1-я группа/1st group, n = 48						
	Время оценки/Points of assessment						
	0-й день/ Baseline	Окончание 1-го курса/End of 1st course	p	Окончание 2-го курса/End of 2nd course	p	Окончание 3-го курса/End of 3rd course	p
M ± SD	M ± SD		M ± SD		M ± SD		
Шкала MMSE	28,1 ± 1,6	29,0 ± 1,2	*	29,3 ± 1,1	*	29,1 ± 1,4	*
Шкала MoCA	26,7 ± 2,1	27,7 ± 1,9	*	28,1 ± 2,4	*	28,4 ± 2,1	*
Запоминание 10 слов/Direct reproduction of 10 words	6,5 ± 1,1	7,2 ± 1,0	*	7,3 ± 1,3	*	7,2 ± 1,4	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов/10 words delayed playback	5,6 ± 1,5	6,3 ± 1,6	*	6,3 ± 1,8	*	6,4 ± 1,9	*
Бостонский тест называния/Boston naming test	48,2 ± 4,4	51,0 ± 3,4	*	51,6 ± 3,7	*	52,1 ± 3,6	*
Субтест 6 теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6: – повторение цифр в прямом порядке/repeating digital rows in direct order – повторение цифр в обратном порядке/repeating digital rows in reverse order	6,5 ± 1,1	7,0 ± 1,2	*	7,2 ± 1,3	*	7,3 ± 1,4	*
	5,0 ± 1,6	5,4 ± 1,8	*	5,4 ± 1,8	*	5,6 ± 1,9	*
Тест рисования часов/Clock drawing test	9,5 ± 1,1	9,7 ± 0,8		9,7 ± 0,8		9,7 ± 0,9	
Тест запоминания 5 фигур/Memorization test 5 geometric shapes	3,2 ± 1,1	3,9 ± 1,1	*	4,0 ± 1,1	*	4,0 ± 1,1	*
Тест Бентона/Benton Visual Retention Test	10,8 ± 2,0	12,2 ± 1,8	*	12,2 ± 2,8	*	12,4 ± 2,2	*
Mattis Dementia Rating Scale (Verbal fluency): – «звуковые ассоциации»/sound associations – «категориальные ассоциации»/categorical associations	17,3 ± 5,0	20,0 ± 5,6	*	20,7 ± 7,1	*	22,8 ± 6,4	*
	18,7 ± 5,1	21,9 ± 5,8	*	23,3 ± 6,6	*	2,48 ± 6,4	*
Тест Мюнстерберга/Munsterberg Test	17,6 ± 4,2	20,1 ± 4,2	*	20,1 ± 5,0	*	21,6 ± 4,4	*

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

минимально, в 1 — умеренно). У остальных 5 родственников с синдромом МКС состояние не изменилось.

Во 2-й группе (не получавшей медикаментозной терапии) к концу 1,5 года наблюдения в половине слу-

чаев (50,0%) по шкале CGI-I установлено ухудшение минимальной степени выраженности. К окончанию трехлетнего периода наблюдения минимальное ухудшение отмечено в 62,5% случаев, в 25,0% ухудшение



* — различия статистически значимы

Рис. 1. Динамика когнитивного состояния по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) в 1-й группе родственников после каждого из курсов терапии цитиколином в течение трехлетнего периода наблюдения

Fig. 1. The dynamics of cognitive status on the scale of general clinical impression (CGI-I) in the 1st group of relatives after each of the courses of citicoline therapy during a three-year observation period

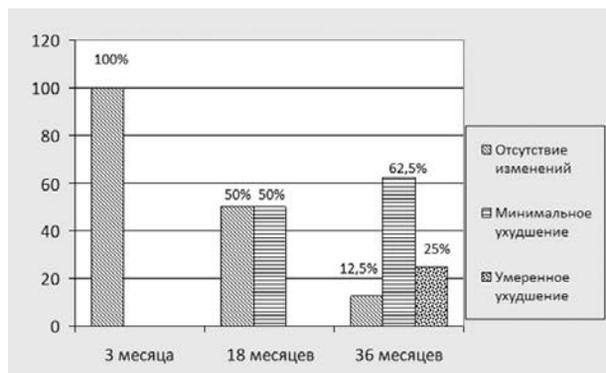


Рис. 2. Динамика когнитивного статуса по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) во 2-й группе родственников за период трехлетнего наблюдения

Fig. 2. The dynamics of cognitive status on the scale of general clinical impression (CGI-I) in the 2nd group of relatives for the period of three years of observation

Таблица 4. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение трехлетнего периода наблюдения во 2-й группе

Table 4. Dynamics of group-average indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during a three-year observation in 2nd group

2-я группа/2nd group, n = 32	Время оценки/Evaluation time				
	0-й день	1,5 года	p	3 года	p
	M ± SD	M ± SD		M ± SD	
Шкала MMSE	29,4 ± 0,4	28,5 ± 0,9	*	28,2 ± 1,1	*
Шкала MoCA	27,4 ± 3,7	27,0 ± 1,6	*	26,3 ± 2,1	*
Запоминание 10 слов/Direct reproduction of 10 words	7,1 ± 1,0	6,8 ± 4,1	*	6,1 ± 1,4	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов/10 words delayed playback	6,8 ± 1,7	5,9 ± 1,7	*	5,4 ± 1,9	*
Бостонский тест называния/Boston naming test	50,4 ± 2,7	48,9 ± 3,1	*	47,2 ± 3,6	*
Субтест 6 теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6: – повторение цифр в прямом порядке/repeating digital rows in direct order – повторение цифр в обратном порядке/repeating digital rows in reverse order	7,1 ± 1,1 5,7 ± 0,9	6,4 ± 1,1 5,0 ± 1,1	*	5,9 ± 1,2 4,6 ± 1,1	*
Тест рисования часов/Clock drawing test	9,8 ± 0,8	9,8 ± 0,5	*	9,6 ± 0,9	*
Тест запоминания 5 фигур/Memorization test 5 geometric shapes	3,9 ± 0,9	3,2 ± 0,8	*	2,8 ± 0,9	*
Тест Бентона/Benton Visual Retention Test	11,5 ± 1,9	10,4 ± 2,1	*	9,3 ± 2,8	*
Mattis Dementia Rating Scale (Verbal fluency): – «звуковые ассоциации»/sound associations – «категориальные ассоциации»/categorical associations	19,3 ± 5,1 22,2 ± 5,9	18,2 ± 4,2 19,5 ± 6,7	*	16,2 ± 4,7 17,9 ± 6,1	*
Тест Мюнстерберга/Munsterberg Test	20,7 ± 3,2	18,4 ± 3,3	*	16,9 ± 3,7	*

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

оценено как умеренное; в 12,5% случаев изменения состояния не отмечено (рис 2). Число случаев с ухудшением состояния возрастало спустя 1,5 и 3 года наблюдения, однако различия по сравнению с исходным состоянием не достигали статистически значимой величины — $p = 0,16$.

В 1-й группе средне-групповые показатели шкал и тестов улучшались после каждого курса терапии, причем статистически значимое улучшение отмечено по большинству применявшихся шкал и тестов, за исключением теста рисования часов (табл. 3). Во 2-й группе показатели шкал и тестов по мере проспективного наблюдения, напротив, значимо ухудшались (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное проспективное клинико-психометрическое обследование состояния когнитивного функционирования родственников 1-й степени родства больных БА в группе, получавшей каждые полтора года терапию препаратом цитиколин, показало, что к окончанию трехлетнего наблюдения когнитивное функционирование лиц с синдромом МСИ значимо улучшилось в 54,5% случаев. У большинства лиц с исходно определявшейся минимальной когнитивной дефицитностью также значимо уменьшилась выраженность когнитивных дисфункций.

Важно отметить, что улучшение показателей когнитивного функционирования к окончанию трехлетнего периода наблюдения у лиц, включенных в 1-ю группу, нельзя связать исключительно с немедленным ответом

на проведение последнего курса терапии. Поскольку и перед началом этого курса лечения (т.е. через 15 мес. после окончания предшествующего 2-го курса терапии) в 29 случаях из 48 (60,4%) соответствующие показатели также значимо улучшились по сравнению с исходными оценками, а у остальных 19 чел. (39,6%) оценки оставались на исходном уровне.

По общему клиническому впечатлению (в соответствии со шкалой CGI-I) курсовая терапия цитиколином привела к моменту окончания трехлетнего наблюдения к выраженному и умеренному улучшению в 75,0% случаев. Показатели шкал MMSE и MoCA, суммарно оценивающие когнитивной статус, значимо улучшались после каждого из курсов терапии. Результаты тестов, дифференцированно оценивающих различные составляющие когнитивной деятельности, также значимо улучшались после каждого из 3 курсов терапии по всем шкалам и тестам, исключая тест рисования часов.

Анализ динамической оценки когнитивного функционирования родственников 1-й степени родства больных БА, не получавших на протяжении трех лет медикаментозной терапии, показал нарастание когнитивной дефицитности в 87,5% случаев, в том числе в 6,2% случаев был диагностирован синдром МСИ.

Установлена безопасность применения повторных курсов терапии цитиколином. В период проведения лечения и в межкурсовых промежутках не было отмечено ни одного нежелательного явления. Лабораторные показатели также не претерпели негативной динамики.

Таким образом, впервые проведенное сравнительное проспективное трехлетнее исследование, направленное на поиск эффективной медикаментозной пре-

вентивной терапии, показало возможность предупреждения прогрессирования когнитивной дефицитарности у родственников 1-й степени родства пациентов с БА, с помощью применения повторяющихся (с периодичностью в полтора года) курсов пероральной трехмесячной терапии цитиколином (в суточной в дозе 1000 мг).

Сопоставление результатов настоящей работы с результатами зарубежных исследований не представляется возможным, поскольку в доступных источниках литературы не обнаружено аналогичных исследований. Существенным недостатком проведенного исследования является его применение в рамках открытого сравнительного исследования, в связи с чем существует необходимость дальнейшего изучения превентивных возможностей цитиколина в группах высокого риска по БА в рамках проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение повторных курсов нейрометаболической терапии цитиколином (с периодичностью в 1–1,5 года) можно предположительно рассматривать в качестве возможной модели превентивной терапии, направленной на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции у лиц с высоким риском по БА (т.е. у лиц, имеющих генетический риск и проявления минимальной когнитивной недостаточности).

Ограничением исследования является относительно небольшая выборка родственников и относительно короткая продолжительность проспективного наблюдения. В связи с этим необходимо провести изучение долговременных (не менее 5 лет) эффектов превентивной терапии препаратом цитиколин на большей по численности выборке родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McGuffin P, Owen MC, O'Donovan AT, Gottesman Gaskell II. Seminars in Psychiatric Genetics. 1994. London: Gaskell. DOI: 10.1136/bmj.309.6957.818a
2. La Rue A, O'Hara R, Matsuyama SS, Jarvik LF. Cognitive changes in young-old adults: effect of family history of dementia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1995;17:60–70. DOI: 10.1080/13803399508406582
3. Jarvik LF, Brazer D. Children of Alzheimer parents: An Overview. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2005;18:181–186. DOI: 10.1177/0891988705281859
4. Caselli RJ, Reiman EM, Osborne D, Hentz JG, Baxter LC, Hernandez JL Alexander GG. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology.* 2004;62:1990–1995. DOI: 10.1212/01.wnl.0000129533.26544.bf
5. Levy JA, Bergeson J, Putnam K, Rosen V. Context-specific memory and apolipoprotein E (APOE) epsilon 4: cognitive evidence from the NIMH prospective

study of risk for Alzheimer's disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2004;10:362–370. DOI: 10.1017/s1355617704103044

6. Sager MA, Hermann B, La Rue A. Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2005;18(4):245–249. DOI: 10.1177/0891988705281882
7. Журавин ИА, Наливаева НН, Козлова ДИ, Кочкина ЕГ, Федорова ЯБ, Гаврилова СИ. Активность холинэстераз и неприлизина плазмы крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2015;115(12):110–117. DOI: 10.17116/jnevro2015115112110-117
Zhuravin IA, Nalivaeva NN, Kozlova DI, Kochkina EG, Fedorova YaB, Gavrilova SI. Plasma cholinesterase and neprilysin activity as potential biomarkers of mild cognitive decline syndrome and Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(12):110–117. DOI: 10.17116/jnevro2015115112110-117 (In Russ.).
8. Agnoli A, Bruno G, Fioravanti M, Yanagi M. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline. In: Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging. Eds. R. Wurtman, S. Corkin, J. Growden, Boston, MA: Birkhauser. 1989;649–654.
9. Гаврилова СИ, Федорова ЯБ, Гантман МВ, Калын ЯБ, Кольхалов ИВ. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2011;111(12):16–20. WOS:000301827600003
Gavrilova SI, Fedorova YaB, Gantman MV, Kalyn YaB, Kolykhalov IV. Ceraxon (Citicoline) in the treatment of mild cognitive decline syndrome. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(12):16–20. WOS:000301827600003 (In Russ.).
10. Lopez-Coviella I, Agut J, Savci V, Alonso Ortiz J, Richard J. Wurtman. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipids composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J. Neurochem.* 1995;65:889–894.
11. Spiers PA, Myers M, Hochanadel GS, Lieberman HR, Wurtman RJ. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch. Neurol.* 1996;53:441–448. DOI: 10.1001/archneur.1996.00550050071026
12. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 1999;56:303–308. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303
13. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient

- forebrain ischemia? *Brain Res.* 2001;893:268–272. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)03280-7
14. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2003;73:308–315. DOI: 10.1002/jnr.10672
15. Коровайцева ГИ, Щербатых ТВ, Селезнева НД, Гаврилова СИ, Голиббет ВЕ, Воскресенская НИ, Рогов ЕИ. Генетическая ассоциация между аллелями гена апополипротеина Е (АПОЕ) и различными формами болезни Альцгеймера. *Генетика.* 2001;37(4):529–533. DOI: 10.1023/A:1016610727938
16. Korovaytseva GI, Chipped TV, Selezneva ND, Gavrilova SI, Golimbet VE, Voskresenskaya NI, Rogayev EI. Genetic association between alleles of a gene of E (APOE) apolipoprotein and various forms of Alzheimer's disease. *Genetics.* 2001;37(4):529–533. (In Russ.). DOI: 10.1023/A:1016610727938
16. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale. Comprehensive Rating Scale for Psychotropic Drugs and a Cross-Sectional Study of Side Effects in Neuroleptic-Treated Patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1987;334:1–100. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566

Сведения об авторах

Селезнева Наталья Дмитриевна, доктор медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6999-3280>

E-mail: nselezneva@yandex.ru

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

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Пономарева Елена Валерьевна, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2835-5706>

E-mail: elena-pon@hotmail.com

Information about the authors

Natalia D. Selezneva, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6999-3280>

E-mail: nselezneva@yandex.ru

Svetlana I. Gavrilova, Professor, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of Geriatric Psychiatry Department, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Elena V. Ponomareva, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2835-5706>

E-mail: elena-pon@hotmail.com

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Селезнева Наталья Дмитриевна/Natalia D. Selezneva

E-mail: nselezneva@yandex.ru

Дата поступления 27.07.2020
Received 27.07.2020

Дата рецензии 31.08.2020
Revised 31.08.2020

Дата принятия 03.09.2020
Accepted for publication 03.09.2020

Тромбоцитарные ферменты метаболизма глутатиона у больных с поздней манифестацией расстройств шизофренического спектра

Савушкина О.К.¹, Бокша И.С.^{1,2}, Терешкина Е.Б.¹, Прохорова Т.А.¹, Шешенин В.С.¹, Почуева В.В.¹, Воробьева Е.А.¹, Бурбаева Г.Ш.¹

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

²ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: представление об участии окислительного стресса в патогенезе шизофрении позволило выдвинуть предположение о том, что у больных с расстройствами шизофренического спектра изменена активность ферментов, метаболизирующих центральный антиоксидант (глутатион), — глутатионредуктазы (GR) и глутатион-S-трансферазы (GST). **Цель исследования:** определение активности тромбоцитарных ферментов GR и GST у больных с поздно манифестирующими расстройствами шизофренического спектра и оценка возможной связи с клиническими показателями. **Пациенты и методы:** обследовано 28 пациентов (все женщины) в возрасте 45–86 лет с поздней манифестацией эндогенных психозов. Шизофрения диагностирована в 16 случаях, шизоаффективное расстройство — у 6 больных, хроническое бредовое расстройство — в 6 наблюдениях. Контрольную группу составили психически здоровые женщины того же возраста. Активность тромбоцитарных GR и GST у больных определяли при поступлении в стационар и на 28-й день терапии, в группе контроля — однократно. Оценка состояния больных проводилась клинико-психопатологическим методом и с использованием стандартизированных шкал PANSS, HAMD, MMSE до начала терапии и на 28-й день лечения. Эффективность терапии определялась клинически и по изменению суммарных баллов по шкалам PANSS и HAMD. **Результаты:** активность GR у больных и в группе контроля достоверно не различалась. Активность GST у больных по сравнению с контрольной группой была значительно снижена и до, и после курса терапии, но в ходе лечения достоверно не изменялась. Среди обследованных пациенток наблюдались по три случая с активностью ферментов GR и GST, превосходящей более чем в 1,5 раза медиану по группе. После курса лечения активность ферментов у них снизилась до уровня, не отличающегося от контрольных значений или значений у остальной группы. **Заключение:** результаты пилотного исследования указывают на перспективность определения активности GR и GST при поздней манифестации эндогенных психозов для выделения подгрупп больных с аномалиями глутатионового метаболизма и дальнейшего поиска корреляций активности GR и GST с клинико-психопатологическими особенностями.

Ключевые слова: глутатионредуктаза; глутатион-S-трансфераза; тромбоциты; поздняя шизофрения.

Для цитирования: Савушкина О.К., Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Шешенин В.С., Почуева В.В., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Тромбоцитарные ферменты метаболизма глутатиона у больных с поздней манифестацией расстройств шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2020;18(4):41–50. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-41-50>

Конфликт интересов отсутствует

Platelet Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Late-Onset Schizophrenic Spectrum Disorders

Savushkina O.K.¹, Boksha I.S.^{1,2}, Tereshkina E.B.¹, Prokhorova T.A.¹, Sheshenin V.S.¹, Pochueva V.V.¹, Vorobyeva E.A.¹, Burbaeva G.Sh.¹

¹FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

²N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

Background: basing on the hypothesis that oxidative stress participates in schizophrenia pathogenesis, the authors suggested that the activities of glutathione reductase (GR) and glutathione-S-transferase (GST), the enzymes metabolizing the central antioxidant glutathione, are altered in patients with schizophrenia spectrum disorders. **Objective:** determination of activity of platelet glutathione reductase (GR) and glutathione-S-transferase (GST) in patients with late-onset schizophrenic spectrum disorders (LOS — spectrum psychoses) and evaluation of their possible connection to clinical indicators. **Patients and methods:** 28 female in-patients aged 45–86 years with LOS-spectrum psychoses were examined: schizophrenia ($n = 16$), schizoaffective disorder ($n = 6$), chronic delusional disorder ($n = 6$). A control group of women of the same age range without mental and neurological diseases was recruited. Platelet GR and GST activities in patients were determined before and after the course of pharmacotherapy, and in the control group — only once. **Results:** assessment of the patients' symptoms' severity using PANSS, HAMD, and MMSE was carried out before and after the course of pharmacotherapy (at the 28th day of the therapy course). The efficacy of therapy was determined by the change in the PANSS and HAMD total score. While the GR activity did not differ

significantly in patients and in the control group, GST activity was found substantially and significantly reduced in patients (before and after the course of therapy) compared with the control group, although GST activity in patients did not significantly change during their treatment. In both cases (GR and GST), three patients were observed among the patients with enzymatic activity exceeding > 1.5 times the medians in the group. After the course of treatment, the activity of enzymes decreased to a level within the range of control values or values for other patients. **Conclusion:** the results of a pilot study indicate the promise of determining the activity of GR and GST in a group of patients with LOS-spectrum endogenous psychoses to distinguish among them subgroups with glutathione metabolism abnormalities that correlate with clinical and pathopsychological features.

Keywords: glutathione reductase; glutathione-S-transferase; platelets; late-onset schizophrenia.

For citation: Savushkina O.K., Boksha I.S., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Sheshenin V.S., Pochueva V.V., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh. Platelet Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Late-Onset Schizophrenic Spectrum Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):41–50. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-41-50>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Почти 20 лет назад на основании данных о повышенном уровне образования свободных радикалов кислорода, перекисного окисления липидов, накопления продуктов окисления была выдвинута гипотеза об участии окислительного стресса в патогенезе шизофрении [1, 2]. Эта гипотеза подтверждается результатами исследований мозга, спинномозговой жидкости и элементов крови больных шизофренией [3–5]. Причинами развития окислительного стресса могут быть как увеличение количества активных форм кислорода, так и снижение активности антиоксидантной системы [6]. Показано, что при шизофрении повышено образование свободных радикалов и снижена активность антиоксидантной системы (в том числе активность антиоксидантных ферментов) [7]. Поскольку глутатион является основным эндогенным антиоксидантом в организме человека, а уровень глутатиона определяется его метаболизмом, растет количество работ, посвященных изучению активности и количества глутатион-зависимых ферментов при шизофрении [8, 9].

В систему глутатион-зависимых ферментов, наряду с другими ферментами, входят глутатионпероксидаза (GPx), глутатионредуктаза (GR) и глутатион-S-трансфераза (GST). Значительное число исследований посвящено изучению при шизофрении глутатионпероксидазы, которая переводит глутатион в окисленную форму [10, 11]. Меньшее внимание уделяется GR, основной функцией которой является восстановление окисленного глутатиона [2]. Остается также малоизученной GST, которая инактивирует пероксиды, образующиеся при окислительном стрессе [12]. GST и GR выявлены в эритроцитах и тромбоцитах периферической крови [8, 13].

Ранее тромбоцитарные GR и GST изучались при шизофрении с ранней манифестацией и у молодых пациентов с высоким риском психозов [14–16], но нет исследований, посвященных этим антиоксидантным ферментам при поздно манифестирующих психозах шизофренического спектра (биохимические обследования таких больных не проводились). Вместе с тем актуально выяснить уровень активности глутатион-метаболизирующих ферментов при позднем развитии психозов для того, чтобы оценить вклад нарушений

антиоксидантной защиты при обострении заболевания у этих больных.

Цель настоящего исследования — определение активности тромбоцитарных ферментов GR и GST у больных с поздно манифестирующими расстройствами шизофренического спектра и оценка возможной связи с клиническими показателями.

В настоящей работе, в отличие от наших предыдущих исследований [14–16], уровень тромбоцитарных ферментов GR и GST изучался у женщин с поздно манифестирующими расстройствами шизофренического спектра в сравнении с контрольной группой психически здоровых женщин того же возраста.

Исследование проводилось с одобрения Локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ (Протокол №8 от 26.02.2019) с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований в соответствии с Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакциях 1964/2013 г.). Все пациенты и здоровые лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Набор и обследование пациентов проводились в клиническом отделении отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель проф. С.И. Гаврилова) в период с января 2018 г. по январь 2020 г. Биохимическая часть исследования проведена в лаборатории нейробиологии ФГБНУ НЦПЗ (заведующий проф. Г.Ш. Бурбаева).

Пациенты и методы исследования: критериями включения в исследование служили возраст старше 40 лет, наличие расстройств шизофренического спектра с поздней манифестацией (после 40 лет) в стадии обострения. Нозологическая оценка осуществлялась в соответствии с критериями МКБ-10.

Критериями невключения являлись иные психические расстройства, деменция, последствия травмы головного мозга, данные об употреблении психоактивных веществ, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации. Ограничений для включения в исследование по проводимой лекарственной терапии не предусматривалось.

Согласно критериям включения в исследовании участвовали пациенты геронтопсихиатрического стационара (28 женщин) в возрасте от 45 до 86 лет (медиана 66,5) с поздно манифестирующими расстройствами

Таблица 1. Демографические и клинические данные лиц обследованных групп
Table 1. Demographic and clinical data of individuals in the studied groups

Показатель/Indication	Контроль/Controls, n = 23	Пациенты/Patients, n = 28
Возраст, лет/Age, years	57,0 [52,0; 62,0]	66,5 [57,5; 76,5]
Образование, лет/Education, years	15,0 [12,0; 16,0]	15,0 [13,0; 15,5]
Индекс массы тела, кг/м ² /Body mass index, kg/m ²	26,0 [22,0; 30,1]	27,3 [22,5; 29,0]
Диабет (да/нет)/Diabetes (yes/no)	0/23	1/27
Гипертония (да/нет)/Hypertension (yes/no)	3/20	18/10
Сердечно-сосудистые заболевания (да/нет)/Cardiovascular diseases (yes/no)	1/22	3/25

* Данные представлены как медиана и квартили, M [Q25; Q75].
 * Data are given as Median and quartiles, M [Q25; Q75].

шизофренического спектра в стадии обострения. Среди них было 16 больных шизофренией (F20.0), 6 пациентов с шизоаффективным расстройством (F25) и 6 — с хроническим бредовым расстройством (F22). Возраст манифестации заболевания составил от 40 до 84 лет. Длительность заболевания — от 3 месяцев до 29 лет. Демографические и клинические данные приведены в табл. 1, 2 в разделе «Результаты».

Психофармакотерапия проводилась с первого дня поступления в стационар. Препараты подбирались индивидуально с учетом психического и соматического состояния. Все пациенты получали типичные и атипичные антипсихотики (галоперидол, азалептин, оланзапин, рисперидон, клопиксол, кветиапин). Применялись средние рекомендованные инструкцией к препаратам терапевтические дозировки с учетом пожилого возраста пациентов. При наличии депрессивной симптоматики использовалось сочетание антидепрессантов различных химических групп с антипсихотиками. При сопутствующей соматической и неврологической патологии дополнительно назначалось соответствующее симптоматическое лечение.

Контрольную группу составили 23 психически здоровых женщины в возрасте от 45 до 81 года, медиана 57 лет.

При обследовании больных применялись психопатологический и психометрический методы с набором стандартизированных шкал. Для оценки степени выраженности психотической симптоматики и эффективности терапии применялась шкала позитивных и негативных симптомов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale); для оценки степени выраженности депрессии — шкала Гамильтона (HAM-D-17). С учетом возраста обследованных пациентов и высокой вероятности у них мнестико-интеллектуального снижения, а также с целью оценки когнитивного функционирования при раннем и позднем манифесте психоза применялась шкала оценки когнитивного статуса MMSE (Mini Mental State Examination).

Оценка клинического состояния больных и взятие крови для определения активности ферментов проводились при поступлении в стационар (0-й день, или базовый уровень активности ферментов) и на 28-й день терапии. Эффективность терапии определялась

клинически и по изменению средней суммарной балльной оценки по шкалам.

Активность тромбоцитарных ферментов больных определяли дважды: до начала курса фармакотерапии в стационаре и на 28-й день, 5 пациенток отказались от повторного анализа.

ВЫДЕЛЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНОВЫХ ФЕРМЕНТОВ

Взятие образца крови из локтевой вены обследуемых производилось в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия. Образцы крови обрабатывались в течение 2 ч после забора крови. Из образцов крови выделяли тромбоциты и готовили экстракт, как описано ранее [15].

Активность указанных ферментов определялась спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad).

Активность GR определялась по окислению восстановленной формы никотинамиддинуклеотидфосфата (NADPH) (по убыли поглощения, регистрируемого при 340 нм) в реакции восстановления окисленного глутатиона [14]. Активность GST определялась по скорости образования хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом (нарастающему поглощению, регистрируемого при 340 нм) [16]. После определения концентрации белка по методу Лоури рассчитывали удельную ферментативную активность.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Проверка гипотезы о нормальном распределении данных (активности GR и GST) в обследованных группах проводилась критерием Шапиро–Уилка. Результаты анализа показали, что данные не подчиняются закону нормального распределения.

Для оценки достоверности различий, изменений параметров и связей между ними применялись U-тест Манна–Уитни, метод парных сравнений Вилкоксона, вычисление коэффициентов ранговых корреляций

Таблица 2. Клинические и психометрические данные больных к началу исследования и на период его завершения
Table 2. Clinical and psychometrics data of individuals in the studied groups at the beginning of the study and at the time point of its completion

Показатель/Indication	На начало исследования/Baseline	При выписке/At the time of discharge
Возраст начала психического заболевания, лет/Age of onset of the disease, years	53,5 [47,5; 68,5]	
Длительность психического заболевания, лет/Disease duration, years	6,0 [2,5; 13,0]	
Сумма баллов по шкале HAMD/HAMD total score	22 [14,5; 25,5]	8 [3,0; 10,0]
Сумма баллов по шкале MMSE/MMSE total score	26 [22,0; 27,0]	28 [26,0; 29,0]
Сумма баллов по шкале PANSSpos/PANSSpos subscale score	27 [23,5; 30,5]	16 [12,0; 19,0]
Сумма баллов по шкале PANSSneg/PANSSneg subscale score	22 [18,0; 28,5]	17 [12,0; 21,0]
Сумма баллов по шкале PANSSpsy/PANSSpsy subscale score	50 [45,0; 59,0]	36 [32,0; 41,0]
Сумма баллов по шкале PANSStotal/PANSStotal score	98,5 [90,5; 112,0]	68 [57,0; 79,0]

*Данные представлены как медиана и квартили, М [Q25; Q75].

*Data are given as Median and quartiles, M [Q25; Q75].

Таблица 3. Коэффициенты корреляции активности исследуемых ферментов с возрастом, длительностью и возрастом манифестации заболевания

Table 3. Spearman correlation coefficients for links between the activity of the studied enzymes and age, disease duration and age of patients to the disease manifestation

Показатель/Indication	Контроль/Controls	Пациенты/Patients
Глутатионредуктаза (GR)/Glutathione reductase (GR)		
Возраст, лет/Age, years	$r = -0,233, p = 0,284$	$r = 0,325, p = 0,539$
Длительность заболевания, лет/Disease duration, years	–	$r = 0,129, p = 0,514$
Возраст манифестации, лет/Age of onset, years	–	$r = 0,062, p = 0,754$
Глутатион-S-трансфераза (GST)/Glutathione-S-transferase (GST)		
Возраст, лет/Age, years	$r = -0,104, p = 0,634$	$r = -0,033, p = 0,869$
Длительность заболевания, лет/Disease duration, years	–	$r = 0,241, p = 0,216$
Возраст манифестации, лет/Age of onset, years	–	$r = -0,192, p = 0,356$

Спирмена (R). Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 и 2 приведены демографические, клинические, психометрические данные обследованных больных и лиц контрольной группы.

В табл. 3 приведены коэффициенты корреляции Спирмена и уровень значимости для зависимостей активности GR и GST от возраста в контрольной группе, а также от возраста, длительности болезни и возраста манифестации в группе больных.

Как видно из табл. 3, в обеих группах не было выявлено достоверных корреляций активности ферментов с возрастом. Поэтому, хотя контрольная группа и группа больных различались по возрасту ($p < 0,004$), мы сочли возможным сравнение этих двух групп по активности ферментов.

Из этой таблицы также видно, что не обнаружено зависимости активности GR и GST у больных от возраста, длительности заболевания, возраста начала болезни. На этом основании все пациенты при биологическом исследовании были объединены в общую группу.

На рис. 1 и 2 представлены результаты определения активности тромбоцитарных GR и GST в контрольной группе и группе больных до и после лечения.

Как видно из рис. 1, активность GR у больных до начала курса терапии не отличалась от активности этого фермента у лиц контрольной группы, при этом не выявлено изменений активности GR в ходе лечения (тест парных сравнений Вилкоксона, $p > 0,3$).

Что касается сравнения активности GST (рис. 2) у пациенток и здоровых женщин из группы контроля, то обнаружено статистически значимое снижение активности GST у больных по сравнению с контрольной группой как до лечения, так и после проведенной терапии ($p < 0,0007$ и $p < 0,0001$). Как и активность GR, активность GST у больных не изменялась в ходе лечения (тест парных сравнений Вилкоксона, $p > 0,3$).

При исследовании активности GR у трех пациенток было выявлено значительное ее повышение по сравнению с остальной группой больных (более чем в 1,5 раза выше, чем значение медианы). При этом, как показали дальнейшие исследования, активность GST у этих пациенток находилась в пределах средних значений по группе. У двух из этих пациенток настоящее ухудшение

проявлялось в обострении аффективной и бредовой симптоматики (религиозного содержания, колдовства). В течение 2,5–3 лет этому предшествовали невыраженные депрессивные нарушения и бредовые идеи, не приводившие к дезадаптации пациентов, поэтому пациентки не обращались за помощью и не получали необходимую психофармакотерапию. У третьей пациентки на фоне непрерывного течения заболевания и приема небольших дозировок антипсихотиков сохранялась невыраженная галлюцинаторно-бредовая симптоматика. В клинической картине наблюдались проявления хронического парафренного синдрома, отличающегося монотонностью аффекта, стабильностью и систематизацией бреда особого значения. После проведенного курса психофармакотерапии активность GR у всех трех пациенток значительно снизилась (снижение на 26–40%) и оказалась в диапазоне контрольных значений.

При исследовании активности GST у трех больных в 0-й точке исследования уровень превышал медиану по группе (активность была более чем в 1,7 раза выше значения медианы по группе). При этом следует заметить, что активность GR у этих пациенток находилась в пределах средних значений по группе. Эти паци-

ентки отличались наличием неглубоких когнитивных нарушений, не достигавших уровня деменции. У одной пациентки неглубокое мнестико-интеллектуальное снижение предшествовало манифесту эндогенного заболевания. После проведенного курса психофармакологического лечения активность GST у них значительно снизилась (снижение на 31–50%).

Как видно из табл. 2, суммарная оценка по шкале PANSS в обследованной группе пациенток была высокой (98,5 баллов) и указывала на обострение психоза. Вместе с тем в обследованной группе отмечались выраженные аффективные нарушения в структуре приступов, и тяжесть депрессии по шкале HAMD в общей группе больных составила 22 балла.

В целом пациентки с поздней манифестацией психоза (после 45 лет) составляли гетерогенную группу и различались по типу течения, длительности заболевания и текущего приступа, синдромальной картине и реакции на фармакотерапию. Среди типов течения преобладали ремиттирующий (9 пациентов) и эпизодический с нарастающим дефектом (4 пациентов). Реже встречался непрерывный тип течения (2 наблюдения). В одном случае определить тип течения не представлялось возможным в связи с недостаточным временем

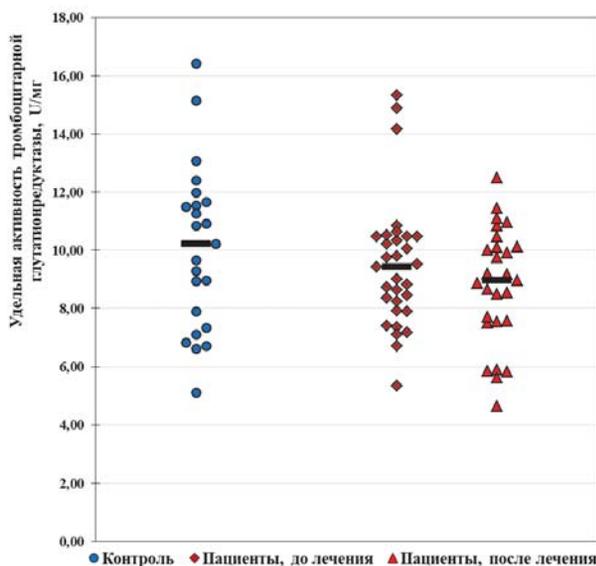


Рис. 1. Активность глутатионредуктазы (GR) в группе контроля ($n = 23$) — круги, в группе пациентов до начала курса терапии ($n = 28$) — ромбы, после курса терапии ($n = 23$) — треугольники; горизонтальные черные линии — медианы для групп. По оси ординат — удельная активность GR (U/мг)

Fig. 1. Glutathione reductase (GR) activity in the control group ($n = 23$) — circles, in the group of patients before the treatment course ($n = 28$) — rhombs, after the treatment course ($n = 23$) — triangles; medians for groups — horizontal blacklines. The ordinate shows the specific activity of GR (U/mg)

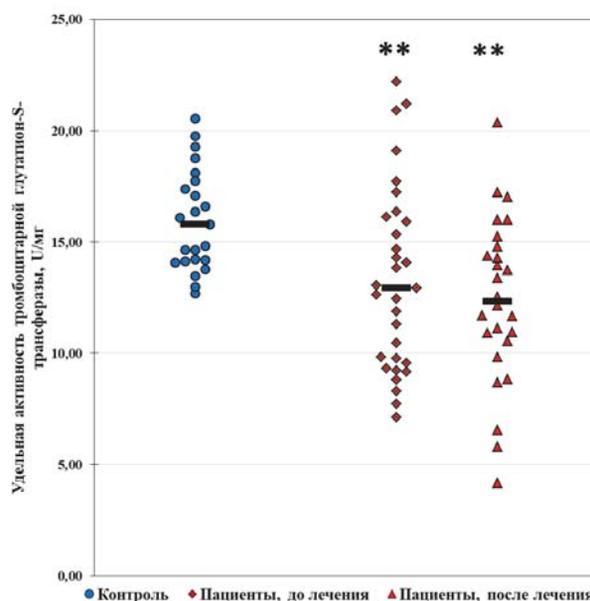


Рис. 2. Активность глутатион-S-трансферазы (GST) в группе контроля ($n = 23$) — круги, в группе пациентов до начала лечения ($n = 28$) — ромбы, после лечения ($n = 23$) — треугольники; горизонтальные черные линии — медианы для групп. По оси ординат — удельная активность GST (U/мг). Достоверные изменения между контрольной группой и группой пациентов: ** $p < 0,01$

Fig. 2. Glutathione-S-transferase (GST) activity in the control group ($n = 23$) — circles, in the group of patients before the treatment course ($n = 28$) — rhombs, after the treatment course ($n = 23$) — triangles; medians for groups — horizontal blacklines. The ordinate shows the specific activity of GST (U/mg). Significant changes between the control group and the patient group: ** $p < 0.01$

наблюдения. Длительность заболевания у обследованных пациенток составляла от 3 месяцев до 20 лет, при этом были выявлены как случаи первого психотического эпизода, развившегося остро, так и случаи длительно протекающего психотического состояния (до 3 лет), при котором причиной госпитализации послужило нарушение поведения на фоне нарастающей аффективно-бредовой симптоматики.

Выявлено многообразие клинической картины поздно манифестирующей шизофрении ($n = 16$). Заболевание протекало с преобладанием галлюцинозительно-бредовых расстройств ($n = 6$), синдрома Кандинского–Клерамбо ($n = 5$) и депрессивно-бредовой симптоматики ($n = 5$). Клинически можно выделить группу больных, у которых описанная симптоматика в большей степени была схожа с таковой в более молодом возрасте и представлена вербальными псевдогаллюцинациями, бредовыми идеями колдовства, несообразности с симптомом «тотального» овладения, бреда чужих родителей, однако отличалась значительной сглаженностью симптомов. В другой группе пациенток симптомы имели отличительную возрастную окраску в виде преобладания бредовых идей «малого размаха», наличия элементарных слуховых галлюцинаций наряду с вербальным псевдогаллюцинозом комментирующего характера, сенсорных автоматизмов в структуре синдрома Кандинского–Клерамбо. При этом отмечались нарушения мышления в виде разорванности, растерянности при сохранности когнитивных функций. Шизофренические психозы, как правило, сопровождалась выраженной продуктивной симптоматикой, «симптомами первого ранга», которые обычно ограничивались бредовыми идеями физического воздействия и вербальными галлюцинациями комментирующего характера. В трех случаях наблюдалась кататоническая симптоматика с эпизодами психомоторного возбуждения. Среди явлений психического автоматизма преобладали сенсорные автоматизмы в виде чувства жара, покалывания, скручивания в различных частях тела, вызываемых специальной аппаратурой.

При шизоаффективном психозе ($n = 6$) на высоте приступа отмечался острый чувственный бред (преследования, инсценировки) с выраженными аффективными нарушениями и психомоторным возбуждением.

При хроническом бредовом расстройстве ($n = 6$) преобладали бредовые идеи малого масштаба с обыденным характером бредовых переживаний и характерной возрастной тематикой (идеи ущерба, притеснения, ревности). Часто они сопровождалась хроническими элементарными слуховыми галлюцинациями в виде акаозмов. Больные говорили, что слышат шум льющейся из кранов воды, гудение водопроводных труб, топот соседей.

При попытках найти связь психопатологической картины или ее клинической выраженности по сумме баллов шкал (PANSS, HAMD-17 или MMSE) с уровнем активности тромбоцитарных GR и GST в нашем пилотном

исследовании не было выявлено достоверных корреляций. Ранее нами были обследованы различные группы больных с психозами в молодом возрасте: больные шизофренией (с первым и повторными приступами), больные шизоаффективным расстройством (с первым приступом) и лица с высоким риском развития шизофрении [14]. Во всех этих группах тромбоцитарные активности GR и GST были ниже контрольных значений и различались у разных групп. Также были обнаружены достоверные и специфичные для той или иной группы корреляционные связи уровней активности ферментов с клиническими данными [14–16].

Данные настоящей работы отличались от полученных нами ранее результатов. Так, активность GR в данном исследовании у больных оказалась на уровне контрольных значений как до, так и после лечения; не было выявлено значимых корреляций активности GR с клиническими данными до и после проведенной терапии. Вместе с тем очевиден высокий разброс уровней GR, и клиническая картина у пациенток с аномально высокими значениями активности GR отличалась от таковой у группы в целом.

Что касается GST, то также не было обнаружено значимых корреляций ее активности с клиническими данными до и после лечения, но, в отличие от GR, уровень активности GST до и после лечения был значительно снижен у больных по сравнению с лицами контрольной группы.

В случае определения уровней GST выявились 3 пациентки с высокими значениями активности, и, как и в случае GR, оказалось возможным выделить особенности клинической картины, характерные для данных пациенток. Но в рамках нашего пилотного исследования пока преждевременно говорить о закономерностях и связях таких аномальных значений активности GR и GST с клинико-психопатологическими особенностями ввиду малочисленности таких случаев.

Надо отметить, что ранее мы изучали ферменты метаболизма глутатиона при психозах (в том числе шизофрении) с манифестацией в молодом возрасте [14–16], в то время как в настоящей работе обследовались пожилые пациентки с развитием расстройств шизофренического спектра во второй половине жизни. Поэтому полученные нами ранее результаты невозможно экстраполировать на данную группу из-за различий и по возрасту, и по полу, а также вследствие особенностей течения патологического процесса в разных группах больных шизофренией и эндогенными психозами.

Данные литературы об изменении уровня глутатиона и активности глутатион-зависимых ферментов, в том числе GR и GST, в тромбоцитах при психозах у лиц женского пола позднего возраста неизвестны. По-видимому, в нашей работе впервые была изучена активность тромбоцитарных GR и GST у этой группы пациентов.

Как было сказано в разделе «Введение», оба фермента — GR и GST — входят в систему метаболизма

глутатиона (антиоксиданта). Основной функцией GR является поддержание баланса окисленного и восстановленного глутатиона GSSG/GSH. GST в связи с ее высокой активностью по отношению к продуктам перекисного окисления ДНК и липидов также препятствует развитию деструктивного действия окислительного стресса. Однако наряду с важной ролью в антиоксидантной системе к основным функциям GST относится участие в работе системы детоксикации ксенобиотиков. GST представляет собой семейство изоформ, они имеют большое значение в регуляции клеточного сигналинга через взаимодействия с ключевыми киназами, контролирующими клеточный ответ на стресс, пролиферацию, развитие апоптоза, а также иммуностимуляцию (стимуляцию киллеров и активацию Т-лимфоцитов) [17–20].

Поскольку GST, в отличие от GR, имеет многочисленные функции, то выявленное снижение ее активности может быть связано не только с развитием окислительного стресса, но являться причиной/следствием других патологических процессов.

Таким образом, отличие результатов настоящей работы (отсутствие достоверных различий в активности GR у больных и здоровых из контрольной группы) от ранее полученных может быть обусловлено гетерогенностью группы больных, которые различались между собой как по клиническим характеристикам (по длительности течения заболевания и текущего приступа, тяжести состояния, клинической картине, степени выраженности когнитивных нарушений), так и нозологически, что не исключает различий в степени нарушения системы антиоксидантной защиты и вклада различных механизмов патогенеза при формировании шизофреноподобных расстройств в позднем возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного пилотного исследования по выявлению гетерогенности уровней активности GR и GST в обследованной группе указывают на перспективность определения активности GR и GST у более многочисленной группы пациентов с поздно манифестирующими психозами для выделения среди них подгрупп с аномалиями глутатионового метаболизма, а также для дальнейшего поиска корреляций активности GR и GST с клинико-психопатологическими особенностями.

Совершенствование диагностики расстройств шизофренического спектра в позднем возрасте создает перспективы разработки эффективных методов их профилактики и лечения. Использование биологических (параклинических) методов обследования позволит получить сведения об патогенезе данной патологии, что, в свою очередь, будет иметь значение при разработке персонализированного подхода к ведению пациентов с поздней манифестацией расстройств шизофренического спектра, определении степени выра-

женности органической патологии и методов ее коррекции, а также для предсказания течения и исхода заболевания [21].

Составление базы данных об изменении активности тромбоцитарных антиоксидантных ферментов при расстройствах шизофренического спектра важно для оценки и понимания особенностей течения клинического процесса для той или иной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yao JR, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal.* 2001;15(7):2011–2035. DOI: 10.1089/ars.2010.3603
2. Yao JK, Leonard S, Reddy R. Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Dis. Markers.* 2006;22(1–2):83–93. DOI: 10.1155/2006/248387
3. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, Holsboer F, Boesiger P, Cuénod M. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur. J. Neurosci.* 2000;12(10):3721–3728. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x
4. Matsuzawa D, Hashimoto K. Magnetic resonance spectroscopy study of the antioxidant defense system in schizophrenia. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(7):2057–2065. DOI: 10.1089/ars.2010.3453
5. Gawryluk JW, Wang JF, Andreatza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011;14(1):123–130. DOI: 10.1017/S1461145710000805
6. Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* 2013;46:200–206. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.02.015
7. Chien YL, Hwu HG, Hwang TJ, Hsieh MH, Liu CC, Lin-Shiau SY, Liu CM. Clinical implications of oxidative stress in schizophrenia: Acute relapse and chronic stable phase. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* 2020;99:109868. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109868
8. Щигорева ЮГ, Смирнова ЛП, Кротенко НМ, Бойко АС, Корнетова ЕГ, Семке АВ. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах периферической крови у больных шизофренией с тардивной дискинезией. *Современные проблемы науки и образования.* 2013;5:341. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20992414>
Shhigoreva JuG, Smirnova LP, Krotenko NM, Boyko AS, Kornetova EG, Semke AV. Aktivnost' antioksidantnyh fermentov v jерitrocitah perifericheskoj krvi u bol'nyh shizofreniej s tardivnoj diskineziej. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.*

- 2013;5:341. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=20992414>
9. Кротенко НМ, Смирнова ЛП, Логинов ВН, Иванова АС, Семке АВ. Влияние нейролептической терапии на состояние перекисного окисления липидов и систему глутатиона у больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2010;2(59):133–135. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15232570>
Krotenko NM, Smirnova LP, Loginov VN, Ivanova AS, Semke AV. Vliyanie nejrolepticheskoy terapii na sostojanie perekisnogo okislenija lipidov i sistemu glutatiiona u bol'nyh shizofreniej. *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. 2010;2(59):133–135. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=15232570>
 10. Озорнина НВ, Озорнин АС, Говорин НВ. Возможные патофизиологические механизмы изменений содержания некоторых цитокинов и показателей системы «перекисное окисление липидов-антиоксиданты» у больных с первым эпизодом шизофрении. *Нейрохимия*. 2013;30(3):259–263. DOI: 10.7868/S1027813313030114
Ozornina NV, Ozornin AS, Govorin NV. Possible pathophysiological mechanisms of changes in several cytokines and in the lipid peroxidation and antioxidant defense system in first-episode schizophrenia patients. *Neurochemical Journal*. 2013;7(3):230–233. (In Russ.). DOI: 10.1134/S1819712413030112
 11. Dietrich-Muszalska A, Kwiatkowska A. Generation of superoxide anion radicals and platelet glutathione peroxidase activity in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014;10:703–709. DOI: 10.2147/NDT.S60034
 12. Su Kang Kim, Sang Wook Kang, Joo-Ho Chung, Hae Jeong Park, Kyu Bong Cho, Min-Su Park. Genetic Polymorphisms of Glutathione-Related Enzymes (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) and Schizophrenia Risk: A Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:19602–19611. DOI: 10.3390/ijms160819602
 13. Qiao J, Arthur JF, Gardiner EE, Andrews RK, Zeng L, Xu K. Regulation of platelet activation and thrombus formation by reactive oxygen species. *Redox Biol.* 2018;14:126–130. DOI: 10.1016/j.redox.2017.08.021
 14. Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Терешкина ЕБ, Бурминский ДС, Морозова МА, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Активность эритроцитарных и тромбоцитарных глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы при параноидной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(11):77–81. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811811177
Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Burminskiy DS, Morozova MA, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. The activity of erythrocyte and platelet glutathione reductase and glutathione-S-transferase in paranoid schizophrenia. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):77–81. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811811177
 15. Прохорова ТА, Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Воробьева ЕА, Омельченко МА, Помыткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Активность ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови у пациентов с высоким риском манифестации эндогенных психозов и больных с первым психотическим приступом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(4):47–54. DOI: 10.17116/jnevro201911904147
Prokhorova TA, Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Vorobyeva EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GS. The activity of enzymes of glutathione metabolism in blood cells of patients with a high risk of manifestation of endogenous psychoses and patients with the first psychotic episode. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911904147
 16. Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Омельченко МА, Помыткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(2):61–65. DOI: 10.17116/jnevro201911902161
Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GS. Glutathione reductase and glutathione-S-transferase in blood cells in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2):61–65. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911902161
 17. Cheng S-B, Liu H-T, Chen S-Y, Lin P-T, Lai C-Y, Huang Y-C. Changes of Oxidative Stress, Glutathione, and Its Dependent Antioxidant Enzyme Activities in Patients with Hepatocellular Carcinoma before and after Tumor Resection. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170016. DOI: 10.1371/journal.pone.0170016
 18. Кулинский ВИ, Колесниченко ЛС. Система глутатиона. 1. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. *Биомедицинская химия*. 2009;55(3):255–277. <https://elibrary.ru/item.asp?id=12462697>
Kulinskiy VI, Kolesnichenko LS. Sistema glutatiiona. 1. Sintez, transport glutationtransferazy, glutationperoksidazy. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009.55(3):255–277. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=12462697>
 19. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione dependent enzymes. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1830(5):3217–3266. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.09.018
 20. Board PG, Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *Bio-*

- chim. Biophys. Acta.* 2013;1830(5):3267–3288. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.019
21. Шешенин ВС, Почуева ВВ. Поздняя шизофрения. *Психиатрия*. 2019;1(81):101–110. DOI: 10.30629/2618-6667-2019-81-101-110
- Sheshenin VS, Pochueva VV. Late-onset schizophrenia. *Psychiatry (Moscow)*. 2019;1(81):101–110. (In Russ.). DOI: 10.30629/2618-6667-2019-81-101-110

Сведения об авторах

Савушкина Ольга Константиновна, кандидат биологических наук, лаборатория нейрoхимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

E-mail: osavushkina1@yandex.ru

Бокша Ирина Сергеевна, доктор биологических наук, лаборатория нейрoхимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», лаборатория нейрoхимии, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

E-mail: boksha_irina@mail.ru

Терешкина Елена Борисовна, кандидат биологических наук, лаборатория нейрoхимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

E-mail: tereshkina.el@yandex.ru

Прохорова Татьяна Андреевна, лаборатория нейрoхимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», лаборатория нейрoхимии, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

E-mail: gnidra@mail.ru

Шешенин Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-3992-115X>

E-mail: vlash2003@mail.ru

Почуева Валерия Витальевна, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-9270-2039>

E-mail: valeriya.pochueva@gmail.com

Воробьева Елена Анатольевна, кандидат биологических наук, лаборатория нейрoхимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

E-mail: vaa-vea-@yandex.ru

Бурбаева Гульнур Шингожиевна, профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией нейрoхимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

E-mail: gburb@mail.ru

Information about the authors

Olga K. Savushkina, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neurochemistry, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

E-mail: osavushkina1@yandex.ru

Irina S. Boksha, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neurochemistry, “Mental Health Research Centre”, Laboratory of Biologically Active Nanostructures, Gamaleya Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

E-mail: boksha_irina@mail.ru

Elena B. Tereshkina, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neurochemistry, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

E-mail: tereshkina.el@yandex.ru

Tatyana A. Prokhorova, Researcher, Laboratory of Neurochemistry, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

E-mail: gnidra@mail.ru

Vladimir S. Sheshenin, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-3992-115X>

E-mail: vlash2003@mail.ru

Valeriya V. Pochueva, Junior Researcher, Geriatric Psychiatry Department, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-9270-2039>

E-mail: valeriya.pochueva@gmail.com

Elena A. Vorobyeva, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Neurochemistry, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

E-mail: vaa-vea@yandex.ru

Gulnur Sh. Burbaeva, Professor, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Neurochemistry Laboratory, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

E-mail: gburb@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Савушкина Ольга Константиновна/Olga K. Savushkina

E-mail: osavushkina1@yandex.ru

Дата поступления 06.07.2020

Received 06.07.2020

Дата рецензии 09.08.2020

Revised 09.08.2020

Дата принятия 03.09.2020

Accepted for publication 03.09.2020

Паттерны табачной и алкогольной зависимости у госпитализированных больных шизофренией: медико-социологическое исследование

Светличная Т.Г.¹, Воронов В.А.², Смирнова Е.А.²

¹ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, Россия

²БУЗ ВО «Вологодский областной психоневрологический диспансер №1», Череповец, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: коморбидность шизофрении и табачной и алкогольной аддикции видоизменяет клинические проявления обоих заболеваний, ухудшает комплаенс, повышает риск возникновения агрессивного поведения и способствует криминализации больных. **Цель исследования:** изучить особенности курения табака и употребления алкоголя больными шизофренией. **Пациенты и методы:** сплошным методом были опрошены 104 больных шизофренией в возрасте 18 лет и старше, проходивших стационарное лечение в феврале 2020 г. В программу исследования входило заполнение больными «Анкеты для изучения курительного и алкогольного поведения пациентов с психическими расстройствами». Оценка статуса курения включала тест К. Фагерстрема, для определения мотивации к курению тест А. Леонова «Почему я курю?», для определения риска развития ХОБЛ рассчитывался индекс курения, для оценки потребления алкоголя — тест AUDIT. Статистическую обработку результатов анкетного опроса производили с помощью программного обеспечения SPSS-17. **Результаты:** распространенность курения среди больных шизофренией является высокой (56,8%). Большинство (86,4%) из них являются заядлыми (66,1%) и злостными (20,3%) курильщиками. Выявлена высокая степень зависимости, стаж курения составляет в среднем 27,6 года, а количество выкуриваемых сигарет в день от 10–20 и даже до 60 штук. Для больных шизофренией характерны раннее начало курения (15,2 года) и преобладание высокой (47,5%) и средней (18,6%) степеней никотиновой зависимости. Распространенность употребления алкоголя среди больных шизофренией является весьма высокой (36,5%). Большинство (73,7%) пациентов употребляют спиртные напитки либо систематически (31,6%), либо привычно (42,1%). Каждый пятый опрошенный больной шизофренией (21,2%) прекратил употребление алкоголя из-за ухудшения здоровья. **Вывод:** высокая частота коморбидности шизофрении и табачной и алкогольной зависимости увеличивает медико-социальную значимость проблемы.

Ключевые слова: шизофрения; курение табака; употребление алкоголя; коморбидность; поведенческие паттерны.

Для цитирования: Светличная Т.Г., Воронов В.А., Смирнова Е.А. Паттерны табачной и алкогольной зависимости у госпитализированных больных шизофренией: медико-социологическое исследование. *Психиатрия*. 2020;18(4):51–62. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-51-62>

Конфликт интересов отсутствует

Patterns of Smoking and Alcoholic Addiction in In-Patients with Schizophrenia: Medical and Sociological Study

Svetlichnaya T.G.¹, Voronov V.A.², Smirnova E.A.²

¹Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia

²Vologda Regional Psychoneurological Dispensary №1, Cherepovets, Russia

RESEARCH

Summary

Objective: the comorbidity of schizophrenia and tobacco and alcohol addiction modifies the clinical manifestations of both diseases, impairs compliance, increases the risk of aggressive behavior and contributes to the criminalization of patients. In order to study the characteristics of tobacco smoking and alcohol consumption by patients with schizophrenia, we conducted a medical and sociological study of the specified contingent. **Patients and methods:** 104 in-patients with diagnosis of schizophrenia admitted to psychiatric hospital were interviewed in February 2020. All patients participating in the study have reached the age of 18. The research program is presented by the “Questionnaire for the study of smoking and alcoholic behavior in patients with mental disorders”. Evaluation of smoking status included K. Fagerström’s test, A. Leonov’s test “Why do I smoke?” To determine the motivation to smoke, smoking index was calculated to determine the risk of developing COPD, and the AUDIT test was used to assess alcohol consumption. Statistical processing of the results of the questionnaire survey was using the SPSS-17 software. The prevalence of smoking among patients with schizophrenia is high (56.8%). Most (86.4%) of them are heavy (66.1%) and hard-core (20.3%) smokers. A high degree of dependence was revealed, the smoking experience averages 27.6 years, and the number of cigarettes smoked per day ranges from 10–20 and even up to 60 pieces. The patients are characterized by early onset of smoking (15.2 years) and the prevalence of high (47.5%) and medium (18.6%) degrees of nicotine addiction. The prevalence of alcohol consumption among patients with schizophrenia is very high (36.5%). Most (73.7%) patients consume alcohol either regularly

(31.6%) or habitually (42.1%). Every fifth (21.2%) stopped drinking alcohol due to poor health. **Conclusions:** high prevalence of smoking and alcoholic addiction in patients with schizophrenia increases the medico-social significance of this comorbidity.

Keywords: schizophrenia; smoking tobacco; alcohol consumption; comorbidity; behavioral patterns.

For citation: Svetlichnaya T.G., Voronov V.A., Smirnova E.A. Patterns of Smoking and Alcoholic Addiction in In-Patients with Schizophrenia: Medical and Sociological Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):51–62. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-51-62>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Табакокурение является видом химической зависимости, связанной с вдыханием табачного дыма, содержащего в своем составе психоактивное вещество (ПАВ) никотин, вызывающий привыкание, а затем и физическую зависимость (никотинизм). Никотин, включаясь в обменные процессы организма, воздействует на симпатическую нервную систему. Выброс в кровь адреналина и норадреналина обеспечивает появление ощущения прилива сил, бодрости, уверенности в себе. Происходит повышение артериального давления, учащается дыхание и сердцебиение [1]. Для поддержания такого эффекта требуется постоянное поступление никотина в кровь и клетки. В противном случае организм начинает испытывать «никотиновый голод». Кроме никотина, в табачном дыме содержится множество вредных для организма компонентов: канцерогены, яды, синильная кислота, радиоактивные вещества (полоний, свинец, висмут) [1]. Компоненты табачного дыма обладают выраженной фармакологической активностью, токсичностью, мутагенными, тератогенными, канцерогенными и генотоксическими свойствами [2].

Коэффициенты распространенности курения в разных странах и регионах колеблются в широких пределах. Россия относится к числу стран, где распространенность табачной зависимости является наиболее высокой. Коэффициент курения населения России вдвое превышает аналогичный показатель стран Европейского союза, достигая у мужчин 60,2%, у женщин — 21,7% [3]. Курение табака признано всемирной эпидемией [4].

Никотин и алкоголь усиливают эффект друг друга. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала допустимый предел потребления чистого алкоголя в год на душу населения — 8 литров. По оценкам экспертов этот показатель в мире составляет в среднем 14–18 литров в год. Длительное употребление алкоголя оказывает токсическое действие на центральную нервную систему, формирует стойкие и необратимые изменения функций головного мозга, снижает процессы торможения. В результате высвобождаются насильственные импульсы, нарушается деятельность нейротрансмиттеров, возникает дисфункция височной доли, агрессия, специфические изменения личности, нарушается иерархия ценностей [5]. Как следствие формируется стереотип асоциального и даже противоправного поведения [6]. Так, 90% случаев хулиганства, 70% убийств, грабежей, разбойных нападений, нанесение тяжких телесных повреждений,

9% изнасилований совершаются лицами в нетрезвом состоянии.

По данным ученых [7–9], больные шизофренией курят много, а в моче у них определяется содержание более высокого уровня котинина (креатинина в моче), чем у курильщиков, не страдающих шизофренией, но выкуривающих столько же сигарет в день [10]. До 50% больных шизофренией злоупотребляют алкоголем или имеют зависимость от алкоголя [11–13], а риск совершения ими насильственных преступлений увеличивается в 2 раза [5]. Коморбидность шизофрении и злоупотребления широко доступными химическими веществами (табачной и алкогольной аддикции) видоизменяет клинические проявления обоих заболеваний, ухудшает комплаенс, повышает риск возникновения агрессивного поведения и способствует криминализации больных.

Спорным остается вопрос, какое из заболеваний — шизофрения или злоупотребление ПАВ — является первичным. Имеются данные о патогенетической близости злоупотребления ПАВ к эндогенному процессу. Высокая частота коморбидности объясняется общим в патогенезе нарушением передачи дофамина в подкорковых областях мозга [11]. Существует точка зрения о вторичном характере наркологического заболевания у больных шизофренией. По мнению исследователей, психическая патология создает предрасположенность к систематическому употреблению спиртного [14–15]. Изменения в головном мозге возникают до начала употребления ПАВ, а увеличение частоты его употребления приводит к усилению изменений в заинтересованных областях и функциях головного мозга.

Актуальность исследований, посвященных анализу курительного и алкогольного поведения пациентов с диагнозом шизофрения, не вызывает сомнения ввиду высокой коморбидности этих расстройств и их медико-социальной значимости.

Цель исследования: изучение особенностей курения табака и употребления алкоголя в результате проведения медико-социологического исследования госпитализированных больных шизофренией.

Пациенты и методы: исследование выполнено на базе бюджетного учреждения здравоохранения Вологодской области «Вологодский областной психоневрологический диспансер №1» г. Череповца (главный врач В.А. Воронов) в феврале 2020 г. Сплошным методом опрошено 104 госпитализированных больных (56 мужчин и 48 женщин), достигших 18 лет, с установленным диагнозом шизофрения (F20) в соответствии с критериями, установленными МКБ-10. В исследова-

ние оказались включены 100% от всех стационарных пациентов с диагнозом шизофрении. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, никто не отказался. Настоящая работа представляет собой наблюдательное, аналитическое исследование, по времени — одномоментное.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета и осуществлялось с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации 1964/2013 гг.

Программа исследования представлена специально разработанной «Анкетой для изучения курительного и алкогольного поведения пациентов с психическими расстройствами». Анкета разработана на основе методики «Поэтапного мониторинга факторов риска хронических заболеваний», предложенной ВОЗ (инструмент STEPS) и дополненной сотрудниками ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва). Оценка степени никотиновой зависимости включала тест К. Фагерстрема, определяющий связь между набранными в результате опроса баллами и тяжестью проявления синдрома отмены никотина. Для выявления основных мотивов курения — тест А. Леонова «Почему я курю?», для определения риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) рассчитывался индекс курения. Для оценки потребления алкоголя использовался тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), разработанный ВОЗ для выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя (скрининг-тест на алкоголизм).

При интерпретации полученных данных учитывали качественные характеристики и рассчитывали количественные показатели. Для статистической обработки результатов анкетного опроса применяли программное обеспечение SPSS-17. Установление 95% доверительных интервалов (ДИ) для частот и долей проводили методом Fisher.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов по социально-демографическим признакам представлено в табл. 1.

Изученный контингент пациентов представлен как мужчинами (53,8%) так и женщинами (46,2%) трудоспособного возраста (83,7%) со средним уровнем образования (среднее общее — 16,4%, среднее профессиональное — 61,5%), низким социальным (неработающие — 88,5%) и экономическим (доходы ниже прожиточного минимума — 77,9%) статусом. Средний доход больных шизофренией составил 7287,5 руб. Более половины (68,3%) наблюдаются у врача-психиатра более 10 лет и только 2,9% — менее года.

Результаты проведенного нами исследования подтвердили наличие достоверной разницы коррелятов курения между полами (табл. 2). Распространенность

Таблица 1. Социально-демографические характеристики изученных пациентов

Table 1. Socio-demographic characteristics of examined psychiatric patients

Социально-демографические характеристики/ Socio-demographic characteristics	Значение/ Value, % (n = 104)
Пол/Gender мужчины/men женщины/women	53,8 46,2
Возраст (годы)/Age (years) 18–24 25–34 35–44 45–55 старше 56/over 56	3,8 24,2 28,8 26,9 16,3
Трудоспособный возраст/Working age Нетрудоспособный возраст/Retirement age	83,7 16,3
Образование/Education нет школьного образования/no school education неполное среднее/incomplete secondary среднее общее/secondary general среднее специальное/secondary special незаконченное высшее/incomplete higher высшее/higher	0,9 17,4 16,4 61,5 1,9 1,9
Занятость/Employment работающий/employed неработающий, в т.ч./unemployed, incl.: безработный/unemployed инвалид/disabled	11,5 88,5 13,5 75,0
Группа инвалидности/Disability group 2 3 нет/no	62,5 14,4 23,1
Доход/Income на уровне или ниже прожиточного минимума (11 091 руб.)/at or below the subsistence level (RUB 11,091) от 11 092 руб. до средней зарплаты по региону (38 708 руб.)/from 11,092 rubles to the average salary in the region (RUB 38,708)	77,9 22,1
Длительность шизофрении/The duration of schizophrenia до 1 года/up to a year 1–5 лет/1–5 years 6–10 лет/6–10 years 11 лет и выше/11 years and above	2,9 11,5 17,3 68,3

курения у обследованных больных шизофренией варьируется от 39,6% у женщин до 71,4% у мужчин ($\chi^2 = 10,68$; $p = 0,001$). При этом 43,3% больных шизофренией никогда не курили. Возраст не влияет на курительное поведение исследуемой группы.

Анализ влияния образования на курение табака больными шизофренией не обнаружил такой зависимости. Пациенты, не имеющие школьного образования (100%) или имеющие неполное (66,7%) или общее (76,5%) среднее образование, статистически чаще курят в отличие от получивших высшее образование (табл. 2). Выявлена широкая вариация показателя распространения табакокурения среди больных шизофренией в зависимости от занятости. Он наиболее высок у неработающих (59,8%), большей частью инвалидов (70,5%). Доходы больных шизофренией и дли-

Таблица 2. Факторы predisposition и их влияние на пристрастие к употреблению табака (%; 95% ДИ) в сравнении с некурящими больными шизофренией**Table 2.** Pre-disposition factors and their effect on prevalence of tobacco use (%; 95% CI) compared to non-smoked patients with schizophrenia

Показатель/Indicator	Употребляют/Use (n = 59)	Не употребляют/Not to use (n = 45)
Пол/Gender мужчины/men женщины/women	71,4 (58,5–81,6) 39,6 (27,0–53,7)	28,6 (18,4–41,5) 60,4 (46,3–73,0)
$\chi^2 = 10,68; p = 0,001$		
Возраст (годы)/Age (years) 18–24 25–34 35–44 45–55 старше 56 / over 56	75,0 (30,1–95,4) 60,0 (40,7–76,6) 50,0 (33,2–66,9) 57,1 (39,1–73,5) 58,8 (36,0–78,4)	25,0 (4,6–69,9) 40,0 (23,4–59,3) 50,0 (33,2–66,9) 42,9 (26,5–60,9) 41,2 (21,6–64,0)
$\chi^2 = 1,71; p = 0,78$		
Трудоспособный возраст/Working age Нетрудоспособный возраст/Retirement age	56,3 (45,9–66,3) 58,8 (36,0–78,4)	43,7 (33,7–54,2) 41,2 (21,6–64,0)
$\chi^2 = 0,04; p = 0,848$		
Образование/Education нет школьного образования/no school education неполное среднее/incomplete secondary общее среднее/secondary general среднее специальное/secondary special незаконченное высшее/incomplete higher высшее/higher	100 66,7 (43,8–83,7) 76,5 (52,7–90,4) 51,6 (39,6–63,4) 0 0	0 33,3 (16,3–56,3) 23,5 (9,6–47,3) 48,4 (36,6–60,4) 100 100
Занятость/Employment работающие (рабочие)/working (workers) неработающий, в т.ч./unemployed, incl. безработный/unemployed инвалид/disabled	33,3 (13,8–60,9) 59,8 (49,6–69,2) 0 70,5 (59,6–79,5)	66,7 (39,1–86,2) 40,2 (30,8–50,4) 100 29,5 (20,5–4,4)
$\chi^2 = 27,07; p = 0,000$		
Группа инвалидности/Disability group 2 3 нет/no	55,4 (43,3–66,8) 60,0 (35,8–80,2) 58,3 (38,8–75,5)	44,6 (33,2–56,7) 40,0 (19,8–64,3) 41,7 (24,5–61,2)
$\chi^2 = 0,14; p = 0,933$		
Доход/Income на уровне или ниже прожиточного минимума (11 091 руб.)/at or below the subsistence level (RUB 11,091) от 11 092 руб. до средней зарплаты по региону (38 708 руб.)/from 11,092 rubles to the average salary in the region (RUB 38,708)	56,8 (45,9–67) 56,5 (36,8–74,4)	43,2 (33,0–54,1) 43,5 (25,6–63,2)
$\chi^2 = 0,00; p = 0,981$		
Длительность заболеваемости шизофренией/The duration of the incidence of schizophrenia до года/up to a year 1–5 лет/1–5 years 6–10 лет/years old 11 лет и выше/11 years and above	66,7 (20,8–93,9) 66,7 (39,1–86,2) 55,6 (33,7–75,4) 54,9 (43,4–66,0)	33,3 (6,2–79,2) 33,3 (13,8–60,9) 44,4 (24,6–66,3) 45,1 (34,1–56,6)
$\chi^2 = 0,71; p = 0,871$		

тельность заболевания не оказывают статистически значимого влияния на курительное поведение. Эти данные подтверждают данные других исследований [16, 17], по результатам которых среди больных с коморбидной патологией преобладают люди со средним и средним специальным образованием (81,1%), работающие (85,1%), имеющие группу инвалидности по психическому заболеванию (75,2%), не состоящие в браке (71%). Больные с «двойным диагнозом» реже получают высшее или среднее образование, чаще являются ин-

валидами 2-й группы и чаще совершают общественно опасные действия.

Наиболее уязвимым к вредному воздействию никотина является подростковый возраст. Вследствие физиологических особенностей подросткового организма химическая зависимость у них формируется вдвое быстрее (за 1,5–2 года), чем у взрослых (3–5 лет), а социальная дезадаптация наступает значительно раньше [18]. Большинство участников настоящего исследования (86,9%) впервые закурили

Таблица 3. Практика курительного поведения больных шизофренией (курящих или ранее куривших), %, 95% ДИ
Table 3. The practice of smoking behavior in patients with schizophrenia (smokers or previously smokers), %, 95% CI

Социально-демографические переменные/Socio-demographic variables	Доля от курящих или ранее куривших/ Percentage of smokers or previous smokers
Дебют потребления табачных изделий (n = 84)/Debut of consumption of tobacco products (n = 84)	
6 лет (дошкольный возраст)/6 years old (preschool age)	1,2 (0,2–6,4)
7–13 лет (школьный возраст)/7–13 years old (school age)	14,3 (8,4–23,3)
14–17 лет (пубертатный возраст)/14–17 years old (puberty)	71,4 (61,0–80,0)
18–20 год (юношеский период)/18–20 years (adolescence)	13,1 (7,5–22,0)
Сумма, затрачиваемая на табачные изделия (в мес.) (n = 59)/Amount spent on tobacco products (in months) (n = 59)	
до 1000 руб./up to 1000 rubles	1,7 (0,3–9,0)
1000–3000 руб./1000–3000 rubles	79,7 (67,7–88,0)
3100–6000 тыс. руб./3100–6000 rubles	18,6 (10,7–30,4)
Сумма, затрачиваемая на лекарства (в мес.) курящими больными (n = 59)/The amount spent on medicines (in months) by in-patients-smokers (n = 59)	
до 1000 руб./up to 1000 rubles	15,2 (8,2–26,5)
1000–3000 руб./1000–3000 thousand rubles	67,8 (55,1–78,3)
не тратят (нет средств на покупку лекарств или льготные лекарства)/do not spend (no funds to buy medicines or preferential medicines)	17,0 (9,5–28,5)
Сумма, затрачиваемая на лекарства (в мес.) не курящими (n = 45)/The amount spent on medicines (in months) by non-smokers (n = 45)	
до 1000 руб./up to 1000 rubles	46,7 (32,9–60,9)
1000–3000 руб./1000–3000 rubles	51,1 (37,0–65,0)
не тратят (нет средств на покупку лекарств или льготные лекарства)/do not spend (no funds to buy medicines or preferential medicines)	2,2 (0,4–11,6)
$\chi^2 = 15,14; p = 0,000$	
Сумма, затрачиваемая на лекарства (в мес.). Всего (n = 104)/Amount spent on medications (in months). Total (n = 104)	
до 1000 руб./up to 1000 rubles	28,8 (21,0–38,2)
1000–3000 руб./1000–3000 rubles	60,6 (51,0–69,4)
не тратят (нет средств на покупку лекарств или льготные лекарства)/do not spend (no funds to buy medicines or preferential medicines)	10,6 (6,0–18,0)

в возрасте 14–17 лет (71,4%), 7–13 лет (14,3%) и даже в 6 лет (1,2%) (табл. 3).

Среднее количество сигарет, выкуриваемых в течение дня, составило 21,9 штуки, а затраты на покупку табачных изделий — 2350 руб. ежемесячно, тогда как на лекарственные средства курящие тратят 1295,76 руб., некурящие — 826,67 руб., что значимо ($\chi^2 = 15,14; p = 0,000$) меньше, обе группы — 1052,32 руб.

Таблица 4. Индекс курильщика больных шизофренией, %, 95% ДИ

Table 4. Smoker index of schizophrenic patients, %, 95% CI

Показатель/Indicator	Значение переменных/ Variable value (n = 59)
До 10 — норма/Up to 10 — the norm	11,9 (5,9–22,5)
10–20 — риск развития ХОБЛ/The risk of developing COPD	18,6 (10,7–30,4)
20–30 — наблюдаются признаки обструктивных процессов в легких с риском перехода в онкологическое заболевание/The smoker has signs of obstructive processes in the lungs, with risk cancer transformation	30,5 (20,3–43,2)
Свыше 30 — признак роста раковых клеток в легких/Over 30 is a sign of cancer cell growth in the lungs	39,0 (27,6–51,7)

Весьма информативным показателем, отражающим характер курительного поведения, является оценка объема потребления сигарет в день. С учетом этого признака все опрошенные были разделены на три группы лиц, курящих:

- 1) менее 10 сигарет в день — 13,6%;
- 2) от 10 до 20 сигарет в день — 66,1%;
- 3) более 20 сигарет в день — 20,3%.

Для более точного представления о выраженности табачной зависимости, помимо количества выкуриваемых сигарет в день, мы изучили и такой паттерн курительного поведения, как выкуривание первой сигареты сразу после утреннего пробуждения. Выкуривающие первую сигарету в течение первого получаса после пробуждения (79,7%) выкуривают большее количество сигарет в целом (22 против 10).

Для определения риска развития ХОБЛ у таких пациентов мы рассчитали индекс курильщика по формуле: пачка/лет = число сигарет, выкуриваемых в день × количество лет курения/20 (количество сигарет в пачке). Средний показатель пачка/лет составил 28,9, что указывает на крайне высокий риск развития ХОБЛ у большинства (88,1%) пациентов этой группы (табл. 4).

При изучении степени никотиновой зависимости (табл. 5) оказалось, что более чем у половины (66,1%) курящих сформирована зависимость от никотина:

Таблица 5. Анализ степени никотиновой зависимости больных шизофренией, %, 95% ДИ ($n = 59$)
Table 5. Analysis of the degree of nicotine addiction in schizophrenic patients, %, 95% CI ($n = 59$)

Социально-демографические переменные/ Socio-demographic variables	Слабая зависимость/ Weak dependence	Средняя зависимость/ Moderate relationship	Высокая зависимость/ High dependence
Пол/Gender мужчины/men женщины/women	30,0 (18,1–45,4) 42,1 (23,1–63,7)	20,0 (10,5–34,8) 15,8 (5,5–37,6)	50,0 (35,2–64,8) 42,1 (23,1–63,7)
$\chi^2 = 0,85; p = 0,654$			
Возраст (годы)/Age (years)			
18–24	33,3 (6,2–79,2)	0	66,7 (20,8–93,9)
25–34	20,0 (7,1–45,2)	40,0 (19,8–64,3)	40,0 (19,8–64,3)
35–44	40,0 (19,8–64,3)	20,0 (7,1–45,2)	40,0 (19,8–64,3)
45–55	50,0 (28,0–72,0)	12,5 (3,5–36,0)	37,5 (18,5–61,4)
старше 56/over 56	20,0 (5,7–51,0)	0	80,0 (49,0–94,3)
Длительность шизофрении/The duration of schizophrenia до года/up to a year	0	50,0 (9,5–90,6)	50,0 (9,5–90,6)
1–5 лет/1–5 years	25,0 (7,2–59,1)	50,0 (21,5–78,5)	25,0 (7,2–59,1)
6–10 лет/years old	20,0 (5,7–51,0)	10,0 (1,8–40,4)	70,0 (39,7–89,2)
11 лет и выше/11 years and above	41,0 (27,1–56,6)	12,8 (5,6–26,7)	46,2 (31,6–61,4)
Всего/Total	33,9 (23,1–46,6)	18,6 (10,7–30,4)	47,5 (35,3–60,0)

Таблица 6. Мотивация курения больных шизофренией, %, 95% ДИ ($n = 59$)
Table 6. Motivation for smoking in schizophrenic patients, %, 95% CI ($n = 59$)

Мотив курения/The motive for smoking	Низкий уровень зависимости/ Low level of addiction	Средний уровень зависимости/ Average level of dependency	Высокий уровень зависимости/ High level of addiction	Сильная зависимость/ Strong dependence
Стимулирование активности/The stimulation of activity	13,6 (7,0–24,5)	6,8 (2,7–16,2)	42,4 (30,6–55,1)	37,2 (26,1–50,1)
Актуальность манипуляции с сигаретой/Relevance of manipulation with a cigarette	20,3 (12,0–32,3)	15,3 (8,2–26,5)	28,8 (18,8–41,4)	35,6 (24,6–48,3)
Раскрепощение, которое курящий получает от сигарет/The liberation that a smoker gets from cigarettes	3,4 (0,9–11,5)	0	37,2 (26,1–50,1)	59,4 (46,6–70,9)
Показатель внутреннего напряжения/The indicator of internal stress	18,6 (10,7–30,4)	0	25,5 (16,1–37,8)	55,9 (43,3–67,9)
Психологическая зависимость от сигареты/Psychological dependence on cigarettes	8,5 (3,7–18,4)	6,8 (2,7–16,2)	35,6 (24,6–48,3)	49,1 (36,8–61,6)
Зависимость на биохимическом уровне/Dependence on the biochemical level	28,8 (18,8–41,4)	13,6 (7,0–24,5)	37,2 (26,1–50,1)	20,3 (12,0–32,3)
$\chi^2 = 51,11; p = 0,000$				

сильная (47,5%) и средняя (18,6%), а у каждого третьего (33,9%) пока еще слабая.

Не выявлены гендерные различия в степени зависимости от никотина. Отмечены высокие показатели зависимости во всех возрастных группах. Возможно, зависимость формировалась в течение жизни у пациентов старших возрастных групп. В молодежной среде наблюдается быстрое распространение употребления более агрессивного табачного продукта (курительный табак, бездымный табак, электронные сигареты и т.д.), вызывающего более быстрое привыкание [19].

Выявлено раннее начало (15,2 года) и длительный стаж (27,6 года) курения больных шизофренией. Эти факторы способствуют развитию табачной зависимости [1, 20]. По нашим данным, половина (49%) курящих пыталась самостоятельно избавиться от этой зависимости, но не преуспела в этом, а каждый десятый (13,6% от курящих) даже не пытался этого сделать. Сотрудники медицинских учреждений информировали

практически всех (94,9%) курящих о вреде никотина для здоровья.

Для исследования мотивации курения мы использовали тест «Почему я курю» разработанный А. Леоновым (табл. 6).

Практически по всем показателям у больных шизофренией сформирована сильная и очень сильная психологическая зависимость от никотина. В качестве основного мотива курения указывается успокаивающий эффект никотина (96,6%).

Более чем у половины (65,5%) больных шизофренией сформировалась зависимость от ПАВ (табл. 7). Они употребляют табачную (28,9%) и алкогольную (8,7%) продукцию, оба вида аддикции сформированы у каждого третьего (27,9%) больного. Не употребляет алкоголь и табачную продукцию каждый третий (34,5%) больной шизофренией, при этом 21,2% ранее прекратили употребление алкоголя из-за ухудшения здоровья (табл. 9). По нашим данным, распространенность употребления алкоголя среди больных шизофренией

Таблица 7. Соотношение потребления алкогольной продукции и табачных изделий больными шизофренией, %, 95% ДИ ($n = 104$)
Table 7. The ratio of consumption of alcoholic beverages and tobacco products by patients with schizophrenia, %, 95% CI ($n = 104$)

Потребляют алкогольную и табачную продукцию/They consume alcohol and tobacco products	Потребляют табачную продукцию/Consumes tobacco products	Потребляют алкогольную продукцию/Consumes alcoholic beverages	Не потребляют ни алкогольную, ни табачную продукцию/They do not consume alcohol or tobacco products
279 (20,2–37,2)	28,9 (21,0–38,2)	8,7 (4,6–15,6)	34,5 (26,2–44,2)

Таблица 8. Факторы predisпозиции и их влияние на распространенность употребления алкоголя больными шизофренией, %, 95%ДИ
Table 8. Pre-disposition factors and their influence on the prevalence of alcohol use in patients with schizophrenia, %, 95% CI

Показатель/Indicator	Употребляют/Use ($n = 38$)	Не употребляют/No use ($n = 66$)
Пол/Gender мужчины/men женщины/women	46,4 (34,0–59,3) 25,0 (14,9–38,8)	53,4 (40,7–66,0) 75,0 (61,2–85,1)
$\chi^2 = 5,12; p = 0,02$		
Возраст (годы)/Age (years) 18–24 25–34 35–44 45–55 старше 56/over 56	50,0 (15,0–85,0) 28,0 (14,3–47,6) 36,7 (21,9–54,5) 37,9 (22,7–56,0) 43,8 (23,1–66,8)	50,0 (15,0–85,0) 72 (52,4–85,7) 63,3 (45,5–78,1) 62,1 (44,0–77,3) 56,2 (33,2–76,9)
$\chi^2 = 1,48; p = 0,829$		
Трудоспособный возраст/Working age Нетрудоспособный возраст/Retirement age	35,2 (26,1–45,6) 43,8 (23,1–66,8)	64,8 (54,4–73,9) 56,2 (33,2–76,9)
$\chi^2 = 0,42; p = 0,514$		
Образование/Education нет школьного образования/no school education неполное среднее/incomplete secondary среднее общее/secondary general среднее специальное/secondary special незаконченное высшее/incomplete higher высшее/higher	0 50,0 (29,0–71,0) 47,1 (26,2–69,0) 32,8 (22,6–45,0) 0 0	100 50,0 (29,0–71,0) 52,9 (31,0–73,8) 67,2 (55,0–77,4) 100 100
Занятость/Employment работающие (рабочие)/working (workers) неработающий, в т.ч./unemployed, incl. безработный/unemployed инвалид/disabled	25,0 (8,9–53,2) 38,0 (28,8–48,3) 0 44,9 (34,3–55,9)	75,0 (46,8–91,1) 62,0 (51,8–71,2) 100 55,1 (44,1–64,7)
(Рабочие, безработные, инвалиды)/(Workers, unemployed, disabled) $\chi^2 = 11,09; p = 0,003$ (Работающие, неработающие)/(Working, unemployed, incl.) $\chi^2 = 0,32; p = 0,572$		
Группа инвалидности/Disability group 2 3 нет/по	35,4 (24,9–47,5) 40,0 (19,8–64,3) 37,5 (21,2–57,3)	64,6 (52,5–75,1) 60,0 (35,8–80,2) 62,5 (42,7–78,8)
$\chi^2 = 0,12; p = 0,939$		
Доход/Income на уровне или ниже прожиточного минимума (11 091 руб.)/at or below the subsistence level (RUB 11,091) от 11 092 руб. до средней зарплаты по региону (38 708 руб.)/from 11,092 rubles to the average salary in the region (RUB 38,708)	39,5 (29,6–50,4) 26,1 (12,6–46,5)	60,5 (49,6–70,4) 73,9 (53,5–87,5)
$\chi^2 = 1,39; p = 0,238$		
Длительность заболеваемости шизофренией/The duration of the incidence of schizophrenia до года/up to a year 1–5 лет/1–5 years 6–10 лет/6–10 years old 11 лет и выше/11 years and above	33,3 (6,2–79,2) 33,3 (13,8–60,9) 50,0 (29,0–71,0) 33,8 (23,9–45,4)	66,7 (20,8–93,9) 66,7 (39,1–86,2) 50,0 (29,0–71,0) 66,2 (54,6–76,1)
$\chi^2 = 1,70; p = 0,636$		

Таблица 9. Практика потребления алкогольных напитков больных шизофренией (потребляющих или ранее потреблявших алкоголь), %, 95% ДИ**Table 9.** The practice of consuming alcoholic beverages in schizophrenic patients (consuming or previously consuming alcohol), %, 95% CI

Социально-демографические переменные/Socio-demographic variables	Значение переменных/ Variable value
Дебют потребления алкогольной продукции/Debut of alcohol consumption (<i>n</i> = 102) 7–13 лет (школьный возраст)/7–13 years old (school age) 14–17 лет (пубертатный возраст)/14–17 years old (puberty) 18–20 год (юношеский период)/18–20 years (adolescence) 21 и старше/21 and older	12,8 (7,6–20,6) 55,8 (46,2–65,1) 22,6 (15,5–31,6) 8,8 (4,7–15,9)
Прекращали ли вы употребление алкоголя по состоянию здоровья/Have you stopped drinking alcohol for health reasons (<i>n</i> = 104) да/yes нет/no	21,2 (14,4–30,0) 78,8 (70,0–85,63)
Неспособность выполнять повседневные дела из-за влияния/Inability to perform everyday tasks due to the influence of alcohol (<i>n</i> = 38) да/yes нет/no	63,2 (47,3–76,6) 36,8 (23,4–52,7)
Принятие спиртных напитков на следующий день после потребления/Drinking alcohol the next day after consumption (<i>n</i> = 38) да/yes нет/no	65,8 (49,9–78,8) 34,2 (21,2–50,1)
Наличие проблем в семье из-за употребления алкоголя кем-то еще/Having family problems due to someone else drinking alcohol (<i>n</i> = 104) да/yes нет/no	33,7 (25,3–43,2) 66,3 (56,8–74,7)
Сумма, затрачиваемая на алкогольную продукцию (в мес.)/The amount spent on alcoholic beverages (per month) (<i>n</i> = 38) до 1000 руб./up to 1000 rubles 1000–3000 руб./1000–3000 rubles 3100–6000 руб./3100–6000 rubles	34,2 (21,2–50,1) 60,5 (44,7–74,4) 5,3 (1,5–17,3)
Сумма, затрачиваемая на лекарства (в мес.) потребляющими алкоголь/The amount spent on medications (in months) by alcohol users (<i>n</i> = 38) до 1000 руб./up to 1000 rubles 1000–4000 руб./1000–4000 rubles не тратят (нет средств на покупку лекарств или льготные лекарства)/do not spend (no funds to buy medicines or preferential medicines)	31,6 (19,1–47,5) 47,4 (32,5–62,7) 21,0 (11,1–36,4)
Сумма, затрачиваемая на лекарства (в мес.) не потребляющими алкоголь/The amount spent on medicines (in months) by non-alcohol users (<i>n</i> = 66) до 1000 руб./up to 1000 rubles 1000–3000 руб./1000–3000 rubles не тратят (нет средств на покупку лекарств или льготные лекарства)/do not spend (no funds to buy medicines or preferential medicines)	25,8 (16,8–37,4) 69,6 (57,8–79,5) 4,6 (1,6–12,5)
$\chi^2 = 8,46; p = 0,014$	

является весьма высокой, составляя 36,5%. Не выявлено достоверной разницы коррелятов алкоголизации между мужчинами и женщинами (табл. 8). Распространенность употребления алкоголя во всех возрастных группах достаточно высока. Показатель варьирует от 50% в 18–24 года до 43,8% в старше 56 лет.

Не установлено статистически значимых различий в распространенности употребления спиртных напитков у больных шизофренией, имеющих разный трудовой статус (см. табл. 8). Вместе с тем минимальное значение показателя отмечено у работающих пациентов (25%) и максимальное — у инвалидов (44,9%) третьей группы (40%). Наблюдающиеся расхождения обусловлены тяжестью основного заболевания и отсутствием возможности трудоустройства данной категории граждан. Так, имея третью группу инвалидности (14,4%), работают только 13,3% из их числа. Распространенность

употребления алкоголя в группах с разным уровнем образования практически одинакова. Уровень доходов и длительность лечения у врача-психиатра не имеет статистически значимых различий (см. табл. 8).

Информативным показателем, отражающим сформировавшуюся у больных шизофренией потребность в алкоголе, является частота употребления спиртных напитков. С учетом этого признака и на основании классификации, предложенной Э.Е. Бехтелем [21], все исследуемые нами были объединены в четыре группы, употребляющие алкоголь:

- 1) эпизодически (1 раз в месяц) — 26,3%;
- 2) умеренно (2–4 раза в месяц) — 0%;
- 3) систематически (1–2 раза в неделю) — 31,6%;
- 4) привычно (3–6 раз в неделю) — 42,1%.

По нашим данным, интенсивность употребления алкоголя больными шизофренией весьма высока.

Таблица 10. Оценка риска потребления алкоголя больными шизофренией, %, 95% ДИ ($n = 104$)
Table 10. Assessment of the risk of alcohol consumption in patients with schizophrenia, %, 95% CI ($n = 104$)

Социально-демографические переменные/ Socio-demographic variables	Низкий уровень риска/Low risk	Угрожающее здоровью потребление/ Health-threatening consumption	Злоупотребление/ Abuse	Зависимость/ Dependence
Пол/Gender мужчины/men женщины/women	73,2 (60,4–83,0) 93,7 (83,2–97,9)	0 4,2 (1,2–14,0)	5,4 (1,8–14,6) 2,1 (0,4–10,9)	21,4 (12,7–33,8) 0
Возраст (годы)/Age (years)				
18–24	75,0 (30,1–95,4)	0	0	25,0 (4,6–69,9)
25–34	80,0 (60,9–91,1)	0	4,0 (0,7–19,5)	16,0 (6,4–34,7)
35–44	79,9 (62,7–90,5)	6,7 (1,9–21,3)	6,7 (1,9–21,3)	6,7 (1,9–21,3)
45–55	89,6 (73,6–96,4)	0	3,5 (0,6–17,2)	6,9 (1,9–22,0)
Старше 56/over 56	81,2 (57,0–93,4)	0	0	18,8 (6,6–43,0)
Длительность заболеваемости шизофренией/ The duration of the incidence of schizophrenia				
до года/up to a year	100	0	0	0
1–5 лет/1–5 years	83,3 (55,2–95,3)	0	0	16,7 (4,7–44,8)
6–10 лет/years old	77,8 (54,8–91,0)	5,6 (1,0–25,8)	0	16,6 (5,8–39,2)
11 лет и выше/11 years and above	3,1 (72,7–90,1)	1,4 (0,3–7,6)	5,6 (2,2–13,6)	9,9 (4,9–19,0)
Всего	82,7 (74,3–88,8)	1,9 (0,5–6,7)	3,9 (1,5–9,5)	11,5 (6,7–19,1)

Большинство из них (73,7%) употребляют алкоголь систематически (31,6%) и даже привычно (42,1%). На следующий день после распития более половины (63,2%) не способны выполнять свои повседневные дела, наблюдаются признаки интоксикации, и для нормальной жизнедеятельности им (65,8%) требуется повторный прием спиртных напитков.

Учитывая то, что оба эти диагноза чаще устанавливаются в молодом возрасте [5, 22], оказывая влияние на функции, лежащие в основе гибкого, целенаправленного поведения (планирование, внимание, смену установок, торможение конкурирующих моделей поведения, оперативную память), они формируют враждебный, атрибутивный стиль мышления, тесно связанный с бредом, враждебностью и неспособностью распознавать эмоции [5]. Все это усиливает агрессивные тенденции таких пациентов, увеличивая риск совершения ими насильственных преступлений более чем в 2 раза, которые отличаются большой разрушительной силой, внезапностью, жестокостью [23], извращениями полового влечения [24]. По нашим данным, большинство (68,6%) больных шизофренией впервые попробовали спиртные напитки очень рано: в 14–17 лет (55,8%) и 7–13 лет (12,8%) (см. табл. 9). С.Н. Дубинин [25] приводит примеры еще более раннего приобщения к спиртным напиткам. Так, «в детских садах пробовали пиво 23–34% девочек и 32–43% мальчиков, вино 13–26% и 21–27%, а водку 7–13% и 11–16% соответственно. Уже в этом возрасте вино понравилось 13% девочек и 16% мальчиков».

Затраты на покупку алкогольной продукции составляют 1482,9 руб. ежемесячно, тогда как на лекарственные средства употребляющие тратят 922,37 руб., не употребляющие 933,33 руб., обе группы — 927,85 руб.

При оценке риска потребления алкоголя больными шизофренией выявлен низкий уровень зависимости, что, скорее всего, обусловлено включением в опрос

лиц, не употребляющих в течение последнего года алкогольные напитки. При этом 21,2% (см. табл. 9) перестали употреблять по состоянию здоровья, и не исключают возможность вновь вернуться к пагубной привычке. 17,3% имеют риск возникновения нарушения физического здоровья (табл. 10).

Дополнительно был задан открытый вопрос о мотивах потребления табачной и алкогольной продукции. Результаты распределили в три группы (табл. 11). Ведущее место среди мотивов потребления ПАВ занимает потребность больных шизофренией в изменении своего состояния. Так, большинство (86,5% и 92,1% соответственно) употребляют ПАВ с целью изменения эмоционального состояния. Каждый третий (35,6%) курит, а каждый второй (57,9%) употребляет алкогольные напитки для устранения тревоги, дискомфорта. Еще столько же (35,6%) курят и вдвое меньше (23,7%) потребляют алкоголь для получения удовольствия. С помощью употребления ПАВ (15,3% курения табака и 10,5% потребление алкоголя) пытаются вызвать состояние возбуждения, повысить самооценку, тонус.

Значительно меньше (с помощью табака 11,8% и этанола 2,6%) пытаются произвести впечатление на окружающих, и оставшиеся 1,7% курят и 5,3% потребляют алкогольную продукцию с целью «заглушить голоса» и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования подтверждают низкое социальное, образовательное, профессиональное функционирование больных шизофренией. В совокупности с социально-экономическими трудностями, подверженностью к девиантному поведению [26–27] риск развития злоупотребления ПАВ увеличивается. Основным мотивом потребления никотина и этанола является уменьшение симптомов психического рас-

Таблица 11. Мотивы потребления алкоголя и курения табака больными шизофренией, %, 95% ДИ
Table 11. Motives of alcohol consumption and tobacco smoking in schizophrenic patients, %, 95% CI

Тип мотивации/Type of motivation	Курение/Smoking (n = 59)	Алкоголь/Alcohol (n = 38)
Социально-психологический/Socio-psychological псевдокультуральный/pseudo-cultural	11,8 (5,9–22,5)	2,6 (0,5–13,5)
Потребность в изменении состояния/The need for a state change атарактический/ataractic гедонистический/hedonistic активации поведения/the activation behavior	35,6 (24,6–48,3)	57,9 (42,2–72,2)
	35,6 (24,6–48,3)	23,7 (13,0–39,2)
	15,3 (8,2–26,5)	10,5 (4,2–24,1)
Психотический/Psychotic	1,7 (0,3–9,0)	5,3 (1,5–17,3)
$\chi^2 = 7,38; p = 0,117$		

стройства и/или уменьшения побочных эффектов лекарственных средств. С помощью ПАВ они пытаются смягчить чувство тревоги, эмоциональных расстройств и неприятных переживаний. Табачные изделия и этанол становятся единственно доступным и основным инструментом, но в тоже время деструктивным копингом для больных шизофренией.

Несмотря на полученные в научных исследованиях результаты высокой частоты зависимости от ПАВ у больных шизофренией, наибольшую актуальность сохраняет проблема разработки способов предупреждения данного негативного явления. Медицинским работникам, работающим в сотрудничестве со специалистами смежных профессий — психологами, педагогами, социологами и представителями основных религиозных конфессий, принадлежит ведущая роль в разработке данной научной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Миронов ВА. Исследование распространенности курения в Петропавловске-Камчатском. *Вестник Камчатского государственного технического университета*. 2015;32:53–57. DOI: 10.17217/2079-0333-2015-32-53-57
Mironov VA. Study of smoking prevalence in Petropavlovsk-Kamchatsky. *Vestnik Kamchatskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta*. 2015;32:53–57. DOI: 10.17217/2079-0333-2015-32-53-57 (In Russ.).
2. Дюбкова ТП. Влияние табачного дыма на репродуктивное здоровье женщин. *София*. 2017;1:33–42.
Djubkova TP. Impact Of Tobacco Smoke On Women's Reproductive Health. *Sofija*. 2017;1:33–42. (In Russ.).
3. Махов МА. Коморбидность алкогольной и никотиновой зависимости. *Наркология*. 2014;(6):91–101.
Mahov MA. Comorbidity of alcohol and nicotine dependency. *Narcology*. 2014;(6):91–101. (In Russ.).
4. Гамбарян МГ, Драпкина ОМ. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):45–62. DOI: 10.17116/profmed20182105145
Gambarjan MG, Drapkina OM. Prevalence of prevalence of tobacco consumption in Russia: dynamics
5. Хмара НВ, Цитко АН, Коваленко ДА. Шизофрения и употребление алкоголя. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;3(49):110–113. eLIBRARY ID: 26717239
Hmara NV, Citko AN, Kovalenko DA. Schizophrenia and alcohol abuse. *Problems of health and ecology* 2016;3(49):110–113. eLIBRARY ID: 26717239 (In Russ.).
6. Nurco DN, Kinlock TW, Hanlon TE. Crime and Drugs. *Encyclopedia of Drugs, Alcohol, and Addictive Behavior*. 2001;1:364–371.
7. Голенков АВ, Козлов ВА, Сапожников СП, Трофимова ИИ, Михайлов ИВ. Клинико-психологическое исследование табачной зависимости у больных алкоголизмом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;4(2):40–45. DOI: 10.17116/jnevro20151154240-45
Golenkov AV, Kozlov VA, Sapozhnikov SP, Trofimova IN, Mihajlov IV. A clinical and psychological study of tobacco dependence in patients with alcoholism. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;4(2):40–45. DOI: 10.17116/jnevro20151154240-45 (In Russ.).
8. Shashi K Agarwal Smoking in Institutionalized Schizophrenic Patients. *Medical Science*. 2017;21(84):91–95.
9. Сперанская ОИ, Качаева МА, Трущелёв СА. Никотиновая зависимость у больных шизофренией: клинико-патогенетический аспект и влияние на лечение. *Российский психиатрический журнал*. 2018;4:40–47. DOI: 10.24411/1560-957X-2018-1%25x
Speranskaja OI, Kachaeva MA, Trushhel'jov SA. Nicotine dependence in patients with schizophrenia: the clinical and pathogenetic aspects and influence on treatment. *Russian journal of psychiatry*. 2018;4:40–47. DOI: 10.24411/1560-957X-2018-1%25x (In Russ.).
10. Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol. Psychiatry*. 1997;42:1–5. DOI: 10.1016/S0006-3223(96)00302-2
11. Кучер ОЕ, Егоров АЮ, Черникова НА. Ранняя социальная изоляция увеличивает предпочтение алкоголя в эксперименте. *Журнал неврологии и психиа-*

- трии имени С.С. Корсакова. 2016;116(4):52–57. DOI: 10.17116/jnevro20161164152–57
- Kucher OE, Egorov AJu, Chernikova NA. Early social isolation increases alcohol preference in experiment. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(4):52–57. DOI: 10.17116/jnevro20161164152–57 (In Russ.).
12. Карташова ЭВ, Самойлова ДД. Проблемы коморбидности аддиктивного поведения при подростковой шизофрении. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017;7(6):1175–1179. eLIBRARY ID: 29981432
Kartashova JeV, Samojlova DD. Problems of comorbidity of addictive behavior in adolescent schizophrenia. *Bjulleten' medicinskih Internet-konferencij*. 2017;7(6):1175–1179. eLIBRARY ID:29981432 (In Russ.).
 13. Булейко АА, Никонова НВ. Ассоциация типа воспитания с риском коморбидности шизофрении и алкогольной зависимости. Материалы региональной научной конференции «Психиатрия — медицина и искусство». Ростов-на-Дону. 2019;19–22. eLIBRARY ID:41408473
Bulejko AA, Nikonova NV. Association of parenting type with risk of comorbidity schizophrenia and alcohol dependence. *Materialy regional'noj nauchnoj konferencii «Psixiatrija — medicina i iskusstvo»*. Rostov-na-Donu. 2019;19–22. eLIBRARY ID: 41408473 (In Russ.).
 14. Овсянников МВ. Основные типы аддиктивных расстройств у больных шизофренией. *Известия ВУЗ Северо-Кавказский регион*. 2006;(4):78–79.
Ovsyannikov MV. Osnovnye tipy addiktivnyh rasstrojstv u bolnyh shizofreniej. *Izvestiya vuz Severo-Kavkazskij region*. 2006;(4):78–79. (In Russ.).
 15. Olsen VV. The somatic marker theory in the context of addiction: contributions to understanding development and maintenance. *Psychology research and behavior management*. 2015;8:187. DOI: 10.2147/PRBM.S68695
 16. Гофман АГ. Шизофрения, сочетающаяся с алкоголизмом (клиническая картина и лечение). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008;10(3):23–27. eLIBRARY ID: 11631547
Gofman AG. Schizophrenia combined with alcoholism (clinical picture and treatment). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2008;10(3):23–27. eLIBRARY ID: 11631547 (In Russ.).
 17. Добровольская АЕ, Софронов АГ, Пашковский ВЭ, Тявокина ЕЮ, Прокопович ГА. Анализ поступлений больных шизофренией, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками в соматический стационар. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь — 2013». 2013:58–59. eLIBRARY ID: 26479004
Dobovol'skaja AE, Sofronov AG, Pashkovskij VJe, Tjavokina EJu, Prokopovich GA. Analysis of receipts of patients with schizophrenia who abuse alcohol and drugs to the somatic hospital. *Sbornik tezisov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Skoraja medicinskaja pomoshh' — 2013»*. 2013:58–59. eLIBRARY ID: 26479004 (In Russ.).
 18. Волкова ЕВ. Особенности патологического влечения у больных алкоголизмом с возбудимыми чертами личности в преморбиде (клиника, терапия). *Наркология*. 2007;5:43–49. eLIBRARY ID: 9523241
Volkova EV. Special features of pathological drive in alcoholic patients with excitable traits in premorbidae. *Narcology*. 2007;5:43–49. eLIBRARY ID: 9523241 (In Russ.).
 19. Сахарова ГМ, Антонов НС, Донитова ВВ. Глобальное обследование об употреблении табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет. *Медицина*. 2016;4:1–12. eLIBRARY ID:28287418
Saharova GM, Antonov NS, Donitova VV. Global youth tobacco survey (ages 13–15). *Medicine*. 2016;4:1–12. eLIBRARY ID:28287418 (In Russ.).
 20. Махов МА, Надеждин АВ. Клинические особенности табачной зависимости у больных алкоголизмом. *Наркология*. 2016;1:39–50. eLIBRARY ID:25482231
Mahov MA, Nadezhdin AV. Clinical features of tobacco dependence in patients with alcoholism. *Narcology*. 2016;1:39–50. eLIBRARY ID: 25482231 (In Russ.).
 21. Бехтель ЭЕ. Донозологические формы злоупотребления алкоголем. М. Медицина, 1986:271.
Behtel' JeE. Prenosological forms of alcohol abuse. M. Medicina, 1986:271. (In Russ.).
 22. Wilcox CE. Neural circuitry of impaired emotion regulation in substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2016;173(4):344–361. DOI: 10.1176/appi.аджп.2015.15060710
 23. Илюк РД, Громыко ДИ, Берно-Беллекур ИВ, Крупицкий ЕМ, Киселев АС. Особенности агрессии и гнева при зависимостях от различных психоактивных веществ. Пособие для врачей. СПб. 2012.
Iljuk RD, Gromyko DI, Berno-Bellekur IV, Krupickij EM, Kiselev AS. Features of aggression and anger in dependence on various psychoactive substances. *Manual for doctors*. SPb. 2012. (In Russ.).
 24. Климова ИЮ, Овчинников АА. Клинико-динамические аспекты коморбидности шизофрении с синдромом зависимости от употребления каннабиоидов. *Медицина и образование в Сибири*. 2015;6:1–27. eLIBRARY ID:25940235
Klimova IJu, Ovchinnikov AA. Clinical and dynamic aspects of comorbidity of schizophrenia at patients with cannabinoid abuse syndrome. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*. 2015;6:1–27. eLIBRARY ID:25940235 (In Russ.).
 25. Дубинин СН. Алкоголизм как одна из форм девиантного поведения несовершеннолетних подростков и меры борьбы с алкоголизацией несовершеннолетних подростков. *Вестник ЧГПУ*. 2011;6:51–67. eLIBRARY ID: 16543945
Dubinin SN. Alcoholism as one of the forms of deviant behavior of minors and measures of fighting with

alcoholization among adolescent. *Vestnik ChGPU*. 2011;6:51–67. eLIBRARY ID:16543945 (In Russ.).

26. Светличная ТГ, Воронов ВА, Смирнова ЕА. Клинические и социальные характеристики психически больных, находящихся на стационарном и амбулаторном принудительном лечении. *Проблемы городского здравоохранения*. СПб. 2019;24:174–180. eLIBRARY ID: 42595439

Svetlichnaja TG, Voronov VA, Smirnova EA. Clinical and social characteristics of mentally ill people in inpatient and outpatient compulsory treatment. *Problemy gorodskogo zdravooхранenija*. SPb. 2019;24:174–180. eLIBRARY ID: 42595439 (In Russ.).

27. Светличная ТГ, Воронов ВА, Смирнова ЕА. Клинико–социальный статус психически больных, находящихся на активном диспансерном наблюдении. Сборник научных трудов по материалам IX Международной научной конференции. *LJournal*. 2019:12–17. DOI: 10.18411/scienceconf-05-2019-14 Svetlichnaja TG, Voronov VA, Smirnova EA. Clinical and social status of mentally ill patients under active dispensary supervision. Collection of scientific papers on materials IX International Scientific Conference. 31.05.2019. Part 2. *LJournal*. 2019:12–17. DOI: 10.18411/scienceconf-05-2019-14 (In Russ.).

Сведения об авторах

Светличная Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6563-9604>

E-mail: statiana64@yandex.ru

Воронов Виталий Андреевич, главный врач, БУЗ ВО «Вологодский областной психоневрологический диспансер №1», Череповец, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7177-739X>

E-mail: vorona1985@mail.ru

Смирнова Елена Алексеевна, кандидат социологических наук, БУЗ ВО «Вологодский областной психоневрологический диспансер №1», Череповец, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-9383-0649>

E-mail: smirnova56@yandex.ru

Information about the authors

Tatyana G. Svetlichnaya, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6563-9604>

E-mail: statiana64@yandex.ru

Vitaliy A. Voronov, Head Physician, Vologda Regional Psychoneurological Dispensary №1, Cherepovets, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7177-739X>

E-mail: vorona1985@mail.ru

Elena A. Smirnova, PhD, Cand. of Sci. (Sociolog.), Vologda Regional Psychoneurological Dispensary №1, Cherepovets, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-9383-0649>

E-mail: smirnova56@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Смирнова Елена Алексеевна/Elena A. Smirnova

E-mail: smirnova56@yandex.ru

Дата поступления 16.06.2020
Received 16.06.2020

Дата рецензии 10.08.2020
Revised 10.08.2020

Дата принятия 03.09.2020
Accepted for publication 03.09.2020

Нейропсихологический профиль эндогенных депрессий со сверхценными образованиями

Попов М.М., Коляго О.О.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: особенности когнитивного функционирования больных депрессий со сверхценными образованиями наименее исследованы нейропсихологическим методом и ранее не подвергались научному анализу. Изучение когнитивных процессов у пациентов с такими расстройствами поможет определить прогностические критерии этих состояний и способствовать разработке оптимальных рекомендаций по персонализированной терапии. **Цель исследования:** определить особенности когнитивного функционирования и его динамики при эндогенной депрессии со сверхценными образованиями.

Пациенты и методы: с использованием клинико-психометрического, нейропсихологического, патопсихологического методов обследовано 45 больных, среди них 26 мужчин (средний возраст $28,7 \pm 7,3$) и 19 женщин (средний возраст $34 \pm 8,6$) с манифестным или повторным депрессивным состоянием в рамках аффективного заболевания (F31-34 по МКБ-10) с феноменом сверхценных образований в структуре депрессии. Контрольная группа была представлена сходной по числу, сопоставимой по полу и возрасту группой больных (45 больных) с депрессивным состоянием в рамках аффективной фазы (F31-34 по МКБ-10), но без сверхценных образований. **Результаты:** установленные отличия структуры нейрокогнитивного дефицита при эндогенной депрессии со сверхценными образованиями характеризуются дисфункцией передних отделов преимущественно левого полушария и связанным с ней регуляторным дефицитом. **Выводы:** выявленные отличия имеют значение для прогноза и разработки дифференцированных терапевтических программ для лечения депрессий.

Ключевые слова: эндогенная депрессия; сверхценные образования; нейропсихологический профиль.

Для цитирования: Попов М.М., Коляго О.О. Нейропсихологический профиль эндогенных депрессий со сверхценными образованиями. *Психиатрия*. 2020;18(4):63–71. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-63-71>

Конфликт интересов отсутствует

Neuropsychological Profile of Endogenous Depressions with Overvalued Ideas

Popov M.M., Kolyago O.O.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

Objective: the article presents the results of a study of the neuropsychological profile of cognitive functions in patients with endogenous depression, in the structure of which overvalued formations are revealed. The study of cognitive processes in patients with such disorders will help determine prognostic criteria and contribute to the development of optimal recommendations for personalized therapy of these conditions. **The aim of the study** was to determine the characteristics of cognitive functioning and its dynamics in patients with endogenous depression with overvalued formations. **Patients and methods:** using clinical-psychometric, neuropsychological, pathopsychological methods, 45 patients were examined. 26 men (average age 28.7 ± 7.3) and 19 women (average age 34 ± 8.6) had a manifest or repeated depressive state within the framework of an affective disease (F31-34 according to ICD-10) with the phenomenon of overvalued formations. The control group was represented by a similar in number, comparable in terms of sex and age group of patients (45 patients) with a depressive state that forms within the affective phase (F31-34 according to ICD-10), without overvalued formations. **Results:** in the course of the work, differences were found in the structure of the neurocognitive deficit of endogenous depression with overvalued formations from that of depressions without the phenomenon of overvalued formations. As a result of neuropsychological screening of patients in the group of endogenous depressions with overvalued formations, data were obtained on dysfunction of the anterior sections of the predominantly left hemisphere and related regulatory deficiency. **Conclusions:** patients with endogenous depressions occurring with a predominance of overvalued formations in the clinical, a neurocognitive deficiency of the regulatory domain is characteristic, which is different from that in depressions without the phenomenon of overvalued formations.

Keywords: endogenous depression; overvalued ideas; neuropsychological profile.

For citation: Popov M.M., Kolyago O.O. Neuropsychological Profile of Endogenous Depressions with Overvalued Ideas. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):63–71. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-63-71>

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В научной литературе существует немало работ с описанием когнитивной дисфункции при эндогенных депрессиях [1–6]. Нейропсихологический профиль при депрессиях неоднороден и варьируется в зависимости от ряда факторов: тяжести депрессивных симптомов [2], психопатологической структуры депрессии [3], клинических особенностей течения заболевания [4], сопутствующих расстройств [5]. Некоторые авторы подчеркивают, что снижение когнитивных функций у пациентов с депрессией значительно улучшается в стадии ремиссии [6]. В рамках этой проблемы представляют интерес особенности когнитивного функционирования депрессий со сверхценными образованиями [7–12].

Многолетняя история изучения сверхценных идей при депрессии демонстрирует противоположные взгляды исследователей на нейропсихологические и патопсихологические особенности этих состояний [13–16]. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о том, что трудность исследования эндогенных депрессий со сверхценными образованиями в их структуре создает большое количество как фундаментальных, так и практических вопросов [14, 15]. В рамках нейропсихологии и патопсихологии на сегодняшний день не представлены исследования, направленные на установление нейропсихологического профиля депрессий со сверхценными образованиями [16–18]. Имеющиеся немногочисленные исследования касаются освещения вопросов психопатологической дифференциации сверхценных расстройств при широком спектре психической патологии — от аффективных и процессуальных заболеваний до органических заболеваний головного мозга [19, 20].

В связи с отсутствием единства взглядов в понимании соотношения депрессии, сверхценных образований и возможных особенностей ряда когнитивных функций проведение нейрокогнитивных исследований с привлечением методологии нейропсихологического анализа представляется перспективным [21]. Обоснованным является и методологический подход, ориентированный на исследование когнитивной сферы в динамике, что может углубить представление о взаимосвязи депрессии и сверхценных образований, а также установить значимые отличия этих состояний от депрессии без сверхценных идей. Исходя из данных литературы, вполне правомерно сформулировать следующую гипотезу: нейрокогнитивный дефицит у больных эндогенными депрессиями со сверхценными образованиями отличается по своей структуре от такового при депрессиях без сверхценных образований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности когнитивного функционирования и его динамики при эндогенной депрессии со сверхценными образованиями и определить направ-

ленность программ нейропсихологической коррекции в комплексной медицинской реабилитации больных депрессией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было выполнено в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний (руководитель отдела академик РАН А.С. Тиганов) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор проф. Т.П. Ключник) в период с 2014 по 2018 г.

Критерии включения: диагноз аффективного заболевания (F31-34 по МКБ-10); первичное или повторное эндогенное депрессивное расстройство; возраст до 65 лет на момент обследования.

Критерии невключения: диагноз шизофрении или органического психического заболевания; возраст 65 лет и старше; наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации.

Сравнительный дизайн исследования предполагал сопоставление двух групп больных. Основную группу составили 45 больных с манифестным или повторным депрессивным состоянием с феноменом сверхценных образований в структуре депрессии. Среди них оказалось 26 мужчин (средний возраст $28,7 \pm 7,3$) и 19 женщин (средний возраст $34 \pm 8,6$). В группу сравнения (или контрольную группу) вошли 45 больных с депрессивным состоянием, формирующимся в рамках аффективной фазы (F31-34 по МКБ-10), но без сверхценных образований в структуре депрессии. Обе группы депрессивных больных сопоставимы по численности, полу и возрасту больных. Основное отличие состоит в наличии или отсутствии сверхценных образований в психопатологической структуре депрессии.

В работе использованы психометрический, нейропсихологический и патопсихологический методы обследования. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. Для определения меры сходства/различия между двумя наборами данных (независимыми выборками) применялся непараметрический тест U-критерия Манна-Уитни, для определения мер взаимосвязи между переменными использовались парные корреляции и непараметрический T-критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Открытое наблюдательное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» и соответствовало принципам Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 2004 г.

Проспективный характер исследования предусматривал обследование больных при поступлении в клинику и на этапе становления ремиссии после купирования депрессивной симптоматики. Такой дизайн исследования позволил изучить особенности профиля и динамики нейрокогнитивных нарушений.

Нейропсихологические методы обследования включали 27 тестов, направленных на оценку таких высших психических функций, как память, внимание, выполнение целенаправленных действий (праксис), интеллектуальные процессы (мышление). Анализировались количество верных ответов и количество ошибок разного типа. Для исследования регуляторных функций использовались нейропсихологические и психометрические методики, адаптированные для русской выборки тесты из нейропсихологической батареи Delis (Kaplan Executive Function System, D-KEFS). В модификации теста Струпа (Color-Word Interference Test D-KEFS) оценивались такие параметры, как «Время»; «Ошибки с самокоррекцией»; «Ошибки без самокоррекции». Тест вербальной беглости (Verbal Fluency Test D-KEFS) оценивал такие показатели, как «Количество» представленных элементов, «Ошибки» или количество не соответствующих инструкции элементов. В тесте визуальной беглости (Design Fluency Test, D-KEFS) оценивались такие параметры, как «Количество» представленных элементов, «Ошибки» или число не соответствующих инструкции элементов. Модифицированный из классической нейропсихологической батареи тест «Решение арифметических задач» позволял определить выраженность нарушения процесса решения задачи в баллах. Исследование мышления, наглядно-мыслительной деятельности осуществлялось как классическими патопсихологическими, так и психометрическими пробами: исключение предметов, сравнение понятий, понимание пословиц (D-KEFS), описание серийной сюжетной картинке с оценкой «количества» представленных конкретных и конкретно-ситуативных признаков [23]. Помимо вышперечисленных были использованы и другие тесты, в частности пробы на динамический праксис с оценкой выраженности нарушения в баллах, оценка в баллах способности копирования сложной фигуры, повторение прямых и обратных рядов элементов по количеству строк, доступных к повторению [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с дизайном и задачами исследования проводилось сравнение психометрической оценки депрессии и нейропсихологической оценки когнитивных функций у больных двух групп. В основную группу были включены больные депрессивным расстройством со сверхценными образованиями в психическом состоянии при поступлении в клинику. Группу сравнения составили больные депрессией без сверхценных образований.

Сравнимые группы были сопоставимы по степени тяжести депрессии при поступлении (средний балл по шкале Гамильтона-17 составил 24,5), что соответствует умеренной или тяжелой степени выраженности депрессии. Повторная оценка выраженности симптомов депрессии по шкале Гамильтона-17 производилась на этапе становления ремиссии после купирования де-

прессивной симптоматики. Средний суммарный балл по шкале Гамильтона к этому времени составлял 11,5, что соответствует легкой степени депрессии [22].

Депрессии со сверхценными образованиями (основная группа) составили 7,7% случаев от общего числа пациентов, госпитализированных в период исследования в многопрофильное клинично-диагностическое отделение с депрессивным состоянием в рамках фазноаффективных заболеваний (F31-F34 по МКБ-10). В основной группе депрессии простой структуры встречались в 35,6% случаев, а депрессии с чертами атипичности, с дисгармонией аффективной триады, увеличением удельного веса невротического и психопатоподобного симптома наблюдались в подавляющем большинстве случаев (64,4%). Тематика сверхценных образований отличалась многообразием и была представлена сверхценными идеями виновности (31,1%), идеями ипохондрического (22,2%) и дисморфофобического содержания (17,8%), самоуничтожения (13,3%), ревности (11,1%), сексуальной неполноценности (4,5%). Структура собственно сверхценных образований не претерпевала значительных изменений на протяжении аффективного заболевания. Все сверхценные расстройства, возникавшие в структуре депрессивных состояний, отличались между собой только глубиной, которая всегда находилась в прямой взаимосвязи с тяжестью депрессий в целом. В большинстве случаев (95,5%) сверхценные образования гармонично редуцировались при угасании аффективных нарушений. Однако у 2 пациентов (4,5%) этой группы, несмотря на редукцию депрессивной симптоматики, феномен сверхценных образований оставался актуальным, лишь незначительно снижая свою интенсивность. В основной группе депрессии были представлены тревожно-меланхолическими (33,3% наблюдений), сенесто-ипохондрическими (22,2% случаев), тревожными (20%), апатоадинамическими (15,6% случаев), анестетическими (8,9% случаев) депрессиями. Манифестное депрессивное состояние имело, как правило, затяжной характер течения.

В группе сравнения в большинстве наблюдений (86,7%) была характерна простая структура депрессии, при которой расстройства ограничивались аффективным уровнем. В остальных случаях (13,3%) депрессия характеризовалась структурным полиморфизмом, уровень представленных расстройств не ограничивался аффективными, наблюдались явления других психопатологических регистров. У больных этой группы чаще встречались тревожные (31,1%) и меланхолические депрессии (22,2%); в отдельных наблюдениях тревожные депрессии сочетались с меланхолическими (17,8%). Также имели место апатоадинамические (13,3%), дисфорические (11,1%) и анестетические (4,5%) депрессии.

Выполнение нейропсихологических тестов оценивалось дважды — при поступлении и на этапе становления ремиссии. Такой дизайн исследования позволил изучить особенности профиля и динамики нейрокогнитивных нарушений.

Таблица 1. Результаты выполнения когнитивных тестов больными сравниваемых групп при поступлении в клинику
Table 1. The results of cognitive tests in depressive patients of compared groups at admission

Тип депрессии/Type of depression Тесты/Tests	Депрессии со сверхценными образованиями/ Depressions with overvalued ideas, n = 45	Депрессии без сверхценных образований/ Depressions with no overvalued ideas, n = 45	Асимптотическая значимость (двусторонняя)/Sig
Тест на вербальную беглость. Слова на букву «К»/Verbal fluency (letter K)	13,7	15,3	0,012
Тест на вербальную беглость. Слова на букву «П»/Verbal fluency (letter P)	11,4	13,5	0,000
Тест на вербальную беглость «Мужские имена»/Verbal fluency (male names)	13,3	16,1	0,007
Тест на вербальную беглость «Фрукты/мебель»/Verbal fluency (fruits/furniture)	10,5	12,5	0,000
Тест на визуальную беглость («Количество», серия 2)/Visual fluency (number, 2nd series)	8,7	9,4	0,001
Тест Струпа «Ошибки с самокоррекцией», серия 3/Stroop effect (self-correction- faults, 3rd series)	1,5	0,8	0,000
Тест Струпа «Ошибки с самокоррекцией», серия 4/Stroop effect (self-correction- faults, 4th series)	1,8	1,2	0,020
Тест «Прямые и обратные ряды» («Количество», серия 2)/"Straight and reverse rows" (number, 2nd series)	3	5	0,027

Примечание. Подсчеты выполнены по U-критерию Манна–Уитни; статистически значимые результаты ($p < 0,05$).

На первом этапе исследования сравнили результаты выполнения тестов, направленных на оценку когнитивного дефицита, при поступлении в клинику В результате общего сравнения выполнения всех методик пациентами основной и контрольной групп значимые различия были получены по 8 параметрам (табл. 1). Эти различия при депрессиях со сверхценными образованиями и при депрессиях без сверхценных образований отмечены при выполнении теста вербальной беглости («Количество слов»), теста визуальной беглости («Количество образов»), теста Струпа («Ошибки»), теста «Прямые и обратные ряды» («Количество правильных повторов»). Значимые различия не были обнаружены по таким параметрам, как тесты (все серии) вербальной и визуальной беглости («Ошибки»), цветовой тест Струпа («Время»), решение задач («Балл»). Таким образом, слабость когнитивных функций обнаруживалась в обеих сравниваемых группах при выполнении большого пула методик (см. табл. 1), однако можно отметить, что наиболее выраженные отличия касались результатов выполнения методик, ориентированных на исследование функций регуляции и контроля (поддержание концентрации внимания, удержание инструкции и т.д.).

На примере тестов на вербальную и визуальную беглость, которые предназначены для комплексной оценки вербальных и визуальных функций, способности к удержанию инструкций, а также оценки вербальной и визуальной памяти, можно заметить, что при депрессии со сверхценными образованиями пациенты значительно хуже справлялись с выполнением тестов, чем пациенты группы сравнения, то есть без сверхценных образований в структуре депрессии. При выполнении теста вербальной беглости это обнаруживалось

во всех сериях методики. Депрессивные пациенты из группы сравнения, то есть без сверхценных образований в структуре депрессии, лучше ориентировались в различных вербальных категориях и представляли большее количество слов. В то же время при оценке теста визуальной беглости различия между группами обнаружены только во 2-й серии теста, в которой пациенты основной группы, то есть с наличием сверхценных образований в структуре депрессии, в среднем представляют на 1 ± 2 узора меньше, чем депрессивные больные группы сравнения, то есть без сверхценных идей в структуре депрессии.

В тесте Струпа по параметру «Время» пациенты обеих групп при поступлении в клинику показывали одинаковые результаты, но по показателю «Ошибки с самокоррекцией» различия уже обнаруживались. Поскольку этот тест отражает способность к выделению основного фактора и игнорирование побочных факторов, то результат выполнения наиболее когнитивно нагруженных 3-й и 4-й серий демонстрирует у депрессивных пациентов основной группы, то есть с наличием сверхценных образований, более отчетливую слабость контроля деятельности. Помимо этого, у больных этой группы в тесте «Прямые и обратные ряды» можно отметить уменьшение объема рабочей памяти (в среднем 5 строк против 3).

При исследовании наглядно-мыслительной деятельности учитывались такие показатели, как демонстрация использования конкретных и конкретно-ситуативных суждений («Количество») при выполнении следующих проб: исключение предметов, сравнение понятий, понимание пословиц, описание серийной сюжетной картинки. Статистически значимые различия

Таблица 2. Результаты выполнения когнитивных тестов больными депрессией со сверхценными идеями в динамике
Table 2. The results of cognitive tests in depressive patients with overvalued ideas before treatment compared to remission

Тесты/Tests	Тип депрессии/Type of depression	Депрессии со сверхценными идеями/Depressions with overvalued ideas before treatment, n = 45	Ремиссия депрессии со сверхценными идеями/Remission of depression with overvalued ideas, n = 45	Асимптотическая значимость (двусторонняя)/Sig
Тест на вербальную беглость (слова на букву «К»)/Verbal fluency (letter K)		13,7	14,3	0,034
Тест на вербальную беглость («Мужские имена»)/Verbal fluency (male names)		13,3	15,1	0,008
Тест на вербальную беглость («Фрукты/мебель»)/Verbal fluency (fruits/furniture)		10,5	11	0,027
Тест «Решение арифметических задач» (средний балл 2 серий)/Test Solving arithmetic problems (mean score)		3,3	2,5	0,009
Тест Струпа («Время», серия 3)/Stroop effect (Time, 3rd series)		55,5	50,1	0,023
Тест Струпа («Время», серия 4)/Stroop effect (Time, 4th series)		66,4	63	0,027
тест Струпа («Ошибки с самокоррекцией», серия 4)/Stroop effect (self-correction-faults, 4th series)		1,8	1,1	0,021

Примечание. Здесь и в табл. 3 подсчеты выполнены по Т-критерию Вилкоксона; здесь и в табл. 3 включены только тесты со статистически значимым улучшением их выполнения ($p < 0,05$).

не обнаружили как по отдельно взятым методикам, так и в целом. Обе группы депрессивных больных демонстрировали среднюю выраженность использования конкретных суждений. Можно было только отметить несколько большую выраженность нарушения уровня обобщения у больных основной группы, то есть при наличии сверхценных образований в структуре депрессии. Отсутствие статически значимых результатов можно также объяснить несовершенством количественного исследования особенностей мышления.

На втором этапе исследования проводилось тестирование когнитивных функций больных на этапе становления медикаментозной ремиссии после купирования депрессивной симптоматики с последующим сопоставлением с исходными показателями при поступлении в клинику. В соответствии с задачами исследования сравнивали изменения в показателях тестов в двух изученных группах больных. Депрессии у больных основной группы характеризовались наличием сверхценных идей, в группе сравнения сверхценные образования в структуре депрессии не обнаруживались. Результаты динамических изменений показателей нейропсихологических тестов ко времени выхода из депрессии представлены отдельно для каждой из сравниваемых групп больных. В табл. 2 размещены результаты исходного и динамического обследования больных депрессивным расстройством со сверхценными образованиями в структуре депрессии. Клиническая динамика определялась не только значительным уменьшением выраженности депрессии, но и дезактуализацией, редукцией и ослаблением стойкости сверхценных идей. Что касается результатов выполнения когнитивных тестов, то статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) у больных основной группы по сравнению с исходным уровнем достигалось по 7 показателям.

Статистической значимости достигали различия в выполнении теста вербальной беглости («Количество»), решение арифметических задач («Баллы»), тест Струпа («Ошибки» и «Время»). Как видно из табл. 2, в представленных данных второе обследование свидетельствует о положительной динамике в состоянии когнитивных функций. В тесте вербальной беглости больные демонстрировали большее количество предъявляемых слов в 3 сериях. Улучшалась доступность решения арифметических задач. В тесте Струпа сокращалось время, затрачиваемое на карточку в пробах на переключение (серия 3 и 4), для серии 4 также сократилось количество ошибок с самокоррекцией. Вместе с тем исследование динамики наглядно-мыслительной деятельности не выявило значимых различий между срезами.

В группе сравнения, то есть у депрессивных больных без сверхценных образований в структуре депрессии, на терапии также наблюдалось улучшение психического состояния с уменьшением выраженности симптомов депрессии и формированием ремиссии. Проведение тестирования когнитивных функций на этапе становления ремиссии показало статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей 6 тестов в сравнении с исходными значениями оценок при поступлении больных в клинику (табл. 3). Среди них оказались тест визуальной беглости («Количество»), тест Струпа («Ошибки» и «Время»). Как и у больных основной группы, то есть с наличием сверхценных идей в структуре депрессии, вторая оценка на этапе становления ремиссии свидетельствовала о положительной динамике в состоянии когнитивных функций. В тесте вербальной беглости больные демонстрировали большее количество предъявляемых слов во всех 3 сериях. В тесте Струпа уменьшилось количество ошибок с самокор-

Таблица 3. Результаты выполнения когнитивных тестов больными депрессией без сверхценных идей в динамике
Table 3. Results of cognitive tests in depressive patients without overvalued ideas before treatment compared to remission

Тесты/Tests	Тип депрессии/Type of depression	Депрессии без сверхценных идей до лечения/Depressions with no overvalued ideas before treatment, n = 45	Состояние ремиссии депрессии без сверхценных идей/Remission of depression with no overvalued ideas, n = 45	Асимптотическая значимость (двусторонняя)/Sig
Тест на визуальную беглость («Количество», серия 1)/Visual fluency (number, 1st series)		8,2	9,5	0,009
Тест на визуальную беглость («Количество», серия 2)/Visual fluency (number, 2nd series)		9,4	10,6	0,001
Тест на визуальную беглость («Количество», серия 3)/Visual fluency (number, 3rd series)		7,4	8	0,000
Тест Струпа («Ошибки с самокоррекцией», серия 3)/Stroop effect (self-correction-faults, 3rd series)		0,8	0,5	0,027
Тест Струпа («Ошибки с самокоррекцией», серия 4)/Stroop effect (self-correction-faults, 4th series)		1,2	0,3	0,000
Тест Струпа («Время», серия 4)/Stroop effect (Time, 4th series)		63,4	55	0,005

рекция для 3-й и 4-й серий, но следует отметить, что в обеих сравниваемых группах ошибки в 1-й и 2-й сериях теста не были характерны во всех точках оценки. Сократилось время, затрачиваемое на карточку в самой когнитивно нагруженной пробе (серия 4). Исследование динамики наглядно-мыслительной деятельности не выявило значимых различий между срезами.

При сопоставлении оценок выполнения когнитивных тестов в сравниваемых группах больных, то есть при наличии или отсутствии сверхценных образований в структуре депрессии, можно отметить различия и в исходной точке, то есть до лечения, и в динамике на терапии при формировании ремиссии. Как уже было отмечено, исходно наиболее выраженные отличия касались результатов выполнения методик, ориентированных на исследование функций регуляции и контроля (поддержание концентрации внимания, удержание инструкции и т.д.). Больные депрессией со сверхценными образованиями значительно хуже выполняли соответствующие тесты. Эти различные тенденции сохранялись и в динамике, то есть на этапе становления ремиссии у больных сравниваемых групп. В обеих группах на первый план выступила динамика в домене регуляторного звена, причем различия между исходной оценкой этой сферы когниции до лечения и второй оценкой на этапе становления ремиссии были отчетливо выражены как у больных со сверхценными образованиями в структуре депрессии, так и без них.

Отличия касались выполнения отдельных тестов; в частности, у больных со сверхценными идеями в депрессии положительная динамика отмечена в 3 сериях теста на вербальную беглость. В то время как в группе сравнения, то есть при наступлении ремиссии после депрессии без сверхценных образований, положительная динамика наблюдалась при выполнении всех серий теста визуальной беглости. При этом следует отметить, что во втором срезе, при качественном анализе состо-

яния, сверхценные образования сохранялись, но были выражены уже менее устойчиво. Противоположные результаты достигались при выполнении теста Струпа. В основной группе (наличие сверхценных образований в структуре депрессии) улучшались показатели затраченного времени на выполнение тестов 3-й и 4-й серий, а также в уменьшении количества ошибок в 4-й серии. В группе сравнения, то есть у больных, переносивших депрессию без сверхценных образований, получены обратные результаты, в частности время выполнения теста сократилось только в 4-й серии, в то время как количество ошибок стало меньше и в 3-й, и в 4-й сериях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для больных эндогенными депрессиями, протекающими с доминированием в клинической картине сверхценных образований, характерен нейрокогнитивный дефицит, отличающийся по своей структуре от такового при депрессиях без сверхценных идей. Ядром этого нейрокогнитивного дефицита является нарушение регуляторного звена психических функций, то есть процессов программирования и контроля психической деятельности. С опорой на принятые в современной нейропсихологии положения [25] можно предположить, что выявленный нейрокогнитивный дефицит связан с функциональной дефицитарностью передних отделов преимущественно левой гемисферы.

Для когнитивного дефицита при депрессиях со сверхценными образованиями характерна слабость функций регуляции и контроля деятельности. Наиболее отчетливо это находит отражение в результатах тестов на вербальную беглость, в которых больные демонстрируют более скудную ориентацию во всех семантических категориях, но не слабость объема данных категорий, а также большее количество ошибок,

совершаемых в большинстве тестов. Следует отметить, что нарушения регуляторного звена у больных депрессией со сверхценными образованиями более выражены, нежели у больных, переносивших депрессию без сверхценных образований. Об этом свидетельствуют как более низкие результаты выполнения когнитивных тестов при поступлении, так и худшая динамика восстановления когнитивных функций на этапе ремиссии.

Исходя из полученных данных, можно выдвинуть гипотезу о том, что нейрокогнитивный дефицит, регистрируемый в звене произвольной регуляции, является одним из патогенетических механизмов развития эндогенных депрессий со сверхценными образованиями. В пользу этой гипотезы свидетельствуют и данные клинико-психопатологического анализа, согласно которым основными характеристиками феномена сверхценных образований являются их ригидность, интрузивность, неподконтрольность, то есть признаки дефицитарности регуляторного характера, а нарушение вербальных функций выступает как вторичное нарушение по отношению к регуляторной слабости.

Разработанный и апробированный в настоящем исследовании методический комплекс обладает гибкими психометрическими требованиями для изучения нейрокогнитивного дефицита при эндогенных депрессиях в исследовательских целях. Его дальнейшая разработка для внедрения в практику дифференциальной диагностики — задача будущих исследований. Тем не менее полученные данные о дисфункции передних отделов преимущественно левого полушария и связанного с ней регуляторного дефицита могут служить основой для разработки программ нейропсихологической коррекции в контексте комплексной медицинской реабилитации больных с изученными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, Alsuwaidan M, Baskaran A. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and Anxiety*. 2013;30(6):15–27. DOI: 10.1002/da.22063
- McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*. 2009;119(1):1–8. DOI: 10.1016/j.jad.2009.04.022
- Lin K, Xu G, Lu W, Ouyang H, Dang Y, Lorenzo-Seva U, Guo Y, So K-F, Bessonov D, Akiskal KK, Akiskal HS, Lee TMC. Neuropsychological performance in melancholic, atypical and undifferentiated major depression during depressed and remitted states: a prospective longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*. 2014;168:184–191. DOI: 10.1016/j.jad.2014.06.032
- Herrmann LL, Goodwin GM, Ebmeier KP. The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological Medicine*. 2007;37(12):1693–702. DOI: 10.1017/S0033291707001134
- Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology*. 2012;98(1):99–143. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.05.009
- Bilikiewicz A, Matkowska-Białko D. Cognitive impairment and depression. *Stroke*. 2004;6(1):21–37. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.011
- Overholser JC. From puddles to potholes: the role of overvalued beliefs in emotional problems. *Journal of Contemporary Psychotherapy*. 2017;47:1–10. DOI: 10.1007/s10879-017-9364-9
- Пятницкий НЮ. Феноменология бреда и сверхценных идей в психопатологии Th. Meynert и С. Wernicke. *Независимый психиатрический журнал*. 2008;4:27–35. Pjatnickij NJu. Fenomenologija bredda i sverhcennyh idej v psihopatologii Th. Meynert i S. Wernicke. *Independent psychiatric journal*. 2008;4:27–35. (In Russ.).
- McKay D, McKiernan K. Information processing and cognitive behavior therapy for obsessive-compulsive disorder: Comorbidity of delusions, overvalued ideas, and schizophrenia. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2005;12(4):390–394. DOI: 10.1016/s1077-7229(05)80066-5
- Малиночка СА. Увлечения при шизофрении: вопросы нормы и патологии. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2007;12(9):483. Malinochka SA. Uvlecheniyaprishizofrenii: voprosynormyIpatologii. *Online scientific and educational bulletin «Health and education millennium»*. 2007;12(9):483. (In Russ.).
- Тиганов АС. Психиатрия: Руководство для врачей. В двух томах. 2012;1:34–35. Под ред. А.С. Тиганова. М. Медицина, 1999;784. Tiganov AS. Psihiatriya: Rukovodstvo dlya vrachej. V dvuh tomah. 2012;1:34–35. Pod red. A.S. Tiganova. M. Medicina, 1999;784. (In Russ.).
- Mountjoy RL, Farhall JF, Rossell SL. A phenomenological investigation of overvalued ideas and delusions in clinical and subclinical anorexia nervosa. *Psychiatry Research*. 2014;220(1–2):507–512. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.07.073
- Илюшина ЕА, Ткаченко АА. Психопатологическая структура сверхценных состояний. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2015;2:51–58. <https://psychiatr.ru/magazine/obozr/66/864> Ilyushina EA, Tkachenko AA. Psychopathological structure of overvalued states. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2015;2:51–58. (In Russ.).
- Вертоградова ОП, Целищев ОВ. Депрессивные идеи в структуре рекуррентной и биполярной непсихотической депрессии и их терапевтическая

- динамика. *Российский психиатрический журнал*. 2011;3:31–37.
- Vertogradova OP, Tselishchev OV. Depressivnye idei v strukture rekurrentnoi i bipolyarnoi nepsikhoticheskoi depressii i ikh terapevticheskaya dinamika. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. 2011;3:31–37. (In Russ.).
15. Крылова ЕС, Бебуришвили АА. Основные типы депрессий с доминированием сверхценных расстройств при пубертатной декомпенсации психопатии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009;29(6):27–32.
Krylova ES, Beburishvili AA. Main types of depression with the prevalence of overvalued ideas within the pubertal decompensation of personality disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;29(6):27–32. (In Russ.).
 16. McKenna PJ. Disorders with overvalued ideas. *The British Journal of Psychiatry*. 1984;145(6):579–585.
 17. Mullen R, Linscott RA. Comparison of Delusions and Overvalued Ideas. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2010;198(1):35–38. DOI: 10.1097/nmd.0b013e3181c818b2
 18. Santin JM, Galvez FM. Overvalued ideas: psychopathologic issues. *Actas Espanolas de Psiquiatria*. 2011;39(1):70–74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21274824>
 19. Ткаченко АА, Морозова МВ, Савина ОФ, Кузнецов ИВ, Илюшина ЕА. Клинико-психологические механизмы синдромаобразования при бреде и сверхценных построениях. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116(1):23–28. DOI: 10.17116/jnevro20161161123-28
Tkachenko AA, Morozova MV, Savina OF, Kuznetsov IV, Ilyushina EA. Clinical and psychological mechanisms involved in the formation of syndromes of delusional and overvalued constructions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(1):23–28. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20161161123-28
 20. Коляго ОО. Клинико-психопатологическая структура синдрома сверхценных образований, формирующегося в рамках эндогенной депрессии. *Психиатрия*. 2016;02(70):15–20.
Kolyago O.O. Clinical and psychopathological features of the syndrome of overvalued ideas within the framework of endogenous depression. *Psychiatry*. 2016;02(70):15–20. (In Russ.).
 21. Каледа ВГ, Плужников ИВ, Олейчик ИВ, Крылова ЕС, Омельченко МА, Сергеева ОЕ. Нейропсихологический подход к изучению когнитивного дефицита при психических расстройствах юношеского возраста. *Психиатрия*. 2013;03(59):16–24.
Kaleda VG, Pluzhnikov IV, Oleichic IV, Krulova ES, Omelchenko MA, Sergeeva OE. Neuropsychological approach in investigation cognitive deficit in juvenile mental disorders. *Psychiatry*. 2013;03(59):16–24. (In Russ.).
 22. Hamilton MA. Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960;23:56–62.
 23. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Holdnack J. Reliability and validity of the Delis–Kaplan Executive Function System: An update. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2004;10(02). DOI: 10.1017/s1355617704102191
 24. Плужников ИВ. Синдромный подход в изучении нейрокогнитивного дефицита при психической патологии. *Вестник Московского университета*. 2012;2:75–83.
Pluzhnikov IV. Sindromnyj podhod v izuchenii nejrokognitivnogo deficita pri psichicheskoj patologii. *Vestnik Moskovskogo universiteta*. 2012;2:75–83. (In Russ.).
 25. Munro BA, Weyandt LL, Hall LE, Oster DR, Kuhar BG. Physiological substrates of executive functioning: a systematic review of the literature. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2018;10:1–20. DOI: 10.1007/s12402-017-0226-9

Сведения об авторах

Попов Михаил Михайлович, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5047-5835>

E-mail: mpopov_psy@mail.ru

Коляго Олег Олегович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7595-1239>

E-mail: olegkolyago@yandex.ru

Information about the authors

Mikhail M. Popov, Junior Researcher, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5047-5835>

E-mail: mpopov_psy@mail.ru

Oleg O. Kolyago, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7595-1239>

E-mail: olegkolyago@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Попов Михаил Михайлович/Mikhail M. Popov

E-mail: mpopov_psy@mail.ru

Дата поступления 24.01.2020 Received 24.01.2020	Дата рецензии 03.07.2020 Revised 03.07.2020	Дата принятия 03.09.2020 Accepted for publication 03.09.2020
--	--	---

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-72-80>

УДК 616.9; 616.893; 577.18

Особенности внутрибольничных инфекций в специализированных психиатрических стационарах

Митрофанова Н.Н., Анцыферова Д.В.

Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: проблема внутрибольничных инфекций во всем мире и в России имеет огромное значение, в том числе для психиатрических служб. **Цель исследования:** рассмотреть ситуацию с внутрибольничными инфекциями за 2016–2018 гг. на примере одного психиатрического стационара. **Материал и методы:** по данным литературы, представлены наиболее частые внутрибольничные инфекции в психиатрических больницах. Рассмотрена связь этих заболеваний с особыми условиями пребывания психически больных в условиях стационаров. Проведен анализ статистических карт и архивных историй болезни пациентов, переносивших внутрибольничные инфекции в период лечения в психиатрических стационарных отделениях ГБУЗ «ОПБ им. К.Р. Евграфова», г. Пенза (медицинская организация на 1000 коек). **Результаты:** изучена динамика этиологической структуры внутрибольничных инфекций и динамика антибиотикорезистентности при проведении терапии за указанные годы в стационаре психиатрического профиля. **Вывод:** профилактика и адекватная терапия внутрибольничных инфекций с учетом чувствительности к антибиотикам направлены на предотвращение ухудшения течения основного психического заболевания и улучшение эпидемиологической обстановки в лечебном учреждении.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекции; психиатрические стационары; психически больные; антибиотики.

Для цитирования: Митрофанова Н.Н., Анцыферова Д.В. Особенности внутрибольничных инфекций в специализированных психиатрических стационарах. *Психиатрия*. 2020;18(4):72–80. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-72-80>

Конфликт интересов отсутствует

Features of Intra-Hospital Infections in Specialized Psychiatric Hospitals

Mitrofanova N.N., Antsyferova D.V.

Penza State University, Penza, Russia

RESEARCH

Summary

Rationale: The problem of intra-hospital infections around the world (including in Russia) has played a huge role in recent decades. **The aim of the work:** consider the issue of nosocomial infections using an example of a psychiatric hospital and show the significance of this problem. **Material and methods:** review and analysis of the current state of the problem; analysis of the situation of nosocomial infections for 2016–2018 in psychiatric inpatient departments of GBUZ "OPB im. K.R. Evgrafova", Penza (for 1000 beds). **Results:** the main problems of intra-hospital infections in the world and Russia are considered; Analysis of the etiological structure of intra-hospital infections in hospitals of various profiles; Features of intra-hospital infection are considered and analysed; Etiological structure and antibiotic resistance in Penza psychiatric hospitals have been studied. **Conclusion:** WBI laminating on the main disease, weighs the clinical course of the disease, makes diagnosis and treatment difficult, impairs the prognosis and outcome of the disease, which retains its importance and determines the directions of solving this problem.

Keywords: intra-hospital infections; psychiatric hospitals; mentally ill; antibiotics.

For citation: Mitrofanova N.N., Antsyferova D.V. Features of Intra-Hospital Infections in Specialized Psychiatric Hospitals. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):72–80. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-72-80>

There is no conflict of interest

Проблема внутрибольничных инфекций (ВБИ) приобрела огромное значение для всех стран мира в последние десятилетия. Увеличение числа лечебных учреждений, создание более совершенных видов медицинского (терапевтического и диагностического) оборудования, применение новых видов препаратов с иммунодепрессивными свойствами, подавление иммунитета по разным причинам — эти и многие другие

факторы усиливают угрозу распространения инфекций среди пациентов и персонала лечебных учреждений [1].

В 1979 г. Европейское бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложило полное определение термина «внутрибольничная инфекция»: «внутрибольничная инфекция (нозокомиальная, больничная) — любое клинически распознаваемое инфек-

ционное заболевание, которое поражает больного в результате его поступления в больницу или обращения в нее за лечебной помощью, или инфекционное заболевание сотрудника больницы вследствие его работы в данном учреждении, вне зависимости от проявления симптомов заболевания во время или после пребывания в больнице» [2].

Частота регистрации внутрибольничных инфекций в разных странах имеет отличия. В России это 1–1,5% (40–60 тыс. в год, а действительности 2–2,5 млн), США — 2,5–5% (2 млн в год), в Германии — 2,0–3,5%, в Великобритании — 5–6%, в Китае — 6–8%, в Таиланде — 12–14% [3]. По данным ВОЗ, ежегодно от внутрибольничных инфекций погибает 44 000–98 000 пациентов в США, более 5000 в Великобритании. Средний экономический ущерб от ВБИ составляет 4,5–5 млрд рублей. Из-за длительности течения ВБИ продолжительность пребывания пациентов в стационаре сильно увеличивается, что ведет за собой социальные и экономические проблемы.

Первым в России перспективным изучением распространённости, факторов риска, клинического значения нозокомиальных инфекций в многопрофильных стационарах было исследование ЭРГИНИ. Согласно данному исследованию, распространённость нозокомиальных инфекций во взрослых и детских стационарах России была примерно одинаковой и составила в среднем 7,61%. Похожие данные о распространённости нозокомиальных инфекций (7,1%) получены в пилотном европейском исследовании, проведенном центром по контролю заболеваний (ECDC) в 66 стационарах из 23 стран [4].

Выделяют следующие основные причины развития внутрибольничных инфекций.

1. Формирование «госпитальных штаммов» микроорганизмов, имеющих высокую вирулентность и большую лекарственную устойчивость.
2. Проведение «антимикробной терапии», не соответствующей нормам, отсутствие контроля за циркулирующей штаммов с лекарственной устойчивостью.
3. Повышенный уровень носительства некоторой патогенной микрофлоры среди медицинского персонала.
4. Нарушения правил размещения больных в стационарах и поликлиниках.
5. Нарушения правил асептики и антисептики в стационарах и поликлиниках [2].

Все инфекции, появляющиеся в больнице, по месту заражения следует разделять на внутриутробные, внутрибольничные, заносы в стационар. По типу инфицирования ВБИ различают экзогенные, эндогенные, истинные госпитальные инфекции. Существует клиническая классификация ВБИ в зависимости от степени распространённости процесса и путей, факторов передачи [1, 5].

Этиологическая структура ВБИ меняется в зависимости от профиля больницы и контингента больных.

В этиологическую структуру ВБИ помимо бактерий включаются грибки и вирусы. Большинство участвующих в этиологии ВБИ возбудителей являются условно патогенными микроорганизмами (УПМ) [2]. Будучи внеклеточными паразитами, возбудители ВБИ в процессе своего роста прикрепляются к различным плотным поверхностям, образуя биопленки, производя полимерный матрикс. Бактерии в составе биопленки более устойчивы к антибактериальным препаратам и факторам иммунной защиты. Разрушить биопленки достаточно трудно [6].

При изучении структуры и этиологии ВБИ в ОРИТ у 10 тыс. пациентов замечено: 44,8% имеют различные инфекции, при этом частота ассоциированных инфекций составила 20,6%. Более часто в ОРИТ регистрировались пневмония (46,9%), инфекции нижних дыхательных путей (17,8%), мочевыводящих путей (17,6%) и ангиогенные инфекции (12%). В этиологии инфекций доминировали грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (34,4%), *Staphylococcus aureus* (30,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (28,7%), коагулазонегативные стафилококки (19,1%) и грибы (17,1%) [7].

E. coli, *St. epidermidis*, *St. aureus* являются самыми частыми возбудителями ВБИ в различных отделениях ЛПУ [8]. Существуют три основных компонента, влияющих на возникновение любого инфекционного заболевания (в том числе ВБИ): наличие возбудителя, восприимчивого субъекта и определенных условий внешней среды.

Источником инфекции при ВБИ являются пациенты (распространение стафилококковых инфекций, гепатитов В, С и D, сальмонеллез, шигеллез), посетители ЛПУ (распространение стафилококков, энтеробактерий либо болеющие ОРВИ), лица, привлекаемые к уходу за больными (распространение стрептококков, стафилококков, энтеро- и кампилобактерий, возбудителей венерических болезней, ротавирусов, цитомегаловирусов и прочих герпес-вирусов).

Поскольку установить клинически этиологический диагноз заболевания невозможно, важное значение приобретают методы лабораторной микробиологической диагностики. Среди всех направлений лабораторной диагностики ВБИ следует выделить самые часто используемые и эффективные методы: микробиологический, серологический, биологический, алергологический [2]. В микробиологическое обеспечение инфекционного контроля в ЛПУ входит мониторинг чувствительности к антимикробным препаратам — антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам. Для разработки рациональной антибиотикотерапии был изучен спектр чувствительности выделенных микроорганизмов к химиопрепаратам (табл. 1).

Чаще всего для лечения гнойно-воспалительных осложнений в медицинских лечебно-профилактических учреждениях (МЛПУ) применяют следующие антибиотики — амикацин, цефтриаксон и цефотаксим. Наиболее эффективными из изученных антибакте-

Таблица 1. Чувствительность возбудителей ВБИ к некоторым антибиотикам (%)
Table 1. The sensitivity of the pathogens of nosocomial infection to some antibiotics (%)

Название антибиотика/ Name antibiotics	Частота применения антибиотиков, спектр чувствительности к ним/ The frequency of use of antibiotics, spectrum sensitivity to them			
	От общего числа случаев/Of the total number of cases	Чувствительные (S)/ Sensitive (S)	Резидентные (R)/ Resident (R)	Умеренно-чувствительные/ Moderately sensitive
Ципрофлоксацин	24,3	85,3	8,0	6,7
Гентамицин	27,5	71,8	28,2	0,0
Ампициллин	18,1	60,8	19,6	19,6
Амикацин	57,6	79,2	15,2	5,6
Линкомицин	19,7	63,9	18,0	8,1
Офлоксацин	14,9	91,3	6,5	2,2
Цефазолин	13,6	83,3	16,7	0,0
Цефоперазон	33,6	87,3	11,7	1,0
Цефтриаксон	50,2	83,2	12,9	3,9
Цефотаксим	40,8	89,7	9,5	0,8
Оксациллин	26,9	78,3	21,9	0,0

риальных препаратов оказались офлоксацин, цефотаксим, цефоперазон и ципрофлоксацин. Именно эти антибиотики целесообразно использовать для эмпирической терапии внутрибольничных раневых инфекций. К гентамицину, оксациллину и ампициллину резистентны соответственно 28,2, 21,9 и 19,6% выделенных культур [9].

Лечение ВБИ является сложной задачей. Проведение антимикробной терапии зависит от этиологии инфекции, устранение которой включает в себя антибактериальные, антигрибковые, противовирусные, антипротозойные средства. Назначать данные препараты больным необходимо с учетом результатов определения антибиотикограммы выделенных от больного возбудителей (учитывая широкое распространение среди УПМ множественной лекарственной устойчивости к антибиотикам). Так как результаты антибиотикограммы приходят в стационар не всегда вовремя, начинать антибиотикотерапию пациента врачу приходится эмпирически. При невозможности направленной антибиотикотерапии проводится лечение препаратами широкого спектра действия [2].

Лечение инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, в стационарах решается за счет разработок и внедрения стремительных и адекватных мер по сдерживанию антибиотикорезистентности. Комплекс необходимых для стационаров мероприятий по рационализации использования антимикробных препаратов (АМП), сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю нозокомиальных инфекций за рубежом обозначается как «управление антибиотикотерапией» (Antibiotic Stewardship), а в России как «стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ). Правильно подобранная антибактериальная терапия предполагает эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекционного процесса данной локализации в достаточной дозе,

учитывая риски инфицирования полирезистентными возбудителями [10].

Весь комплекс действий по профилактике ВБИ предусматривает ряд целенаправленных санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий [11].

Этиологическая структура возбудителей имеет отличия в стационарах различного профиля (хирургических, акушерско-гинекологических, урологических и др.). В этом отношении особенно отличаются психиатрические стационары. Пациенты, получающие лечение в психиатрических больницах и отделениях соматопсихиатрического профиля, подвергаются большому риску развития инфекционно-воспалительных заболеваний, ВБИ в частности. Источниками ВБИ в стационарах психиатрического профиля являются больные, реже — медицинский персонал.

Механизмы, пути и факторы передачи ВБИ в психиатрических больницах различны. В переполненных отделениях психиатрических больниц (ПБ) чаще всего встречается воздушно-капельный механизм передачи инфекции, чему в том числе способствует перевод пациентов из палаты в палату в зависимости от изменения их психического статуса. Наиболее частым механизмом передачи ВБИ в ПБ является фекально-оральный вследствие ухудшения гигиенических навыков у психически больных, обусловленного психическим заболеванием и деформацией личности.

Основными путями передачи инфекции в ПБ являются руки пациентов и зараженные предметы больничного обихода и ухода за пациентами: постельные принадлежности, кровати, поверхности различных объектов (краны, раковины, ручки дверей, выключатели, и др.). Вследствие нарушений в работе пищеблоков и буфетов ПБ могут возникнуть вспышки кишечных инфекций.

Исходя из изложенного, можно сказать, что в больницах психиатрического профиля важное значение имеют вопросы организации и проведения мероприятий по предупреждению и распространению инфекционных заболеваний в палатах лечебных отделений. Однако специфика заболеваний пациентов данного профиля значительно затрудняет проведение комплекса мероприятий по профилактике и ограничению распространения ВБИ. Медицинский персонал должен быть чрезвычайно насторожен в отношении инфекционной патологии у больных, находящихся на лечении в ПБ. При подозрении на инфекционное заболевание больной немедленно переводится в изолятор или инфекционный стационар с организацией необходимых противоэпидемических и дезинфекционных мероприятий [12].

В психиатрических стационарах возбудителями нозокомиальных инфекций часто становятся патогенные микроорганизмы, преобладающими из которых являются возбудители острых кишечных инфекций (ОКИ), они составляют до 70% ВБИ. Выявлен высокий удельный вес продуцентов бета-лактамаз. В психиатрические стационары возбудители ОКИ могут попадать путем заноса инфекции с больными с последующим внутрибольничным их распространением. В этом случае в обязательном порядке должно проводиться бактериологическое исследование в психиатрических стационарах при дисфункциях кишечника и при лихорадке неясного генеза [13].

Основная особенность заболеваемости ОКИ в таких стационарах заключается в лидирующем положении шигеллезов, которые составляют 60% и более заболеваемости, что способствует формированию нозокомиальных очагов и распространению инфекции. Заболеваемость шигеллезами в психиатрическом стационаре представлена двумя основными видами возбудителей — шигеллами Флекснера, шигеллами Зонне. Число заносов шигеллеза Флекснера, как правило, значительно превышает количество заносов шигеллеза Зонне. Данный факт говорит о большей циркуляции шигелл Флекснера в популяции населения в последние десятилетия. Нужно отметить, что заболеваемость шигеллезами в психиатрических стационарах выше, чем в других ЛПУ, по количеству заносов этой инфекции. Все это напрямую связано с несвоевременным осуществлением комплекса противоэпидемических мероприятий персоналом, нарушениями санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов.

Проанализировав многолетнюю заболеваемость шигеллезами в ПБ, можно сделать вывод о том, что данная инфекция распространяется в основном контактно-бытовым путем. Основными причинами являются низкий санитарно-гигиенический уровень в отделениях и специфическое поведение больных, ведущее за собой нарушение или полную утрату гигиенических навыков. Перегрузка отделений ПБ, замкнутость палатных отделений, скученность пациентов и длительный контакт между ними и персоналом во время продолжи-

тельного стационарного лечения также ведут за собой возникновение внутрибольничных заражений шигеллами среди контактировавших с больными в очагах инфекции. Множество наблюдений показало, что в ряде случаев происходит позднее выявление источников инфекции (больных и бактерионосителей). Нозокомиальные очаги шигеллезом формируются как в мужских, так и в женских отделениях ПБ. Контингентом высокого риска заболеваний нозокомиальными шигеллезами в ПБ являются возбужденные больные.

Важную роль в профилактике шигеллезом и других инфекций в психиатрическом стационаре играют такие отделения, как приемно-карантинное отделение, изолятор, инфекционное отделение и обсерватор. Все эти функциональные подразделения являются барьерами на пути распространения инфекций в ПБ. В приемно-карантинном отделении ПБ осуществляется взятие анализов для микробиологических исследований на группу кишечных инфекций и дифтерию. Пациент находится в приемно-карантинном отделении до получения результатов обследования. По результатам оценки изоляционно-ограничительных мероприятий по профилактике шигеллезом в ПБ было установлено, что при соблюдении всех необходимых санитарно-противоэпидемических режимов исключается внутрибольничное заражение контактировавших лиц в этом отделении. Также правильная работа изолятора психиатрического стационара как минимум в 3 раза снижает количество заносов шигеллезом в другие отделения. Нужно отметить, что изолятор не может обеспечить в полном объеме лабораторную диагностику и квалифицированное лечение пациентов с инфекционными заболеваниями. Следуя из этого, возникает необходимость в переводе пациентов из изолятора в специализированное инфекционное отделение.

В связи с высоким риском заноса шигеллезной инфекции в психиатрический стационар и сезонными вспышками данного заболевания целесообразно использовать шигеллезный бактериофаг (пациентам и персоналу) в целях профилактики в течение всего периода сезонного подъема заболеваемости. По данным многолетних исследований, заболеваемость шигеллезами в психиатрических стационарах приходится на трехмесячный период с июля по сентябрь. При выявлении первого случая заболевания шигеллезом рекомендуется начинать прием бактериофага немедленно и продолжать его в течение семи дней [12].

Особое место занимает туберкулез легких, заболеваемость которым среди пациентов с психическими расстройствами в 2,5–8 раз выше, чем у психически здоровых лиц [14].

Большую опасность представляет распространение туберкулеза в комплексе с психическими заболеваниями, что связано с низким уровнем санитарно-гигиенической культуры психически больных. Главной причиной повышенной заболеваемости туберкулезом пациентов ПБ является сниженная иммунологическая активность организма в результате патологических из-

менений высшей нервной деятельности [12]. Риск возникновения туберкулеза возрастает при увеличении продолжительности психического заболевания и длительности непрерывного пребывания в стационаре. Длительность психического заболевания более 10 лет и непрерывное (без выписки) пребывание в психиатрической больнице более 3 лет увеличивают риск возникновения туберкулеза легких соответственно в 2,5 и 4 раза. В порядке убывания частоты туберкулез легких возникает у больных, страдающих непрерывнотекущей параноидной шизофренией, умственной отсталостью (умеренной и тяжелой), органическим поражением головного мозга, сосудистой деменцией. Частые обострения туберкулеза наблюдаются у больных с нестабильным состоянием психики, сопровождающимся гетероагрессивными тенденциями, депрессивным аффектом, галлюцинаторно-бредовой симптоматикой [15].

Для больных психиатрического профиля характерен скачкообразный рост заболеваемости и смертности от туберкулеза. По имеющимся данным, внутрибольничный туберкулез легких выявлен в 66,7% случаев в инфильтративной форме, в 24,6% — в очаговой, в 8,5% — в стадиях распада и диссеминирования с выделением микобактерии во внешнюю среду. На долю выявленных больных туберкулезом при наличии психических расстройств в ПБ и психоневрологических интернатах приходится 15–30%. Замкнутые условия содержания больных, возбужденное неадекватное состояние приводят к тесному контакту и заражению других пациентов микобактериями туберкулеза.

Огромное значение имеет своевременный перевод больных в психиатрическое туберкулезное отделение в день установления диагноза. Наиболее опасной для окружающих является категория больных туберкулезом с поражением органов дыхания, у которых установлено выделение возбудителя. Низкий процент обнаружения микобактерий туберкулеза в мокроте больных ПБ обусловлен трудностью взятия материала для бактериологического исследования. Большое значение для медицинского персонала имеют больные с туберкулезной инфекцией с подострым началом, с нечеткими признаками туберкулезной интоксикации и отсутствием выраженной клинической симптоматики даже при распространенных, деструктивных формах. У пожилых пациентов в ПБ туберкулезная инфекция протекает достаточно скрытно или маскируется другими неспецифическими болезнями легких. При обострении процесса могут возникать нетипичные очаги с локализацией в средней и нижней долях легких, в прикорневых лимфатических узлах.

Отмечено, что почти в 60% случаев туберкулез имеет вид двусторонних распространенных изменений, сопровождается наличием полостей распада, каверн в 78% случаев при рентгенологическом исследовании и сопровождается бактериовыделением у 70% исследуемых. У пациентов, впервые заболевших туберкулезной инфекцией, нередко преобладают очаговая

и инфильтративная формы туберкулеза, при которых деструкция легочной ткани регистрируется в 40% случаев, бактериовыделение — в 11–17% случаях.

Среди больных хроническими психическими расстройствами с туберкулезом легких преобладают лица в возрасте до 50 лет, преимущественно мужского пола (удельный вес мужчин по отношению к противоположному полу составляет 4:1). Клиническая структура туберкулеза легких у больных с психическими заболеваниями напрямую зависит от организации профилактических противотуберкулезных мероприятий.

Противоэпидемические мероприятия при подозрении на туберкулез в ПБ включают меры, направленные на предотвращение аэрогенного инфицирования и заражения контактно-бытовым путем: изоляцию пациента с предполагаемым или подтвержденным диагнозом туберкулеза, контроль за выполнением требований респираторной гигиены [12].

Помимо таких инфекционных заболеваний, как шигеллез и туберкулез, в ПБ может встречаться чесотка. Чесотка является распространенным паразитарным заболеванием кожи, поражающем все контингенты населения вне зависимости от какого-либо социально-экономического статуса. В настоящее время показатель заболеваемости чесоткой в России снижается и составляет 132–129,7 случая на 100 000 населения. Чесотка имеет облигатно-антропонозный характер заболевания. Передача происходит прямым путем. Очаг при чесотке определяется как группа людей, в которой имеется больной — источник заражения и условия для передачи возбудителя. Через обезличенную одежду, постельные принадлежности и другие предметы обихода может происходить непрямой путь передачи чесотки. Очаги чесотки могут возникать как семейные, так и в коллективах различной структуры в соответствии с группировками людей в обществе, наличием контактов, что относится в том числе и к стационарам психиатрического профиля.

Отмечается локализации чесоточных ходов у больных психиатрического профиля на запястьях, туловище и стопах. Нужно заметить, что локализация чесоточных ходов на стопах говорит о возможности заражения больных в душевых комнатах. При мытье больных происходит удаление самок и личинок чесоточных клещей, мигрирующих по коже и попадающих в смывные воды и на пол. Данный факт свидетельствует о попадании этих микроорганизмов в дальнейшем на стопы больных [16].

Основным профилактическим мероприятием в стационарах ПБ является своевременное выявление инфицированных больных, прежде всего в приемном отделении. Данная задача осуществима за счет врача-дерматолога, посещающего больницу 2–3 раза в неделю. Мероприятия лечебно-профилактического плана в иррадиирующих очагах должны быть наиболее интенсивными, задача которых складывается в адекватной терапии выявленных больных, лечению с целью профилактики всех контактных лиц, наблюдении за очагом не менее 2 недель.

Для более подробного изучения этиологии ВБИ в специализированных психиатрических стационарах были изучены статистические карты ГБУЗ «ОПБ им. К.Р. Евграфова» г. Пенза за 2016–2018 гг.

Цель исследования: рассмотреть частоту внутрибольничных инфекций в психиатрическом стационаре в динамике за 2016–2018 гг.

Материал и методы: анализ случаев внутрибольничных инфекций за 2016–2018 гг. в психиатрических стационарных отделениях ГБУЗ «ОПБ им. К.Р. Евграфова» г. Пенза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализировав заболеваемость ВБИ за 2016–2018 гг., можно сделать вывод, что ВБИ в стационарах ГБУЗ «ОПБ им. К.Р. Евграфова» были вызваны такими микроорганизмами, как *Str. pyogenes*, *St. aureus*, *Candida krusei*, *Candida albicans*, *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida tropicalis*, *St. viridans*, *Proteus mirabilis* (рис. 1).

Из данной диаграммы можно сделать вывод, что ВБИ в психиатрических стационарных отделениях г. Пензы чаще всего вызваны такими микроорганизмами, как *St. aureus*, *Str. pyogenes* и *Candida albicans*. Если грибы вида *Candida albicans* появлялись все реже с каждым годом, то ситуация с инфекциями, вызванными бактериями видов *St. aureus* и *Str. pyogenes*, обстоит неравномерно. Оба этих вида являются грамположительными бактериями родов стафилококков и стрептококков.

Приблизительно 25–40% населения являются постоянными носителями бактерии *St. aureus*, которая может сохраняться на кожных покровах и слизистых оболочках верхних дыхательных путей.

В человеческом организме основным резервуаром *Str. pyogenes* является глотка, хотя они также колонизируют кожу, прямую кишку и влагалище.

Если сравнивать общие показатели за 2016–2018 гг., то можно сделать вывод, что количество заболевших ВБИ пациентов снижается (рис. 2).

При этом большинство заболевших составляют мужчины. Отмечено уменьшение числа заболевших мужчин в отличие от женщин. Хотя общее число заболеваний у пациентов и снижается, но женщины начинают болеть чаще. Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что общая ситуация ВБИ в специализированных психиатрических стационарных отделениях ГБУЗ «ОПБ им. К.Р. Евграфова» г. Пенза улучшается с каждым годом, но при этом остаются отдельные факторы, которые ведут за собой возникновение той или иной инфекции.

Если говорить о чувствительности микроорганизмов к различным видам антибиотиков, то можно сделать вывод по табл. 2.

Нужно заметить, что за весь период исследования к такому антибиотику, как доксициклин, сохраняется полная чувствительность и частично к гентамицину. Устойчивость обнаруживается ко многим антибиотикам: флуконазол, клиндамицин, клотримазол. К ванкомицину, нистатину и линезомеду в разные годы чувствительность изменяется. К амфотерицину микроорганизмы малоустойчивы.

По анализу табл. 2 можно сделать вывод, что одними из эффективных являются антибиотики широкого спектра действия групп аминогликозидов и тетрациклинов (доксициклин, гентамицин). Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами. Мишенью для аминогликозидов служит сайт РНК на А-участке рибосомы 16S. Под действием тетрациклинов подавляется синтез белка микробной клеткой на уровне рибосом путем блокирования связывания с различными сайтами тРНК на А-участке рибосомы 70S [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Заражение ВБИ происходит в больничных учреждениях; наслаиваясь на основное заболевание, она утяжеляет клиническое течение болезни, затрудняет диагностику и лечение, ухудшает прогноз и исход заболевания, нередко приводя к смерти больного.

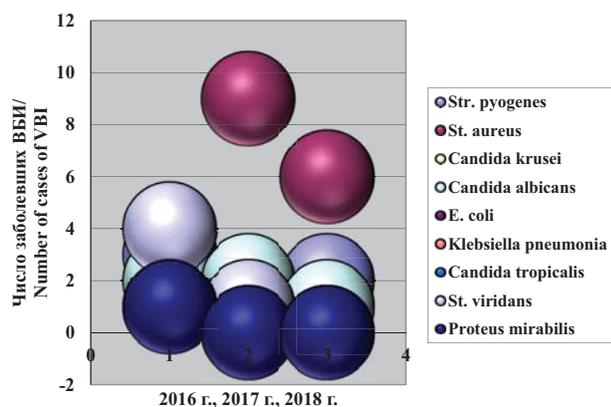


Рис. 1. Этиологическая структура ВБИ в ГБУЗ «ОПБ им. К.Р. Евграфова» г. Пенза

Fig. 1. Etiological structure of VBI in the state budgetary institution "OPB named after K.R. Evgrafov", Penza

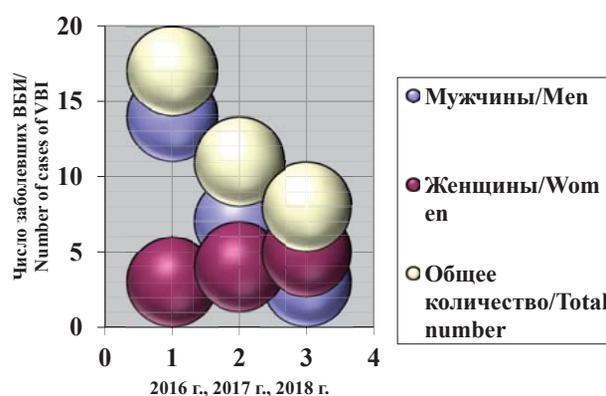


Рис. 2. Общие показатели заболеваемости ВБИ за 2016–2018 гг.

Fig. 2. Overall morbidity rates in VBI for 2016–2018

Таблица 2. Чувствительность возбудителей ВБИ к некоторым антибиотикам за 2016–2018 гг. в ГБУЗ «ОПБ им. К.Р. Евграфова» г. Пенза

Table 2. Sensitivity of VBI pathogens to certain antibiotics in 2016–2018 in the state medical institution "OPB named after K.R. Evgrafov", Penza

Чувствительность/Sensitivity level Антибиотик/Antibiotics	Годы наблюдения/Years of observation		
	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Ванкомицин/Vancomycin	Малая/Weak	Умеренная/Moderate	Умеренная/Moderate
Гентамицин/Gentamycin	Высокая/High	Малая/Weak	Чувствительный
Флуконазол/Fluconazole	Умеренная/Moderate	Умеренная/Moderate	Умеренная/Moderate
Клиндамицин/Clindamycin	Умеренная/Moderate	Умеренная/Moderate	Умеренная/Moderate
Клотримазол/Clotrimazole	Умеренная/Moderate	Умеренная/Moderate	Умеренная/Moderate
Нистатин/Nystatin	Умеренная/Moderate	Малая/Weak	Малая/Weak
Амфотерицин/Amphoterin	Малая/Weak	Малая/Weak	Малая/Weak
Линезомед/Linezomed	Высокая/High	Малая/Weak	Умеренная/Moderate
Доксициклин/Doxycycline	Высокая/High	Высокая/High	Высокая/High

2. Среди бактерий, являющихся возбудителями внутрибольничных инфекций, часто встречаются *Staphylococcus aureus*, коагулаза-негативные стафилококки (*Staphylococcus epidermitis*), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, энтерококки (*Enterococcus faecalis*, *E. faecium*), энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*), *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, *Campylobacter spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *Legionella spp.* [18].

3. Проанализировав статистику за 2016–2018 гг., можно сделать вывод, что ВБИ в стационарах ГБУЗ «ОПБ им. К.Р. Евграфова» были вызваны такими микроорганизмами, как *Str. pyogenes*, *St. aureus*, *Candida krusei*, *Candida albicans*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida tropicalis*, *St. viridans*, *Proteus mirabilis*. При этом, большинство заболевших являются пациентами мужского пола. Число их заболеваемости падает, в отличие от пациентов женского пола. Хотя общее число заболеваний у пациентов и снижается, но женщины начинают болеть чаще. Это может быть обусловлено различными факторами.

4. Главной задачей коллективов психиатрических учреждений является более полное и быстрое восстановление здоровья госпитализированных больных и создание для последних безопасных и комфортных условий пребывания. Эти задачи решаются психиатрами совместно с клиницистами (терапевтами, хирургами и т.п.), гигиенистами, экологами, эпидемиологами, специалистами в области санитарной и клинической микробиологии [2].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Внутрибольничные инфекции: понятие, распространенность, пути и факторы передачи, факторы риска, система профилактики. Учебно-методическое пособие для студентов (VII семестр). Пенза. 2005:3–5.

Intra-hospital infections: concept, prevalence, transmission pathways and factors, risk factors, prevention system. Educational and methodical grant for students (the VII semester). Penza. 2005:3–5. (In Russ.).

2. Крамарь ОГ, Савченко ТН. Внутрибольничные инфекции. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010;2(34):3–7. Kramar OG, Savchenko TN. Intra-hospital infections. *Journal of the Volgograd State Medical University*. 2010;2(34):3–7. (In Russ.).

3. Шайхразиева НД. Внутрибольничные инфекции: угроза XXI века. *МедФармВестник Поволжья*. 2010;15. Shaikhrazieva ND. Intra-hospital infections: the threat of the 21st century. *MedPhamVestnik Volga Region*. 2010;15. (In Russ.).

4. Яковлев СВ, Суворова МП, Белобородов ВБ, Басин ЕЕ, Елисева ЕВ, Ковеленов СВ, Портнягина УС, Рог АА, Руднов ВА, Барканова ОН. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(5–6):39–40. (Ссылка активна на момент обращения 25.10.2020). Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, Basin HER, Eliseeva EV, Kovelonov SV, Portnyagina US, Rog AA, Rudnov VA, Barkanova ON. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiotics and chemotherapy*. 2016;61(5–6):39–40. (In Russ.). (Link is active 25.10.2020).

5. Ефремова НП. Методическая разработка практических занятий для слушателей цикла ОУ по специальности Эпидемиология. *Актуальные вопросы эпидемиологии внутрибольничных инфекций*. 2009:4–5. (Ссылка активна на момент обращения 25.10.2020).

- Efremova NP. Methodological development of practical classes for students of the OU cycle with the specialty Epidemiology. *Topical issues of epidemiology of intra-hospital infections*. 2009:4–5. (In Russ.). (Link is active 25.10 2020).
6. Сёмина НА, Ковалева ЕП, Акимкин ВГ. Эпидемиологические особенности инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2008;38(1):10–12. Sömina NA, Kovaleva EP, Akimkin VG. Epidemiological features of opportunistic infections. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2008;38(1):10–12. (In Russ.).
 7. Уразаева СТ, Бегалин ТБ, Жумагалиев РЖ, Василькова НА. Проблемы внутрибольничных инфекций и пути их профилактики. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2011;4(32):98–102. Urazayeva ST, Begalin TB, Zhumagaliyev RJ, Vasilkova NA. Problems of intra-hospital infections and ways to prevent them. *Medical Journal of West Kazakhstan*. 2011;4(32):98–102. (In Russ.).
 8. Митрофанова НН, Мельников ВЛ, Миронова ЕН, Ковешникова ТМ. Динамический анализ особенностей структуры и антибиотикорезистентности микрофлоры многопрофильных лечебно-профилактических учреждений. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. 2008;4(8):3–10. Mitrofanova NN, Melnikov VL, Mironova EN, Koveshnikov TM. Dynamic analysis of structure and antibiotic resistance of microflora of multidisciplinary medical and preventive institutions. *News of higher education institutions. Volga region*. 2008;4(8):3–10. (In Russ.).
 9. Воробьева ОН, Денисенко ЛИ, Жилина НМ, Гончаревич ЛА, Алексеева ОВ. Анализ распространенности, структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей внутрибольничных инфекций. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2010;25(3):7–11. Vorobieva ON, Denisenko LI, Gilina NM, Goncharevich LA, Alekseeva OV. Analysis of the prevalence, structure and sensitivity to antibiotics of agents of intra-hospital infections. *Siberian medical journal (Tomsk)*. 2010;25(3):7–11. (In Russ.).
 10. Яковлев СВ, Журавлёва МВ, Проценко ДН, Белобородов ВБ, Брико НИ, Брусина ЕБ, Гусаров ВГ, Елисеева ЕВ, Замятин МН, Зырянов СК, Кукес ВГ, Попов ДА, Сидоренко СВ, Суворова МЛ. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. *Consilium Medicum*. 2017;19(7.1):17,23,27. Yakovlev SV, Zhuravleva MV, Protsenko DN, Beloborodov VB, Briko NI, Brusina EB, Gusarov VG, Eliseeva EV, Zamyatin MN, Zyryanov SK, Kukes VG, Popov DA, Sidorenko SV, Suvorova ML. Antibiotic stewardship program for inpatient care. Clinical guidelines for Moscow hospitals. *Consilium Medicum*. 2017;19(7.1):17,23,27. (In Russ.).
 11. Оралова КА, Кишкентаева СК, Атаханова КЧ. Особенности эпидемиологии, проблемы и трудности профилактики внутрибольничных инфекций на современном этапе развития медицинской науки. *Клиническая медицина Казахстана*. 2012;2(25):30–36. Oralova KA, Kishkentayeva SK, Atakhanov KH. Peculiarities of epidemiology, problems and difficulties of prevention of intra-hospital infections at the modern stage of development of medical science. *Clinical medicine of Kazakhstan*. 2012;2(25):30–36. (In Russ.).
 12. Внутрибольничные инфекции в психиатрических стационарах. Руководство по медицинской микробиологии. Современная медицина 2015. [электронный ресурс]. URL. :http://med-slovar.ru/infektologiya/rukovodstvo-po-meditsinskoj-mikrobiologii/1798-vnutribolnichnye-infektsii-v-psikhiatricheskikh-statsionarakh-1-chast (Ссылка активна на момент обращения 24.10 2020). Intra-hospital infections in psychiatric hospitals. *Medical microbiology guide. Modern medicine 2015*. [Electronic resource]. URL. :http://med-slovar.ru/infektologiya/rukovodstvo-po-meditsinskoj-mikrobiologii/1798-vnutribolnichnye-infektsii-v-psikhiatricheskikh-statsionarakh-1-chast (In Russ.). (Link is active on 24. 10.2020).
 13. Метляева АВ, Пилипенко СБ, Мамонова ЕА, Голубева ЮВ, Григорьева ЛГ. Диареогенные эшерихии в психиатрической больнице в психиатрической больнице и их антибиотикорезистентность. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2018;13(1):339. eLIBRARY ID:36773811 Metlyayeva AV, Pilipenko SB, Mamonov EA, Golubeva YV, Grigoriev LG. Diareegenny escherichias in lunatic asylum in lunatic asylum and their antibioticorezistentnost. *Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them*. 2018;13(1):339. (In Russ.). eLIBRARY ID:36773811
 14. Фельдблюм ИВ, Захарова ЮА, Климашина АВ, Березина ЕВ. Характеристика заболеваемости пациентов сомато-психиатрического профиля. *Медицинский альманах*. 2015;1(36):144–145. Feldblum IV, Rah YA, Climashina AV, Berezina EV. Description of morbidity of patients with somato-psychiatric profile. *Medical almanac*. 2015;1(36):144–145. (In Russ.).
 15. Зубова ЕЮ. Туберкулез легких в психиатрических стационарах. *Вестник российских университетов. Математика*. 2012;17(1):256–257. Zubova EY. Tuberculosis of the lungs in psychiatric hospitals. *Journal of Russian Universities. Mathematics*. 2012;17(1):256–257. (In Russ.).
 16. Малярчук АП, Соколова ТВ, Лопатина ЮВ, Важбин ЛБ, Шувалова ТМ, Нефёдова ЕД. Проблема чесотки в стационарах психиатрического профиля. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;6:52–55.

Malyarchuk AP, Sokolova TV, Lopatin YV, Zazbin LB, Shuvalov TM, Nefyodova ED. The problem of scabies in psychiatric hospitals. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;6:52–55. (In Russ.).

17. Юшук НД, Балмасова ИП, Царёв ВН. Антибиотики и противоинфекционный иммунитет. Москва: Практическая медицина. 2012:132–145.

Yushuk ND, Balmasova IP, Tsaryov VN. Antibiotics and anti-infectious immunity. Moscow: Practical medicine. 2012:132–145. (In Russ.).

18. Атакишизаде СА, Караев ЗО. Этиологические факторы внутрибольничных инфекций. *Биомедицина*. 2015;4:8–11.

Atakishizade SA, Karayev ZO. Etiological factors of intra-hospital infections. *Biomedicine*. 2015;4:8–11. (In Russ.).

Сведения об авторах

Митрофанова Наталья Николаевна, старший преподаватель, Медицинский институт, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

E-mail: meidpgumi@yandex.ru

Анцыферова Диана Владимировна, студентка, Медицинский институт, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

E-mail: diana-lioness

Information about the authors

Natalya N. Mitrofanova, Senior Teacher, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russia

E-mail: meidpgumi@yandex.ru

Diana V. Antsyferova, Student, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russia

E-mail: diana-lioness

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Анцыферова Диана Владимировна/Diana V. Antsyferova

E-mail: diana-lioness

Дата поступления 05.05.2020
Received 05.05.2020

Дата рецензии 23.05.2020
Revised 23.05.2020

Дата принятия 03.09.2020
Accepted for publication 03.09.2020

Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 2

Васильева Е.Ф., Брусов О.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: в конце прошлого века была сформулирована макрофагально-Т-лимфоцитарная теория развития психических расстройств, в которой определялась важная роль моноцитов/макрофагов и продуцируемых ими цитокинов в патогенезе шизофрении, биполярного аффективного расстройства (БАР) и депрессии. В первой части нашего обзора проанализированы механизмы клеточно-молекулярных взаимодействий активированных моноцитов/макрофагов, синтезирующих провоспалительные рецепторы CD16, с клетками эндотелия, тромбоцитами, с клетками микроглии в патогенезе системных иммунных воспалений, к которым относят диабет, атеросклероз, онкологические, нейродегенеративные и другие заболевания. Известно, что иммунные клетки в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) могут мигрировать в ЦНС, активировать микроглию и вызывать развитие нейровоспаления у больных. **Цель:** провести анализ и обобщить результаты основных научных публикаций по исследованию роли клеточно-молекулярных механизмов активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета в патогенезе шизофрении, БАР и депрессии. **Материал и методы:** по ключевым словам «провоспалительные моноциты, цитокины, хемокины, молекулы клеточной адгезии, микроглия, психические расстройства, нейровоспаление» проведен поиск результатов отечественных и зарубежных исследований, опубликованных за последние 20 лет в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Science direct и EMBASE. **Заключение:** в настоящем обзоре проанализированы современные данные литературы, которые свидетельствуют об увеличении количества активных циркулирующих моноцитов/макрофагов и повышенном уровне синтезируемых ими провоспалительных цитокинов, хемокинов и рецепторов к ним у больных шизофренией, БАР и депрессией, на основании чего эти заболевания связывают с системным иммунным воспалением. Приведены результаты исследований клеточно-молекулярных механизмов взаимодействия провоспалительных моноцитов/макрофагов с клетками микроглии, инициирующих нейровоспаление в ЦНС и приводящих к дестабилизации функции мозга и развитию психических расстройств. Показана связь высоких уровней провоспалительных цитокинов у больных с психическими расстройствами с соматической коморбидностью, в том числе с метаболическим синдромом, с диабетом, атеросклерозом и другими системными заболеваниями. Представленный обзор данных литературы расширяет представления о клеточно-молекулярных аспектах активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета в развитии нейровоспаления и когнитивного снижения в патогенезе психических заболеваний, а также помогает в поисках информативных биомаркеров положительного ответа на лечение этих расстройств и новых подходов к терапии больных, основанных на комплексном применении психотропных и противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: психические расстройства; провоспалительные моноциты; цитокины; хемокины; микроглия; нейровоспаление.

Для цитирования: Васильева Е.Ф., Брусов О.С. Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 2. *Психиатрия*. 2020;18(4):81–92. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-81-92>

Конфликт интересов отсутствует

Cellular and Molecular Mechanisms of Proinflammatory Monocytes Participation in the Pathogenesis of Mental Disorders. Part 2

Vasilyeva E.F., Brusov O.S.

FSBSI "Mental Health Research Centre". Russia, Moscow

REVIEW

Summary

Introduction: at the end of the last century, the macrophage-T-lymphocyte theory of the development of mental disorders was formulated. It underlines the important role of monocytes/macrophages and cytokines produced by them in the pathogenesis of schizophrenia, bipolar affective disorder (BAD) and depression. The first part of our review is dedicated to the analysis of the mechanisms of cellular and molecular interactions of activated monocytes/macrophages synthesizing proinflammatory CD16 receptors with endothelial cells, platelets, and microglia cells in the pathogenesis of systemic immune inflammation, including diabetes, atherosclerosis, cancer, neuroinflammation, and other diseases. It is known that immune cells can migrate to the

CNS as a result of violation of the integrity of the blood-brain barrier (BBB), activate microglia and cause the development of neuroinflammation in patients. **The aim of work:** to analyze and summarize the results of the main scientific publications for the role of cell-molecular mechanisms of the monocyte-macrophage immunity link activation in the pathogenesis of schizophrenia, BAD and depression. **Material and methods:** keywords “proinflammatory monocytes, cytokines, chemokines, molecules of cell adhesion, microglia, neuroinflammation, mental disorders” were used to search for data published over the past 20 years in domestic and foreign studies in PubMed, eLIBRARY, Science direct and EMBASE. **Conclusion:** the present review is dedicated to the analysis of the latest research data concerning an increase in the number of active circulating monocytes/macrophages and an increased level of proinflammatory cytokines, chemokines and receptors for them produced by monocytes in patients with schizophrenia, BAD and depression, what allows to associate these disorders with systemic immune inflammation. The data reasearches on cellular and molecular mechanisms of proinflammatory monocytes/macrophages interaction with microglia cells that initiate neuroinflammation in the CNS and lead to destabilization of brain function and the development of psychotic disorders are presented. The association of high levels of proinflammatory cytokines with somatic comorbidity, including metabolic syndrome, diabetes, atherosclerosis and other systemic diseases is shown in patients with mental disorders. **Findings:** the presented review of the research data allows us to better understand the cellular and molecular aspects of activation of the monocyte-macrophage immunity link in the development of neuroinflammation and cognitive decline in the pathogenesis of mental disorders, as well as helps in the search for informative biomarkers of the positive treatment of these disorders and the new approaches in the treatment of patients, based on the complex use of psychotropic and anti-inflammatory drugs.

Keywords: mental disorders; immune inflammation; proinflammatory monocytes; cytokines; chemokines; microglia; neuroinflammation.

For citation: Vasilyeva E.F., Brusov O.S. Cellular and Molecular Mechanisms of Proinflammatory Monocytes Participation in the Pathogenesis of Mental Disorders. Part 2. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):81–92. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-81-92>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

В первой части нашего обзора были рассмотрены клеточно-молекулярные механизмы активации моноцитов/макрофагов, к которым относят повышенную секрецию ими провоспалительных рецепторов CD16, цитокинов, хемокинов, хемокиновых рецепторов и молекул клеточной адгезии, участвующих в их взаимодействии с клетками эндотелия, с тромбоцитами и клетками микроглии в развитии системных заболеваний, таких как атерогенез, онкологические заболевания, диабет, когнитивные расстройства и другие, в патогенезе которых лежит хроническое иммунное воспаление [1, 2].

Во многих исследованиях было показано, что психические заболевания, характеризующиеся трудностями в обучении, снижением производительности труда и качества жизни, также связаны с иммунной дисфункцией и воспалением, выражающихся в повышении в сыворотке крови, плазме и спинномозговой жидкости пациентов уровней провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) [3–7], хемокина MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) [8] и снижением уровня противовоспалительного цитокина IL-2 [3, 4]. Цитокины представляют собой молекулы белково-пептидной структуры, продуцируемые разными клетками организма. Эти молекулы выполняют функцию мессенджеров, которые осуществляют регуляцию межклеточных взаимодействий, опосредуемых через высокоспецифичные, высокоаффинные мембранные клеточные рецепторы с помощью аутокринных и паракринных механизмов. По своим функциональным характеристикам они делятся на провоспалительные и противовоспалительные. К провоспалительным цитокинам относят IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , хемокины и др., которые продуцируются в основном активированными

ми моноцитами и макрофагами. экспрессирующими на своей поверхности провоспалительные рецепторы CD16 в ответ на повреждение и проникновение в организм патогенов. К противовоспалительным цитокинам относят IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ , продуцируемые в основном Т-лимфоцитами, клетками — натуральными киллерами и др. в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию.

В качестве основного биологического механизма патогенеза шизофрении в 90-е годы прошлого века была предложена хроническая активация макрофагов с последующей неспособностью активированных макрофагов должным образом контролировать секрецию Т-лимфоцитами IL-2 и рецепторов к IL-2 [9]. Эти представления затем были сформулированы как «макрофаг-Т-лимфоцитарная» теория развития шизофрении, в основе которой лежит взаимодействие макрофагов и Т-лимфоцитов [10].

Эта теория основана на утверждении, что хронически активированные моноциты/макрофаги, их аналоги в головном мозге, то есть микроглия, и Т-клетки продуцируют цитокины и другие провоспалительные соединения. Они влияют на функционирование мозга таким образом, что создают уязвимости для развития шизофрении, мании и депрессии под влиянием средовых факторов и генетической предрасположенности [5, 11, 12]. В дальнейшем было показано, что изменение продукции противовоспалительных цитокинов IL-2, IL-4 и IFN- γ у больных шизофренией и, возможно, у больных манией связывают с работой Т-лимфоцитарной системы иммунитета. Она происходит независимо от активации моноцитарной системы, синтезирующей провоспалительные цитокины IL-1, IL-6 и TNF- α , что позволило предположить существование отдельных механизмов, индуцирующих активацию моноцитов/макрофагов и Т-клеток [7].

В нашем обзоре анализируются механизмы активации моноцитов/макрофагов, которые являются клетками естественного, врожденного иммунитета, а также продуцируемых ими цитокинов не только при шизофрении [3, 5], но и у больных депрессией и БАР [6, 13].

Результаты, полученные в современных исследованиях, дают основание к подтверждению этой теории и демонстрируют, что шизофрению, БАР и депрессию можно рассматривать как воспалительные заболевания [6]. Было показано, что в крови больных происходит увеличение количества активных циркулирующих моноцитов/макрофагов и секретируемых ими цитокинов, особенно в состоянии острого психоза [7]. В исследованиях последнего десятилетия сделано предположение, что хемокины, также секретируемые моноцитами и способствующие их миграции в очаг воспаления, играют важную роль в центральной нервной системе (ЦНС), осуществляя нейроэндокринную функцию, нейротрансмиссию и нейродегенерацию [14]. Действительно, повышенные уровни хемокинов, таких как MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) и других, выявлялись как в ЦНС, так и в крови больных с нейровоспалительными заболеваниями, например с рассеянным склерозом, а также у больных психическими заболеваниями, включая шизофрению [15], БАР [16] и депрессию [17]. Предполагается, что хемокины могут представлять собой новые диагностические и/или терапевтические мишени у лиц с психическими расстройствами [16].

Анализ литературы, касающийся изучения активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета в патогенезе шизофрении, БАР и депрессии, показал, что механизмы активации иммунных клеток являются общими для этих заболеваний. В ряде исследований было показано, что цитокины аутокринным путем активизируют моноциты/макрофаги, которые с помощью хемотаксиса и в результате нарушения целостности ГЭБ мигрируют в мозг, где взаимодействуя с клетками микроглии, которые являются резидентными макрофагами мозга, усиленно секретируют провоспалительные соединения IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α [6, 13, 18], которые в свою очередь активизирует микроглию.

Все это вместе может привести к дегенерации нейронов, инициации нейровоспаления в ЦНС, дисфункции мозга и, как следствие, к когнитивному дефициту и развитию психических симптомов у больных шизофренией, БАР и депрессией [18].

МОНОЦИТЫ И ШИЗОФРЕНИЯ

Шизофрения, представляя собой одно из наиболее распространенных психических расстройств, является мультифакторным заболеванием, развивающимся в результате воздействия ряда эндогенных и экзогенных влияний. Она характеризуется дисгармоничностью и утратой единства психических функций (мышления, эмоций, моторики), длительным, непрерывным или приступообразным течением и разной выраженностью

одновременно присутствующих продуктивных (галлюцинаторно-бредовых, кататонно-гебефренных, аффективных и др) и негативных (апатии, абулии, алогии, эмоциональной и социальной отгороженности и др.) расстройств, приводящих к изменениям личности в виде аутизма, снижения энергетического потенциала, эмоционального обеднения нарастающей инвертированности, а также к когнитивным нарушениями (памяти, внимания, мышления).

В конце прошлого века появились многочисленные сообщения о связи шизофрении с иммунным воспалением. Действительно, в крови больных шизофренией выявлялось увеличение количества циркулирующих моноцитов [19] и повышение уровня продуцируемых моноцитами/макрофагами провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 [20, 21]. На основании этих результатов высказывались предположения об активном участии моноцитарного звена в патогенезе развития шизофрении, которые в 1995 году американские ученые R.S. Smith и M. Maes (1995) обобщили и сформулировали как «макрофаг-Т-лимфоцитарную» теорию развития шизофрении [10].

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих, что цитокины и хемокины сигнализируют мозгу о возникновении нейрохимических, нейроэндокринных и нейроиммунных изменений. Связь между воспалением и шизофренией была подтверждена в многочисленных исследованиях обнаружением повышенного содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α и цитокиновых рецепторов в крови и спинномозговой жидкости у больных по сравнению со здоровыми [3, 9, 22–24]. В исследованиях S.G. Fillman и N. Cloonan (2013), выполненных с помощью количественной ПЦР на постмортальном материале мозговой ткани от лиц с шизофренией и лиц из контрольной группы, высокий уровень цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 выявлялся также в дорсолатеральной префронтальной коре больных [25]. Кроме этого, авторы выявили значительно более высокую плотность клеток, морфологически напоминающих микроглию, которая положительно коррелировала с экспрессией IL-1 β . Это позволило им предположить, что терапия, направленная на снижение воспалительной иммунной реакции при шизофрении, может принести непосредственную пользу мозгу.

Другие авторы сообщают о повышенном уровне хемокинов (хемотаксических цитокинов) в крови больных шизофренией: MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1), MIP-1 α (Macrophage Inflammatory Protein-1 α), MIP-1 β (Macrophage Inflammatory Protein-1 β), которые выполняют функцию межклеточных мессенджеров, регулирующих миграцию и активацию лейкоцитов, в том числе моноцитов/макрофагов, в очаг воспаления и осуществляющих воспалительные реакции под влиянием провоспалительных цитокинов [8, 16]. S. Hong и E.E. Lee (2017) в своих исследованиях также выявили более высокие уровни хемокинов MCP-1 и MIP-1 β у больных шизофренией, особенно

у пожилых пациентов и больных с хроническим течением заболевания, по сравнению с здоровыми [26]. Авторы полагают, что хемокины являются перспективными биомаркерами иммунной активации и воспаления при шизофрении и высказывают предположение, что лечение, направленное на нормализацию уровня хемокинов, может улучшить психическое и физическое состояние больных. Действительно, в других исследованиях, направленных на поиски биомаркеров успешного лечения больных шизофренией атипичными нейролептиками рисперидоном и оланзапином, была выявлена значительно выраженная отрицательная корреляционная связь между уровнем MCP-1 у больных до лечения и снижением показателей по шкале PANSS через 4 недели монотерапии рисперидоном [8]. Вместе с тем монотерапия оланзапином в этих исследованиях не оказывала влияния на уровень MCP-1. По мнению авторов, определение уровня хемокина MCP-1 у больных шизофренией до лечения также может служить биомаркером положительного эффекта лечения. Есть также данные о повышенном уровне при шизофрении рецепторов адгезии ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule-1), которые служат лигандами для экспрессируемых на моноцитах/макрофагах интегринных молекул CD11a/CD18 и CD11b/CD18 из семейства β_2 -интегринов [27], а также клеток, экспрессирующих молекулы адгезии ICAM-1 [3].

В других исследованиях, посвященных изучению связи между воспалением и клиническим эффектом лечения, было показано, что более высокий уровень воспаления связан с более слабым ответом на антипсихотики [28]. Есть сообщения, что лечение больных только антипсихотиками не снижает уровень цитокинов в крови и не уменьшает выраженность психотических симптомов. Действительно, в иммунологических исследованиях, проведенных под руководством Г.И. Коляскиной (2007), у больных шизофренией также выявлялся более высокий по сравнению со здоровыми уровень провоспалительного цитокина IL-1 β , значение которого после монотерапии оланзапином еще больше увеличивалось. При этом продукция моноцитами противовоспалительного цитокина IL-10, напротив, снижалась [29]. В исследованиях, в которых к антипсихотическому лечению при шизофрении добавляли препараты с противовоспалительным эффектом, например аспирин, у больных выявлялось снижение выраженности психотических симптомов. На основании этого предполагается, что положительный эффект противовоспалительных препаратов при шизофрении дает, пожалуй, самое убедительное доказательство того, что воспаление участвует в патогенезе шизофрении [30]. Похожие результаты были получены при моделировании шизофрении в экспериментальных условиях, где было продемонстрировано повышение уровня IL-1 β , IL-6 и TNF- α при введении мышам оланзапина. При одновременном введении оланзапина и мелатонина, гормона сна, который обладает еще и противовоспалительным эффектом, уровень этих цитокинов значитель-

но снижался [31]. Косвенным подтверждением того, что мелатонин может быть использован в качестве противовоспалительного препарата в комплексной терапии психических заболеваний, служит существующее в настоящее время представление о том, как мелатонин может найти применение в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции — COVID-19 [32], которая в тяжелых случаях сопровождается значительным повышением уровня цитокинов. Основываясь на этом, можно предположить, что применение мелатонина в комплексной терапии шизофрении поможет снизить уровень продукции цитокинов и таким образом уменьшить выраженность воспалительного процесса, что может потенциально снизить и выраженность психопатологических симптомов у больных.

Вместе с тем несмотря на большое количество исследований, рассматривающих потенциальную роль воспаления в возникновении психических расстройств, патофизиологическая роль воспаления в психозе все еще остается неясной. Для подтверждения иммунной гипотезы развития шизофрении многие исследователи пытались выяснить, предшествуют ли выявленные изменения моноцит/макрофагальной активности у больных шизофренией первой манифестации болезни или они являются следствием развивающегося патологического процесса. Чтобы избежать влияния возможных смешивающих эффектов: хронического течения болезни и длительной терапии психотропными препаратами, ряд исследований проводился у больных шизофренией с первым эпизодом психоза. В этих исследованиях было показано, что уже до начала психотропной терапии у больных выявлялся повышенный по сравнению со здоровыми уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β [33–35], IL-6, IL-8, TNF- α , противовоспалительного цитокина IL-10, [22, 28, 34, 36, 37], повышенное количество моноцитов и более высокий уровень MCP-1 в плазме крови [38], а также высокий уровень рецептора адгезии ICAM-1 [27]. При этом ряд авторов сообщают о значительно более высоком уровне IL-6 и TNF- α до лечения у больных нонреспондеров по сравнению со значениями этих показателей у респондеров [28].

В исследованиях, в которых изучали в динамике уровень цитокинов у больных с первым эпизодом психоза, было показано, что после терапии галоперидолом и клозапином у больных, отвечавших на лечение, высокая до лечения продукция цитокина IL-1 β еще более повышалась [33]. V. Mondelli и S. Ciufolini (2015) также сообщают о значительном повышении уровня IL-6 после терапии оланзапином и рисперидоном у всех обследованных больных с первым приступом психоза, при этом у нонреспондеров уровень IL-6 был существенно более выраженным [28]. С другой стороны, существуют исследования, в которых у пациентов с первым эпизодом шизофрении после монотерапии оланзапином — антипсихотиком второго поколения — наблюдалась положительная корреляция исходно высокого уровня IL-6 с разницей баллов, оцененных в процентном отношении по негативной подшкале PANSS после 8-недель-

ной терапии [37]. При этом сообщается, что оланзапин может усиливать образование синапсов и нейрогенез при шизофрении за счет снижения уровня цитокинов. Авторы высказывают предположение, что снижение уровня IL-6 у больных шизофренией может улучшать с помощью иммунологических механизмов клиническое состояние больных, а также что определение уровня воспалительных биомаркеров в начале психоза можно рассматривать в качестве новых иммуномодулирующих стратегий лечения шизофрении [37].

Действительно, результаты, полученные в ряде исследований, свидетельствовали, что провоспалительное состояние цитокиновой сети индуцирует психопатологические симптомы и участвует в патогенезе шизофрении [5, 23]. В своих исследованиях E.E. Lee и S. Hong (2017) показали, что более высокие по сравнению с контролем уровни IL-6 и TNF- α у больных шизофренией были достоверно связаны с депрессивными симптомами, с ухудшением психического и физического самочувствия, а также с более тяжелыми позитивными и негативными симптомами [23]. Многими авторами установлено, что иммунная дисфункция и воспаление при шизофрении могут способствовать ускоренному старению и повышению уровня коморбидности и смертности этих больных по сравнению с населением в целом [39, 40]. Уже в конце прошлого века было известно, что риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных шизофренией был в 2 раза выше, чем у пациентов без этой патологии [41]. В подтверждение этого результаты других исследований выявили у больных шизофренией с более высокой частотой встречаемости по сравнению со здоровыми аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания. В том числе диабет (13% против 3% у здоровых), артериальную гипертензию (27% против 17% у здоровых) и более низкий уровень холестерина высокой плотности (43,7 мг/дл против 49,3 мг/дл у здоровых людей) [42, 43].

Таким образом, рассмотренные данные свидетельствуют о том, что воспаление, развивающееся в результате нарушения функций мононуклеарной фагоцитарной системы иммунитета при шизофрении, может вызывать развитие когнитивных, негативных и позитивных симптомов у больных. Дальнейшее изучение этих вопросов способствует лучшему пониманию клеточно-молекулярных механизмов участия провоспалительных моноцитов в патогенезе шизофрении, а также может помочь в разработке новых эффективных методов лечения.

МОНОЦИТЫ И БАР

БАР — это тяжелое психическое заболевание, характеризующееся периодичностью возникновения аффективных нарушений в виде маниакальных, депрессивных или смешанных состояний (приступов, фаз, эпизодов), их обратимостью и развитием интермиссий с восстановлением психических функций, не приводящее к слабоумию [44].

В настоящее время БАР рассматривают как мульти-системное заболевание, так как оно часто ассоциируется с коморбидными системными воспалительными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, аутоиммунные расстройства, которые, как показано, ассоциированы с ранними проявлениями этого заболевания [45–48]. Существует большое количество исследований, свидетельствующих о дисфункции иммунного ответа, вовлеченного в патогенез БАР [8, 48, 49], а именно, сообщается, что БАР сопровождается провоспалительной активацией иммунитета. При этом для депрессии характерна повышенная активность ряда провоспалительных цитокинов, в частности IL-1b, IL-6, TNF- α [7, 24, 50–52], а также растворимых рецепторов к ним [52]. Есть сообщения о более высоких уровнях С-реактивного белка, хемокинов: MIP-1-альфа (Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha), также известного как CCL3; MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8) у больных с БАР по сравнению с больными с монополярной депрессией, которые могут свидетельствовать о более выраженной воспалительной реакции при БАР [53, 54].

Было высказано предположение, что воспаление, включающее изменения уровней воспалительных цитокинов, кортикостероидов, активности окислительного стресса и изменение нейрогенеза, является одной из причин, способной объяснить некоторые клинические особенности БАР [50], которые, по мнению авторов, включают прогрессирующее укорочение интервалов между эпизодами с каждым новым рецидивом заболевания. Действительно, по сообщениям некоторых авторов, увеличение продолжительности болезни и количества маниакальных и депрессивных эпизодов повышают риск развития соматических сопутствующих заболеваний, особенно связанных с метаболической и иммунной дисфункцией, при этом депрессия связана с риском развития, например сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, диабета и ожирения [48]. Было показано, что повышенная секреция цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 у больных БАР по сравнению со здоровыми людьми выявлялась на ранних стадиях болезни [22], тогда как по мере прогрессирования заболевания секреция цитокинов значительно снижалась [48]. Результаты других исследований также свидетельствовали, что эти биомаркеры могут различаться между ранними и поздними стадиями БАР, причем эти различия были параллельно связаны со структурными и нейрокогнитивными изменениями, характерными для каждой стадии БАР [50].

Вместе с тем несмотря на существование все большего количества исследований, проводимых у больных с БАР, механизмы иммунных изменений при этом заболевании остаются до конца не изученными. Действительно, простое измерение уровня периферических цитокинов дает ограниченную информацию о функционировании иммунной системы при БАР. Для подтверждения того, что именно моноциты/макрофаги являются источником повышенной секреции рассмотрен-

ных цитокинов у пациентов с БАР, Р. Ferrari и М.М. Parisi (2018) провели исследования, в которых при культивировании *in vitro* клеток моноцитарной клеточной линии U-937 с сывороткой крови пациентов с депрессией и манией выявили повышенную экспрессию клетками U-937 провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β и TNF- α , по сравнению с их уровнем, выявляемым при культивировании с сывороткой от здоровых и пациентов в ремиссии [55]. То есть было показано, что клетки моноцитарной клеточной линии U-937 дифференцируются под влиянием сывороточных факторов пациентов с депрессией и манией в провоспалительные моноциты/макрофаги и усиленно экспрессируют провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α . С точки зрения авторов, полученные результаты свидетельствуют о критической роли моноцитов/макрофагов как инициаторов или продолжателей системного воспаления, наблюдаемого у пациентов с БАР. В другой группе исследований, направленных на поиски профилирующих генов, связанных с провоспалительной активацией при БАР, была выявлена более высокая экспрессия когерентного набора из 34 транскриптов генов на циркулирующих моноцитах у 60–70% обследованных больных [8, 12]. В исследованиях В.С.М. Naarman и R.F. Lek (2014) была показана возможная связь между профилем экспрессии провоспалительных генов и течением заболевания при БАР, особенно у лиц с более ранним возрастом начала и более длительной продолжительностью заболевания [49].

Современные представления о природе БАР, которое характеризуется как нейропрогрессирующее заболевание, подтверждают существование потенциальной связи ухудшения симптоматических и функциональных показателей у больных с более ранним началом заболевания, с усилением воспаления и плохим ответом на терапию. Эти знания расширяют наши представления о возможном применении на ранних стадиях БАР противовоспалительных и нейропротекторных стратегий лечения, которые на более поздних стадиях могут иметь важное значение для предотвращения дисфункции мозга и снижения когнитивных функций [56].

Имеющиеся в настоящее время данные о мульти-системном характере БАР свидетельствуют о том, что биполярное расстройство и воспаление, лежащее в основе системных расстройств, могут быть общим фактором, участвующим в патогенезе БАР уже на ранних стадиях его развития. Вследствие этого целесообразно проведение скрининговых и диагностических исследований, а также комплексного лечения для снижения прогрессирования и преждевременной смертности больных [46]. С точки зрения авторов, рассмотрение биполярного расстройства как мультисистемного должно помочь переосмыслить понятие «расстройство разума» как «расстройство мозга и тела».

Понимание особенностей протекания воспалительных реакций у больных БАР способствует определению рациональных терапевтических целей и разработке новых видов лечения. Кроме того, эти пути дают убе-

дительное объяснение эффективности использования при БАР разнообразных методов лечения, которые, как представляется, имеют общие воздействия на окислительные, воспалительные и нейротрофические процессы.

МОНОЦИТЫ И ДЕПРЕССИЯ

Депрессия во всем мире является самым распространенным психическим расстройством. Депрессия, так же как шизофрения и БАР, характеризуется как тяжелое мультифакторное заболевание, связанное с различными процессами в головном мозге, такими как нейровоспаление, синаптическая дисфункция и когнитивный дефицит. Рецидивирующие депрессивные расстройства представляют серьезную проблему.

Среди биологических и психологических теорий, объясняющих причины депрессии, все большее значение приобретает гипотеза об активном воспалительном процессе, сопровождающем это заболевание. К маркерам воспаления при депрессии относят воспалительные ферменты (например, марганец-содержащую супероксиддисмутазу, миелопероксидазу, а также воспалительные и противовоспалительные цитокины) [57].

Еще в конце прошлого века была предложена модель активации системы воспалительного ответа при большой депрессии — так называемая «цитокиновая» гипотеза депрессии, основанная на предположении, что медиаторы воспаления играют жизненно важную роль в патофизиологии депрессивных расстройств [58]. Доказательства того, что активация иммунного воспаления участвует в патофизиологии или даже этиологии депрессии, состояли в том, что у больных выявлялось увеличение по сравнению с контролем количества моноцитов, нейтрофилов, активированных Т-лимфоцитов, секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-8, TNF- α [22, 24, 59–62], растворимых рецепторов к ним [22, 59], а также хемокинов MCP-1 (CCL-2), MCP-2 (CCL8) [17, 18].

В последнее время стало известно, что хемокины оказывают активирующее действие на периферические иммунные клетки, вызывая их провоспалительную активацию и рекрутирование с помощью хемотаксиса в воспаленную или поврежденную ЦНС, а также развитие нейродегенеративных и проапоптотических каскадов при депрессии [16], которые интерпретируются мозгом как стрессоры и способствуют развитию депрессии [60]. Подтверждением этому служат данные, свидетельствующие, что даже при отсутствии соматических заболеваний у больных депрессивные расстройства связаны с повышенным уровнем многих воспалительных цитокинов, например таких, как TNF- α , IL-1, IL-6 [63].

Существуют различные скрытые пути, посредством которых цитокины, являясь сигнальными молекулами иммунной системы, могут участвовать в патофизиологии депрессии. К наиболее важным относятся

цитокин-индуцированные изменения в метаболизме моноаминов, которые приводят к дефициту дофамина, норадреналина и серотонина, особенно в ядрах среднего мозга с широко распространенными проекциями, что считается одной из основных причин депрессии [62]. Показано, что повышенные уровни интерлейкинов, в том числе TNF- α , который индуцирует избыточный обратный захват моноаминов и, следовательно, существенно снижает выработку серотонина, вызывают когнитивный дефицит при депрессии [64, 65]. Кроме того, повышенные уровни TNF- α могут нарушать систему выработки мелатонина, что приводит к изменениям циркадных ритмов [66]. Показано, что цитокины индуцируют гиперсекрецию кортизола, который, непосредственно стимулируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, влияет на нервную, эндокринную и иммунную системы [67].

Изучение влияния разных классов антидепрессантов на уровень провоспалительных цитокинов при депрессии выявило возможный эффект снижения уровня IL-6 и TNF- α антидепрессантами — ингибиторами обратного захвата серотонина [63]. Вместе с тем в других исследованиях не было обнаружено различий в концентрации IL-1 β , IL-6 и IL-10 у пациентов с первым эпизодом депрессии и у пациентов, получавших лечение в связи с рекуррентным депрессивным расстройством [57, 62]. С точки зрения авторов, эти результаты свидетельствуют о том, что дисрегуляция уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) способствует развитию депрессивных симптомов, связанных с болезненным состоянием (например, усталостью, снотворными эффектами), а также с симптомами тревоги и депрессии [57] или представляет собой побочные эффекты заболевания [62]. С этими данными согласуются результаты исследований, в которых пациенты, получающие цитокиновую иммунотерапию, часто демонстрируют депрессивные симптомы, которые могут быть ослаблены антидепрессантами, что также подтверждает ведущую роль цитокинов в депрессивных расстройствах, вызывающих нейроэндокринные и нейрохимические изменения в ЦНС [57]. H. Anisman и Z. Merali (2002) показали, что взаимосвязь между цитокинами и депрессией характеризуется тем, что различные факторы могут прямо или косвенно влиять на активность цитокинов [59].

В то время как повышенные уровни цитокинов наиболее выражены при тяжелой (меланхолической) депрессии, их активность также может быть связана с хроническим течением заболевания, нейровегетативными особенностями депрессии (измененный режим сна, приема пищи, изменение веса, общей активности, усталость) или высоким восприятием стресса, характерным для депрессии [59].

J. Wiltink и M.E. Beutel (2011) показали, что диагноз депрессии часто ассоциируется с дислипидемией, ишемической болезнью сердца, диабетом и даже увеличивает риск сердечного приступа [68]. Это явление имеет еще один недооцененный аспект. Многие боль-

ные после появления симптомов депрессивных расстройств (ангедония, депрессия, пессимизм, подавленность, ухудшение когнитивных функций) прекращают лечение основного заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания), что в отдаленной перспективе приводит к диагностическому и терапевтическому порочному кругу и оказывает негативное влияние на качество жизни пострадавших лиц [69].

В наших предыдущих клинико-лабораторных исследованиях у больных юношескими депрессиями также был выявлен более высокий уровень IL-1 β и более низкие уровни противовоспалительных цитокинов IL-4 IL-10, то есть было показано, что дисбаланс продукции цитокинов существует уже на ранних этапах проявления депрессивных расстройств [70]. Следует отметить, что все приведенные данные касаются изучения у больных депрессией уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и продуцируемых моноцитами рецепторов к ним. Вместе с тем в доступной нам литературе отсутствуют подтверждения того, что повышенный уровень цитокинов у больных психическими расстройствами, в частности депрессией, продуцируют провоспалительные моноциты, обладающие фенотипом CD14⁺/CD16⁺. В нашем недавнем исследовании больных юношескими депрессиями, направленном на определение с помощью проточной цитофлуориметрии фенотипа моноцитов, участвующих в иммунном воспалении, был выявлен повышенный более чем в два раза по сравнению со здоровыми уровнем субпопуляции провоспалительных моноцитов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ [71]. Кроме того, в этих исследованиях выявлялась положительная корреляционная связь между уровнем CD14⁺/CD16⁺ моноцитов и повышением активности лейкоцитарной эластазы — фермента, который выделяется из нейтрофилов при развитии воспаления и, как было показано в других исследованиях, участвует в нейроиммунном воспалении у больных юношескими депрессиями [72]. С нашей точки зрения, полученные результаты подтверждают существующее представление о развитии нейроиммунного воспаления у больных юношескими депрессиями [72], а также свидетельствуют об участии провоспалительной субпопуляции моноцитов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ у больных уже на раннем этапе развития депрессивных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре обсуждается важная роль активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, следствием которой является увеличение количества провоспалительных моноцитов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ и повышение уровня продуцируемых ими провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии, которую они играют в развитии воспаления в патогенезе психических расстройств, таких как шизофрения, БАР и депрессия, в том числе и юношеская депрессия. Показано, что в результате нарушения целостности ГЭБ провоспалительные цитокины и хемоки-

ны активизируют провоспалительные моноциты и рекрутируют их в ЦНС, где они, взаимодействуя с клетками микроглии, вызывают их активацию, развитие нейродегенеративных и проапоптотических каскадов, которые способствуют когнитивному снижению и развитию психических расстройств у больных шизофренией, БАР и депрессией. Продемонстрировано, что высокие уровни IL-6 и TNF- α у больных шизофренией связаны с депрессивными симптомами, с ухудшением психического и физического самочувствия, а также с утяжелением положительной и негативной симптоматики. Представлены современные концепции о природе БАР, которые подтверждают существование потенциальной связи более высокого числа маниакальных и депрессивных эпизодов, характеризующихся ухудшением симптоматических и функциональных результатов у больных с более ранним началом заболевания, с выраженной иммунной дисфункцией и плохим ответом на терапию. Обнаружено, что при депрессии повышенные уровни цитокинов нарушают систему выработки мелатонина, а также существенно снижают продукцию серотонина, что приводит к изменениям циркадных ритмов и вызывает когнитивный дефицит у больных.

Следует отметить, что рассмотренные результаты исследований свидетельствуют о сходстве в характере цитокиновых изменений во время острой и хронической фаз заболеваний при шизофрении, БАР и депрессии, что повышает вероятность существования общих основных путей иммунной дисфункции в патогенезе этих заболеваний.

Приведены результаты исследований, показывающие, что изменение продукции цитокинов существует уже на ранних этапах проявления психических расстройств, и что в иммунном воспалении участвует провоспалительная субпопуляция моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности провоспалительные рецепторы CD16. Проанализированы результаты исследований, основанных на понимании клеточно-молекулярных механизмов активации моноцитарного звена иммунитета в патогенезе рассмотренных психических расстройств и направленных на поиски новых перспективных биомаркеров эффективного ответа на лечение и новых терапевтических методов комплексного применения психотропных и противовоспалительных препаратов в лечении больных с психическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, Aljama P, Ramirez R, Carracedo J. Senescent CD14⁺CD16⁺ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic Activity. *J. Immunol.* 2011;186(3):1809–1815. DOI: 10.4049/jimmunol.1001866
2. Zhu H, Ding Y, Zhang Y, Ding X, Zhao J, Ouyang W, Gong J, Zou Y, Liu X, Wu W. CTRP3 induces an intermediate switch of CD14⁺CD16⁺ monocyte subset with anti-inflammatory phenotype. *Exp. Ther. Med.* 2020;199(3):2243–2251. DOI: 10.3892/etm.2020.8467. Epub 2020 Jan 23.
3. Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevas CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP, Stefanis CN. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 2001;47(1):13–12. DOI: 10.1016/s0920-9964(00)00007
4. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry.* 2008;63(8):801–808. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.09.024 Epub 2007 Nov 19.
5. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen D. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 012;37(12):1901–1911. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.04.001
6. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, Kapczinsk F, Quevedo J. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience.* 2015;300:141–154. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.018
7. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen LV, Beumer W, Versnel MA, Drexhage HA. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.* 2010;10(1):59–76. DOI: 10.1586/ern.09.144
8. Lin Y, Peng Y, Zhu C, Su Y, Shi Y, Lin Z, Chen J, Cui D. Pretreatment Serum MCP-1 Level Predicts Response to Risperidone in Schizophrenia. *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2017;29(5):287–294. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.217093
9. Smith RS. A Comprehensive macrophage-T-lymphocyte Theory of Schizophrenia. *Med. Hypotheses.* 1992;39(3):248–257. DOI: 10.1016/0306-9877(92)90117
10. Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med. Hypotheses.* 1995;45(2):135–141. DOI: 10.1016/0306-9877(95)90062-4
11. Drexhage RC, van der Heul-Nieuwenhuijzen L, Padmos RC, van Beveren N, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, Drexhage HA. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010;13(10):1369–1381. DOI: 10.1017/S1461145710000799
12. Padmos RC, Hillegers M, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, de Ridder D, Kupka RW, Nolen WA, Drexhage HA. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch. Gen.*

- Psychiatry*. 2008;65(4):395–407. DOI: 10.1001/archpsyc.65.4.395
13. Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C, Olsson B, Zetterberg K, Blennow K, Pålsson E, Landén M. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci*. 2015;40(4):250–258. DOI: 10.1503/jpn.140183
 14. Reaux-Le Goazigo A, Van Steenwinckel J, Rostene W, Melik Parsadaniantz S. Current status of chemokines in the adult CNS. *Prog. Neurobiol*. 2013;104:67–92. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.02.001
 15. Reale M, Patruno A, De Lutiis MA, Pesce M, Felaco M, Di Giannantonio M, Di Nicola M, Grilli A. Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC. Neuroscience*. 2011;12(1):13–23. DOI: 10.1186/1471-2202-12-13
 16. Stuart MJ, Singhal G, Baune BT. Systematic Review of the Neurobiological Relevance of Chemokines to Psychiatric Disorders. *Front Cell. Neurosci*. 2015;9(10):357–383. DOI: 10.3389/fncel.2015.00357
 17. Eyre HA, Air T, Pradhan A, Johnston J, Lavretsky H, Stuart MJ, Baune BT. A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2016;4;68:1–8. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2016.02.006
 18. Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front Cell. Neurosci*. 2016;(3)10:144–158. DOI: 10.3389/fncel.2016.00144
 19. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Immunological dysfunction in schizophrenia: a systematic approach. *Neuropsychobiology*. 1998;37(4):186–193. DOI: 10.1159/000026501
 20. Katila H, Appelberg B, Hurme M, Rimón R. Plasma Levels of interleukin-1 Beta and interleukin-6 in Schizophrenia, Other Psychoses, and Affective Disorders. *Schizophr. Res*. 1994;12(1):29–34. DOI: 10.1016/0920-9964(94)90081-7
 21. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, Rabin BS. Serum interleukin-6 Concentration in Schizophrenia: Elevation Associated With Duration of Illness. *Psychiatry Res*. 1994;51(1):1–10. DOI: 10.1016/0165-1781(94)90042-6
 22. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A Meta-Analysis of Blood Cytokine Network Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder and Depression. *Mol. Psychiatry*. 2016;21(12):1696–1709. DOI: 10.1038/mp.2016.3. Epub 2016 Feb 23
 23. Lee EE, Hong S, Martin AS, Eyler LT, Jeste DV. Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2017;2(1):50–61. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.09.009
 24. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr. Bull*. 2018;44(1):75–83. DOI: 10.1093/schbul/sbx035
 25. Fillman SG, Cloonan N, Catts VS, Miller LC, Wong J, McCrossin T. 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
 26. Hong S, Lee EE, Sirkin MA, Soontornniyomkij B, Soontornniyomkij V, Achim CL, Reuter C, Irwin MR, Eyler LT, Jeste DV. Abnormalities in Chemokine Levels in Schizophrenia and Their Clinical Correlates. *Schizophr. Res*. 2017;181:63–69. DOI: 10.1016/j.schres.2016.09.019 Epub 2016 Sep 17.
 27. Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Hsiao JK, Swartz MS, Stroup T, Lieberman JA. Inflammatory Markers in Schizophrenia: Comparing Antipsychotic Effects in Phase 1 of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study. *Biol. Psychiatry*. 2009;66(11):1013–1022. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.06.005 Epub 2009 Jul 29.
 28. Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A, Marques TR, Zunszain PA, Morgan C, Murray RM, Pariante CM, Dazzan P. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophr. Bull*. 2015;41(5):1162–1170. DOI: 10.1093/schbul/sbv028
 29. Коляскина ГИ, Секирина ТП, Андросова ЛВ, Кушнер СГ, Васильева ЕФ, Бурбаева ОА, Морозова МА. Влияние атипичных нейролептиков на иммунную систему больных шизофренией. *Вестник Российской АМН*. 2007;(3):14–19.
 30. Koliaskina GI, Sekirina TP, Androsova LV, Kushner SG, Vasil'eva EF, Burbaeva OA, Morozova MA. The Influence of Atypical Neuroleptics on the Immune System of Patients With Schizophrenia. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*. 2007;(3):14–19. (In Russ.).
 31. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJH, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of Anti-Inflammatory Agents to Improve Symptoms in Patients With Schizophrenia: An Update. *Schizophr. Bull*. 2014;40(1):181–191. DOI: 10.1093/schbul/sbt139 Epub 2013 Oct 8.
 32. Mahmoud GS, El-Deek HE. Melatonin Modulates Inflammatory Mediators and Improves Olanzapine-Induced Hepatic Steatosis in Rat Model of Schizophrenia. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol*. 2019;11(3):64–75. eCollection 2019
 33. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Liu C, Reiter RJ. COVID-19; Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020;250:117583. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583 Epub 2020 Mar 23.
 34. Коляскина ГИ, Брусов ОС, Секирина ТП, Андросова ЛВ, Кушнер СГ, Васильева ЕФ, Лавров ВФ, Эбралидзе ЛК, Бурбаева ОА, Цуцурьковская МЯ, Каледва ВГ, Бархатова АН. Иммунная система при юношеской шизофрении в момент первой манифестации заболевания. *Сибирский вестник психиатрии и нар-*

- кологии. 2008;48(1):22–26. <http://elibrary.ru/item.asp?id=11739264>
- Kolyaskina GI, Brusov OS, Sekirina TP, Androsova LV, Kushner SG, Vasilyeva EF, Lavrov VF, Ebralidze LK, Burbayeva OA, Tsutsulkovskaya MYa, Kaleda VG, Barkhatova AN. Immune system in juvenile schizophrenia at the moment of the first disease manifestation. *Siberian journal of psychiatry and addiction psychiatry*. 2008;48(1):22–26. (In Russ.). <http://elibrary.ru/item.asp?id=11739264>
34. Zajkowska Z, Mondelli V. First-episode Psychosis: An Inflammatory State? *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2–3):102–108. DOI: 10.1159/000356536 Epub 2014 Feb.
 35. Corsi-Zuelli F, Loureiro CM, Shuhama R, Fachim HA, Menezes PR, Louzada-Junior P, Mondelli V, Del-Ben CM. Cytokine Profile in First-Episode Psychosis, Unaffected Siblings and Community-Based Controls: The Effects of Familial Liability and Childhood Maltreatment. *Psychol. Med.* 2020;50(7):1139–1147. DOI: 10.1017/S0033291719001016 Epub 2019 May 8.
 36. Noto C, Ota VK, Gouvea ES, Rizzo LB, Spindola LMN, Honda PHS, Quirino C, Belangero SI, Bressan RA, Gadelha A, Maes M, Brietzke E. Effects of Risperidone on Cytokine Profile in drug-naïve First-Episode Psychosis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014;18(4):1–8. DOI: 10.1093/ijnp/pyu042
 37. Hatzigelaki E, Tsiavou A, Gerasimou C, Vavougiou GD, Spathis A, Laskos E, Papageorgiou C, Douzenis A, Christodoulou N, Stefanis N, Pandidos DA, Nikolakakis N, Tsamakis K, Rizos E. Effects of olanzapine on cytokine profile and brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve subjects with first-episode psychosis. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(4):3071–3076. DOI: 10.3892/etm.2019.7285 Epub 2019 Feb 18.
 38. Orhan F, Schwieler L, Fatouros-Bergman H, Malmqvist A, Cervenka S, Collste K, Flyckt L, Farde L, Sellgren CM, Piehl F. Karolinska Schizophrenia Project (KaSP) Consortium, Engberg G, Erhardt S. Increased number of monocytes and plasma levels of MCP-1 and YKL-40 in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(5):432–440. DOI: 10.1111/acps.12944
 39. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br. J. Psychiatry.* 2006;188:122–127. DOI: 10.1192/bjp.188.2.122
 40. Kirkpatrick B, Messias E, Harvey PD, Fernandez-Egea E, Bowie CR. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr. Bull.* 2008;34(6):1024–1032. DOI: 10.1093/schbul/sbm140
 41. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry.* 1997;171:502–508. DOI: 10.1192/bjp.171.6.502
 42. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, Lamberti S, D'Agostino RB, Stroup TS, Davis S. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophrenia Research.* 2005;80(1):45–53. DOI: 10.1016/j.schres.2005.08.010 Epub 2005 Sep 28.
 43. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, Eaton WW, Nordentoft M, Mortensen PB. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *American Journal of Psychiatry.* 2014;171(2):218–226. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13010086
 44. Пантелеева ГП. Аффективный психоз. В кн.: Психиатрия. Руководство для врачей. В 2 томах. Под ред. АС Тиганова. Москва. Медицина. 2012;1:638–658. <http://ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/tiganov1.pdf>
 45. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Mora MEM, Browne MO, Ono Y, Villa JP, Sagar R, Zarkov Z, Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011;68:241–51. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
 46. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye R, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJ. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J. Affect. Disord.* 2012;141:1–10. DOI: 10.1016/j.jad.2011.12.049
 47. Magalhães PV, Kapczinski F, Nierenberg AA, Deckersbach T, Weisinger D, Dodd S, Berk M. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(4):303–308. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2011.01794.x Epub 2011 Nov 19.
 48. Ascoli BM, Parisi MM, Bristot G, Antqueviezc B, Géa LP, Colombo R, Kapczinski F, Guma FPCR, Brietzke E, Barbé-Tuana FM, Rosa AR. Attenuated inflammatory response of monocyte-derived macrophage from patients with BD: a preliminary report. *Int. J. Bipolar Disord.* 2019;7(1):13–33. DOI: 10.1186/s40345-019-0148-x
 49. Haarman BCM, Lek RF, Burger H, Netkova M, Drexhage RC, Bootsman F, Mesman E, Hillegers MH, Spijker AT, Hoencamp E, Drexhage HA, Nolen WA. Relationship between clinical features and inflammation-related monocyte gene expression in bipolar disorder — towards a better understanding of psychoimmunological interactions. *Bipolar Disord.* 2014;16(2):137–150. DOI: 10.1111/bdi.12142
 50. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yüce M, Gama CS, Dodd S, Dean B, Magalhães PV, Amminger P, McGorry P, Malhi GS. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress

- and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011;35:804–817. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.001
51. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol. Psychiatry.* 2013;74(1):15–25. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.007
 52. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2013;47(9):1119–1133. DOI: 10.1016/j.jpsy-chires.2013.05.018
 53. Brietzke E, Kauer-Sant'Anna M, Teixeira AL, Kapczinski F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Brain Behav. Immun.* 2009;23:1079–1082. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.04.008
 54. Bai Y-M, Su T-P, Li C-T, Tsai S-J, Chen M-H, Tu P-C, Chiou W-F. Comparison of Pro-Inflammatory Cytokines Among Patients With Bipolar Disorder and Unipolar Depression and Normal Controls. *Bipolar Disord.* 2015;17(3):269–277. DOI: 10.1111/bdi.12259 Epub 2014 Sep 25.
 55. Ferrari P, Parisi MM, Colombo R, Becker M, Fries G, Ascoli BM, Géa LP, Anna MK, Kapczinski F, Klamt F, Guma FT, Rosa AR, Barbé-Tuana FM. Depression and Mania Induce Pro-inflammatory Activation of Macrophages Following Application of Serum From Individuals With Bipolar Disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2018;16(1):103–108. DOI: 10.9758/cpn.2018.16.1.103
 56. Bauer IE, Soares JC, Selek S, Meyer TD. The link between refractoriness and neuroprogression in treatment-resistant bipolar disorder. Halaris A, Leonard BE (eds): *Neuroprogression in Psychiatric Disorders. Mod. Trends Pharmacopsychiatry.* Basel, Karger, 2017;31:10–26. DOI: 10.1159/000470803
 57. Gałeczki P, Talarowska M. Inflammatory Theory of Depression. *Psychiatr. Pol.* 2018;52(3):437–447. DOI: 10.12740/PP/76863 Epub 2018 Jun 30.
 58. Maes M. Major Depression and Activation of the Inflammatory Response System. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999;461:25–46. DOI: 10.1007/978-0-585-37970-8_2
 59. Anisman H, Merali Z. Cytokines, Stress, and Depressive Illness. *Brain Behav. Immun.* 2002;16(5):513–24. DOI: 10.1016/s0889-1591(02)00009-0
 60. Anisman H, Merali Z. Cytokines, Stress and Depressive Illness: Brain-Immune Interactions. *Ann. Med.* 2003;35(1):2–11. DOI: 10.1080/07853890310004075
 61. Hayley S, Merali Z, Anisman H. Stress and Cytokine-Elicited Neuroendocrine and Neurotransmitter Sensitization: Implications for Depressive Illness. *Stress.* 2003;6(1):19–32. DOI: 10.1080/1025389031000091167
 62. Talarowska M, Szemraj J, Gałeczki P. The Role of Interleukin Genes in the Course of Depression. *Open Med. (Wars).* 2016;11(1):41–48. DOI: 10.1515/med-2016-0009. eCollection 201662
 63. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(12):2452–2459. DOI: 10.1038/npp.2011.132 Epub 2011 Jul 27.
 64. Catena-Dell'Osso M, Rotella F, Dell'Osso A, Fagiolini A, Marazziti D.. Inflammation, serotonin and major depression. *Curr. Drug Targets.* 2013;14:571–577. DOI: 10.2174/13894501113149990154
 65. Bobińska K, Gałeczka E, Szemraj J, Gałeczki P, Talarowska M. Is there a link between TNF gene expression and cognitive deficits in depression? *Acta Biochim. Pol.* 2017;64(1):65–73. DOI: 10.18388/abp.2016_1276 Epub 2016 Dec 16.
 66. Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MM, Markus RP. Pineal melatonin and the innate immune response: The TNF-alpha increase after cesarean section suppress nocturnal melatonin production. *J. Pineal. Res.* 2007;43:365–371. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2007.00487.x
 67. Hansson PB, Murison R, Lund A, Hammar Å. Cognitive functioning and cortisol profiles in first episode major depression. *Scand. J. Psychol.* 2015;56(4):379–383. DOI: 10.1111/sjop.12230 Epub 2015 Jun 1.
 68. Wiltink J, Beutel ME, Till Y, Ojeda FM, Wild PS, Münzel T, Blankenberg S, Michal M. Prevalence of distress, comorbid conditions and well being in the general population. *J. Affect. Disord.* 2011;130(3):429–437. DOI: 10.1016/j.jad.2010.10.041 Epub 2010 Nov 23.
 69. Gałeczki P, Talarowska M, Moczulski D, Bobinska K, Opuchlik K, Gałeczka E, Florkowski A, Lewinski A. Working memory impairment as a common component in recurrent depressive disorder and certain somatic diseases. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2013;34(5):436–445.
 70. Коляскина ГИ, Секирина ТП, Васильева ЕФ, Кушнер СГ, Петракова ЛН, Бархатова АН, Омельченко МА. Особенности иммунной системы и риск развития эндогенного психоза в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии имени СС Корсакова.* 2014;114(3):46–49. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-7298201437>
 71. Васильева ЕФ, Секирина ТП, Сарманова ЗВ, Зозуля СА, Омельченко МА, Ключник ТП. Оценка уровня субпопуляции моноцитов CD14⁺/CD16⁺ у больных юношескими депрессиями. *Медицинская иммунология.* 2019;21(2):257–268. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-257-268
 - Васильева ЕФ, Секирина ТП, Сарманова ЗВ, Зозуля СА, Омельченко МА, Ключник ТП. Estimation of level of

subpopulation cd14+/cd16+ monocytes in patients with juvenile depressions. *Medical Immunolog.* 2019;21(2):257–268. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-257-268

72. Ключник ТП, Омельченко МА, Сарманова ЗВ, Зозуля СА, Отман ИН, Дупин АМ, Каледа ВГ. Возможность использования иммунологических показателей для оценки риска манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими расстройствами юношеского возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени СС Корсакова.* 2014;114(10–1):97–101. Mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-

psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/downloads/ru/031997-729820141019

Kliushnik TP, Omel'chenko MA, Sarmanova ZV, Zozulia SA, Otman IN, Dupin AM, Kaleda VG. Possibilities of the use of immunological indicators for the assessment of the risk of manifestation of endogenous psychoses in patients with nonpsychotic disorders of the juvenile age. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni SS Korsakova.* 2014;114(10–1):97–101. (In Russ.). Mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/downloads/ru/031997-729820141019

Сведения об авторах

Васильева Елена Федоровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-0218-833X>

E-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Брусов Олег Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1269-679X>

E-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Information about the authors

Elena F. Vasilyeva, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, laboratory of Biochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0218-833X>

E-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Oleg S. Brusov, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Head of Biochemistry laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1269-679X>

E-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Васильева Елена Федоровна/Elena F. Vasilyeva

E-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Дата поступления 27.07.2020
Received 27.07.2020

Дата рецензии 26.08.2020
Revised 26.08.2020

Дата принятия 03.09.2020
Accepted for publication 03.09.2020

Деменции позднего возраста: факторы, ассоциированные со скоростью прогрессирования деменции. Часть 2

Михайлова Н.М.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: неуклонное прогрессирование деменции характеризуется разной скоростью, что обусловило клиническое разграничение деменций с быстрым и медленным нарастанием тяжести когнитивного снижения. Поиск клинических факторов, гипотетически ответственных за различия в скорости прогрессирования деменции, является одним из аспектов исследований проблемы деменций позднего возраста. **Цель:** обобщить результаты изучения влияния отдельных клинических факторов на различия в темпе прогрессирования деменций позднего возраста. **Материал и метод:** по ключевым словам «поздний возраст», «деменция», «скорость прогрессирования», «возраст начала», «некогнитивные расстройства», «нозомодифицирующая терапия» отобраны и проанализированы статьи в базах MEDLINE/PubMed с 1990 по 2020 г., а также релевантные статьи в списках литературы анализированных работ. **Заключение:** различные параметры заболевания исследованы в качестве ассоциированных с паттерном прогрессирования деменции. В отношении части из них результаты достигали согласованности в признании связи со скоростью прогрессирования деменции, в отношении других такие свидетельства неоднозначны. Большие расхождения имеются во взглядах на гендерные различия, в то время как ранний возраст начала заболевания, исходно большая выраженность когнитивного снижения, массивность нейропсихиатрических расстройств согласованно признаются ассоциированными с быстрым прогрессированием деменции. Исследователей объединяет устойчивое представление о нелинейном характере прогрессирования деменции на этапах мягкой, умеренной и тяжелой деменции. Результаты изучения коморбидности в основном сходны в отношении признания влияния СФР, прежде всего артериальной гипертензии, на скорость прогрессирования деменции. Доказательство эффективности нозомодифицирующей терапии, замедляющей прогрессирование деменции, единодушно считается актуальной задачей, решению которой способствует разработка новых концепций патогенеза деменций и поиск новых мишеней терапии. **Результаты** изученного направления исследований подтверждают гипотезу о том, что прогрессирование деменции происходит по различным патогенетическим механизмам, которые определяют скорость нарастания деменции. Ведение больных деменцией в практике предполагает учет различных факторов, влияющих на скорость прогрессирования деменции, для планирования объема и характера лечебной помощи.

Ключевые слова: поздний возраст; деменция; скорость прогрессирования; возраст начала; некогнитивные расстройства; нозомодифицирующая терапия.

Для цитирования: Михайлова Н.М. Деменции позднего возраста: факторы, ассоциированные со скоростью прогрессирования деменции. Часть 2. *Психиатрия*. 2020;18(4):93–113. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-93-113>

Конфликт интересов отсутствует

Old Age Dementias: Factors Associated with Dementia Progression Rate. Part 2

Mikhaylova N.M.

FGBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

REVIEW

Summary

Background: steady progression of dementia is characterized with various rates, which specified clinical differentiation of dementias with rapid and slow increase of cognitive decline severity. The search for clinical factors, hypothetically responsible for differences in late age dementia progression rate, is one of the aspects of investigation of late age dementias. **The objective** was to generalize the results of the study of separate clinical factors effect on the differences in the late age dementia progression rate. **Material and methods:** papers in MEDLINE/PubMed bases from 1990 to 2020 were selected and analyzed according to the key words: "late age", "dementia", "progression rate", "age of onset", "non-cognitive disorders", "nosomodifying therapy", as well as relevant papers in the literature of the analyzed works. **Conclusion:** various parameters of the disease were studied as associated with dementia progression pattern. As regards part of them the results achieved compliance in recognition of association with dementia progression rate. As for the others this evidence is ambiguous. There are large discrepancies in attitudes to gender differences, while early age of disease onset, initially great intensity

of neuropsychiatric disorders are concordantly admitted as associated with dementia rapid progression. The researchers are united with steady idea of nonlinear character of dementia progression at the stages of mild, moderate and severe dementia. **The results** of study of comorbidity are basically similar with regard to recognition of SFD influence, first of all, of arterial hypertension on dementia progression rate. The evidence of the efficacy of nosomodifying therapy, decelerating dementia progression, is unanimously considered an urgent problem. The development of new dementia pathogenesis concepts and the search for new therapy targets, are conducive to the solution of this problem. The results of the investigated direction of studies confirm the hypothesis of the fact that dementia progression occurs according to various pathogenetic mechanisms, which determine the dementia increasing rate. The management of patients with dementia in practice presupposes taking into account of various factors, influencing dementia progression rate, for planning of the volume and character of medical care.

Keywords: old age; dementia; progression rate; age of onset; non-cognitive disorders; nosomodifying therapy.

For citation: Mikhaylova N.M. Old Age Dementias: Factors Associated with Dementia Progression Rate. Part 2. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):93–113. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-93-113>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

В первой части обзора научных публикаций по проблеме скорости прогрессирования деменций рассмотрены работы, касающиеся естественного течения деменций, методик определения скорости прогрессирования деменции, частоты заболеваний с быстрым и медленным прогрессированием и различий в их нозологической принадлежности.

Вторая часть обзора литературы посвящена рассмотрению исследований, в задачи которых входил поиск корреляций быстрого или медленного нарастания тяжести деменции с другими значимыми характеристиками заболевания. Результаты исследований имеют значение для прогноза и разработки мер по устранению или смягчению влияния факторов, предположительно ответственных за различия в скорости прогрессирования деменции. Задача замедления прогрессирования деменции и отсрочивания тотальной несостоятельности стоит перед разработчиками новых методов патогенетически обоснованной терапии. Улучшению качества жизни больных деменцией и ухаживающих лиц, как правило, членов их семей, также может способствовать облегчение воздействия отдельных факторов, ассоциированных с нарастанием тяжести заболевания.

Цель настоящего обзора — рассмотреть и обобщить результаты изучения роли факторов, ассоциированных с различиями в скорости прогрессирования деменций позднего возраста. Как и в части 1 обзора, рассмотренные научные публикации касаются результатов исследований, проведенных на пациентах с уже развившейся деменцией, то есть клинической стадией заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Для составления обзора литературы по ключевым словам «поздний возраст», «деменция», «скорость прогрессирования», «гендерные различия», «возраст начала», «некогнитивные расстройства», «нозомодифицирующая терапия» отобраны статьи в базах MEDLINE/PubMed с 1990 по 2020 г., а также релевантные ссылки в списках литературы анализированных статей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЕМПОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАЗВИВШЕЙСЯ ДЕМЕНЦИИ

Исследования по этой проблеме сосредоточены преимущественно на болезни Альцгеймера, самом распространенном и пока неизлечимом заболевании. Существует большая вариабельность в темпе нарастания когнитивного снижения при болезни Альцгеймера (БА), однако недостаточно известно о факторах, влияющих на скорость прогрессирования БА. Исходя из того, что БА ассоциирована с ухудшением когнитивных функций вследствие разных причин, о которых известно далеко не все, во многих исследованиях пытались определить факторы, связанные с различиями в темпе прогрессирования деменции. Многие параметры заболевания исследованы в качестве предикторов быстрого или медленного паттернов прогрессирования, однако только в отношении немногих из них результаты устойчивые. Метаанализ 37 исследований (общее количество случаев 3492) не обнаружил характеристик, значимо коррелирующих со скоростью прогрессирования деменции [1].

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ, ВОЗРАСТ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ И УРОВЕНЬ ОБРАЗОВАНИЯ

Наибольшая неопределенность касается ассоциации скорости прогрессирования деменции с полом, несмотря на то что принадлежность к женскому полу всегда связывалась с большей частотой деменции. В одних исследованиях не получено различий в характеристиках траектории и темпа прогрессирования деменции в зависимости от пола больных [2, 3]. В то же время 4-кратная катамнестическая оценка за 18 месяцев наблюдения показала, что у больных деменцией мужчин хуже прогноз прогрессирования деменции и показатели смертности, а также чаще раннее помещение в учреждения длительного пребывания [4]. В других исследованиях быстрый темп прогрессирования, напротив, чаще обнаруживался у женщин [5, 6]. Некоторыми авторами принадлежность больных к мужско-

му полу даже рассматривалась как фактор-протектор быстрого прогрессирования [7].

Некоторые расхождения имеют место и в результатах изучения влияния возраста начала заболевания на скорость прогрессирования деменции. В одних работах в группах больных с «быстрым» и «медленным» прогрессированием возраст начала заболевания и возраст при первом визите не различались, хотя период дожития от начала заболевания в «быстрой» группе был короче [2, 8]. Показано, что с увеличением возраста начала заболевания значимо возрастает доля больных БА с медленным и постепенным ухудшением когнитивных функций и повседневной активности [3]. По результатам другого исследования, увеличение возраста начала заболевания коррелировало с «быстрым» типом прогрессирования деменции [9]. При анализе случаев БА только с ранним началом не обнаружено влияния возраста начала на скорость прогрессирования деменции [5, 10].

В недавнем исследовании, нацеленном на изучение характера прогрессирования в зависимости от возраста начала БА, состояние 1679 больных БА (152 с ранним началом и 1527 с поздним началом) оценивали спустя 12, 36 и 60 месяцев. Значимых различий в скорости изменения мини-теста (Mini Mental State Examination, MMSE) не получено. Однако авторами отмечена тенденция к более быстрому прогрессированию БА с ранним началом в первые три года после установления диагноза, в то время как при увеличении сроков катамнеза различий в нарастании тяжести деменции при сравнении случаев БА с ранним и поздним началом не обнаружено [11].

Низкий уровень образования, как известно, признан одним из важных факторов риска развития деменции. Однако изучение влияния уровня образования на скорость прогрессирования когнитивного снижения на клинической стадии заболевания дало неоднозначные результаты. В исследовании R.S. Doody и соавт. значимых различий в уровне образования при разном темпе прогрессирования деменции получено не было. Больные без прогностических признаков быстрого прогрессирования (так называемые «негативные пре-прогрессоры» по значению Preprogression Rate, PPR) учились в среднем 11 лет, при медленном типе прогрессирования — 14 лет, при промежуточном типе — 13 лет, а при быстром прогрессировании — 12 лет [12].

Наиболее интересны, казалось бы, парадоксальные результаты исследований об обратном соотношении уровня образования и темпа прогрессирования уже развившейся деменции. В этих работах обнаружена корреляция более высокого уровня образования с более быстрым, иногда стремительным нарастанием деменции.

Катамнестическая когорта из 670 пациентов с БА была разделена на три группы по уровню образования: низкий (≤ 8 лет), промежуточный (9–12 лет) и высокий (> 12 лет). Динамику когнитивных функций оценивали на протяжении 3,5 года с использованием

мини-теста (MMSE) и шкалы оценки деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale). Показано, что средний суммарный балл мини-теста ухудшался достоверно быстрее у лиц с высоким и промежуточным уровнем образования в сравнении с лицами с низким уровнем образования [13]. По данным другого исследования, один дополнительный год образования увеличивал риск прогрессирования заболевания в 1–2 раза [14]. Эти результаты находили подтверждение и в более поздних исследованиях [3, 10, 15, 16].

Изучение случаев БА с ранним началом обнаружило ежегодное снижение мини-теста (MMSE) в среднем на 1,54 балла, увеличение показателя повседневной активности (Activity of Daily Living, ADL) на 3,46 балла и на 1,15 по клинической шкале оценки деменции (Clinical Dementia Scale, CDR). Пациенты с высоким уровнем образования демонстрировали более быстрое ухудшение всех трех показателей, хотя у женщин оно отмечено только по показателю ADL [5]. Относительно недлительный анамнез до установления диагноза был еще одной характеристикой при быстром прогрессировании болезни в корреляции с высоким уровнем образования. Согласно концепции авторов, высокий уровень образования, более высокий профессиональный уровень, преморбидная личностная активность представляют собой суррогаты высокого когнитивного резерва. Предполагается, что лица с большим когнитивным резервом более длительно толерантны к грузу альцгеймеровской морфологической патологии до наступления клинически выраженной деменции. Когнитивный резерв, по мнению исследователей, может также играть роль тормоза церебрально-сосудистого механизма, разрушающего когнитивный процессинг еще до наступления момента, когда у пациента манифестирует когнитивное снижение. В другом исследовании у 67 (70%) пациентов клиники памяти скорость прогрессирования деменции оказалась больше ожидаемой за 2 года после появления симптомов. Среди них женщин оказалось 63%, средний возраст составил 68 лет (от 45,4 до 89,6 года), уровень образования в среднем 12 лет [17].

Между тем есть и другие наблюдения, свидетельствующие о негативной роли низкого уровня образования для темпа прогрессирования БА. По результатам проспективного обсервационного исследования, более 200 амбулаторных больных в течение 18 месяцев обнаружена корреляция быстрого ухудшения — на 2,5 пункта и более по клинической шкале оценки деменции (CDR) — с низким уровнем образования [18].

Различия в представлениях о значении уровня образования для скорости прогрессирования деменции послужили основанием для проведения исследования, в которое включили 663 биомаркер-позитивных участника (среди них 462 больных с клинической стадией БА и 201 пациент с продромальной или преклинической стадией) [19]. Уровень образования рассматривался как показатель когнитивного резерва, а интракраниальный объем мозга по картине нейровизуализации

считался отражением мозгового резерва. Когнитивные функции оценивались в 5 сферах (память, внимание, речь, зрительно-пространственные способности и исполнительные функции) на разных стадиях болезни. Стратификация случаев по стадиям болезни показала, что эффект когнитивного резерва, то есть уровня образования, на внимание и исполнительные функции выше на продромальной стадии, чем на стадии деменции. В целом когнитивный и мозговой резерв, по мнению авторов, обнаруживали независимый эффект в отношении когнитивных симптомов, но сочетание ограниченного когнитивного и мозгового резерва объясняло ухудшение выполнения когнитивных тестов на стадии уже развившейся деменции.

ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ДИАГНОЗА ДЕМЕНЦИИ

Прогностическая оценка этого фактора при изучении скорости прогрессирования деменции стала практически обязательным аспектом исследований, а их результаты ожидаемо оказались наиболее консолидированными. Собственно, на основании различий в изменении со временем исходных тестовых оценок когнитивного снижения формировалось представление о темпе нарастания деменции.

При разделении участников исследований на «быстрых и медленных прогрессоров» исходное значение мини-теста (MMSE) оказалось достоверно ниже в «быстрой» группе, чем в «медленной» [2, 8]. Как правило, с более низким показателем когнитивного функционирования при первичном обследовании связывают быстрое наступление продвинутой стадии деменции. По данным разных авторов, более высокий исходный показатель по шкале ADAS статистически значимо коррелировал с «быстрым» и «промежуточным» типом прогрессирования [7, 9, 20–23].

Для установления связи между когнитивными показателями, социально-демографическими и клиническими данными, показателями функционирования и темпом нарастания деменции у 72 больных БА (средний возраст 75,3 года) применяли простой линейный и множественный регрессионный анализ изменения мини-теста (MMSE) за один год [24]. В отличие от многих ранее предполагаемых факторов самым значимым предиктором прогрессирования деменции оказалось ухудшение способности к осуществлению повседневной деятельности.

Проспективное изучение в течение года 521 случая БА (средний возраст 80,8 года; 66% женщины; средний показатель MMSE 20,5 балла) показало, что с быстрым темпом прогрессирования коррелировало исходное значение MMSE < 20 баллов, а также наличие деменции у родственников [6].

В лонгитудинальном обсервационном исследовании в Норвегии для определения темпа прогрессирования деменции изучали значение исходных показате-

телей шкал CDR, MMSE и ADL [25]. Среднее ежегодное увеличение CDR достигало 1,6, показатель мини-теста уменьшался в среднем на 1,9, ADL — на 1,3. Почти в половине наблюдений (46,8%) наблюдалось медленное прогрессирование деменции (менее 1 балла в год по CDR). Наиболее сильные корреляции связывали показатели CDR и ADL, наименьшие — суммарный балл MMSE и показатель ADL.

В мультицентровом исследовании обнаружена корреляция скорости прогрессирования деменции с типом когнитивного снижения. В анализ были включены данные 1066 пациентов (средний возраст 71 ± 9 лет; 51% женщин). Исходно выделили два типа когнитивных расстройств — с преобладанием расстройств памяти (663 больных; мини-тест 24) и с преобладанием других, немнестических расстройств (403 больных; мини-тест 23,1). В когорте с немнестическим типом когнитивного снижения за время катамнеза ухудшение показателя мини-теста оказалось более выраженным — на 2,8 в год, при мнестическом типе — на 1,9 в год, то есть немнестический тип исходного когнитивного снижения коррелировал с более быстрым прогрессированием деменции [26].

РАЗЛИЧИЯ ТЕМПА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ДЕМЕНЦИИ

Клиницистам и исследователям давно известно, что темп прогрессирования когнитивного снижения отличается на разных стадиях заболевания, что находит отражение и в разной длительности стадий мягкой, умеренно выраженной и тяжелой деменции.

В первом проспективном исследовании В. Reisberg и соавт. изучена длительность клинических стадий деменции. По данным авторов, период с отчетливыми когнитивными, поведенческими расстройствами и функциональным снижением длится от 2 до 15 лет. На этом этапе степень тяжести и темп прогрессирования обнаруживают очевидные различия. По мнению авторов, в аспекте моделирования течения деменции наиболее важна эта стадия, отражающая соотношение тяжести когнитивного снижения с увеличением морфологических признаков поражения, особенно обнаруженных на аутопсии. Авторы обращают специальное внимание на то, что на тяжелой стадии деменции трудно измерить скорость прогрессирования [27].

В работе R.G. Stern и соавт., первыми поставивших задачей изучение темпа прогрессирования деменции, ежегодное измерение когнитивного снижения у больных БА показало более медленное его нарастание на стадии мягкой деменции, чем на стадии умеренной деменции [2]. В представлении авторов связь нейропатологических изменений (численности сенильных бляшек и нейрофибриллярных узелков) с когнитивными и поведенческими расстройствами состоит в том, что массивность морфологических изменений при незначительности симптомов может быть отражением способности к компенсации на стадии мягкой и уме-

ренной степени тяжести нейронального повреждения. Но каждая последующая потеря нейронов приводит к значительному когнитивному снижению. Замедление темпа прогрессирования на стадии тяжелой деменции, по мнению авторов, объясняется утратой ресурсов дальнейшего ухудшения на этой стадии и, возможно, тем, что когнитивные способности настолько снижены, что их изменение малозаметно.

В сравнительных исследованиях течения заболевания нейродегенеративного и сосудистого генеза в группе БА не обнаружено достоверных различий в частоте качественных ошибок в зависимости от тяжести, однако в группе сосудистой деменции (СоД) паттерн качественных ошибок изменялся с нарастанием тяжести деменции [28, 29]. При очень мягкой альцгеймеровской деменции частота всех качественных ошибок была менее 20%. Показано, что на этапе мягкой сосудистой деменции прогрессирование было более медленным, чем на более тяжелых стадиях [30]. В другом исследовании динамика ухудшения выполнения когнитивных тестов показала, что при СоД на протяжении почти 4/5 времени наблюдения отмечается более медленное прогрессирование с ускорением к концу этого периода, а неуклонное прогрессирование более характерно для деменции альцгеймеровского типа [14].

Интерес к проблеме различий в темпе прогрессирования деменций значительно возрос при обработке данных длительного, зачастую многолетнего наблюдения большого числа больных, а также в связи с интерпретацией расхождений в результатах клинических испытаний с большим числом участников. В одном из таких исследований проведен анализ 1321 обращения в Университетский центр более чем за 20 лет [15]. Анализировали различия в скорости прогрессирования деменции. Каждого пациента относили к «быстрому» или «медленному» паттерну прогрессирования. Получено 6 различных конфигураций длительности фазы ускорения когнитивного ухудшения. Пациенты, у которых было медленное прогрессирование на ранних стадиях заболевания, сохраняли этот паттерн и на дальнейшей стадии. Вместе с тем отличия средней длительности стадий при быстром и медленном прогрессировании достигали 2 лет. Авторами выдвинуто предположение о различиях в генетических факторах, а именно тех, что ассоциированы с уровнем фосфорилированного тау в ликворе.

В проекте ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) изучено естественное течение БА и изменение соотношения когнитивного и функционального снижения у получавших плацебо пациентов с мягкой деменцией (MMSE score ≥ 20 and ≤ 26) и умеренной деменцией (MMSE score ≥ 16 and ≤ 19). Значимые корреляции зависели от стадии болезни, особенно при прогрессировании от преклинической стадии до умеренной деменции. Показано, что уменьшение суммы баллов мини-теста на 3 и более в год более характерно для исходно умеренной деменции (43,2%), чем для мягкой деменции (20,1%) без отличий по полу, возрасту

и уровню образования. По мнению авторов, эти различия следует учитывать при наборе больных в РКИ эффективности новых методов терапии [31].

Динамическое наблюдение и обследование пациентов с мягким когнитивным снижением (МКС) и мягкой деменцией при БА в течение 2 лет показало, что возраст, уровень функционирования, общие когнитивные способности, условия проживания, супружеский статус не были значимо связаны со скоростью когнитивного снижения. Однако некоторые отличия траекторий исполнительных функций, обнаруженные на разных по времени этапах дальнейшего динамического обследования, свидетельствовали об отличиях темпа прогрессирования когнитивного снижения в сравниваемых группах [32]. В другом исследовании анализ 521 случая БА (средний возраст 80,8 года; 66% женщины; средний показатель мини-теста 20,5 балла) показал общую частоту быстрого прогрессирования в 40,9% случаев. Доля быстрого прогрессирования при мягкой деменции составила всего 22,3%, при умеренной деменции — 53,5% [6].

Таким образом, исследователей объединяет устойчивое представление о неравномерном, или нелинейном, характере прогрессирования деменции на разных этапах заболевания — мягкой, умеренной и тяжелой деменции.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ В ОЦЕНКЕ СКОРОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИИ

Предпринимались попытки поиска различий в выполнении когнитивных тестов для оценки скорости прогрессирования нарушений в разных когнитивных сферах при деменции разной степени тяжести и различного генеза. Уже в ранних исследованиях обнаружены значимые различия в темпе нарастания расстройств памяти при БА и смешанной деменции, в то время как эти различия при БА и СоД не достигали статистической значимости. При СоД меньший дефицит памяти в начале заболевания, но относительно более быстрое прогрессирование расстройств памяти и способности к счету, чем при БА и смешанной деменции. Аналогичные тенденции отмечены и в отношении расстройств праксиса [28].

В сравнительном исследовании БА и СоД количественная оценка теста рисования часов (Clock Drawing Test, CDT) положительно и достоверно коррелировала с общим баллом MMSE. Однако в группе больных БА концептуальный дефицит был наиболее частым (> 60%), на втором месте оказался пространственный дефицит и/или дефект планирования (40–60%). При умеренной деменции наиболее частым был концептуальный дефицит (90%). Частота графических ошибок нарастала с утяжелением деменции, хотя и недостоверно. Напротив, частота пространственного дефицита и/или дефекта планирования при мягкой СоД была выше (68%), чем при умеренной СоД (30%). Частота графических затруднений при умеренной СоД выше (60%), чем при

умеренной БА (14%). Эти результаты позволили авторам предположить, что семантическое снижение может играть первостепенную роль, а лобные исполнительные дисфункции и зрительно-пространственное ухудшение играют добавочную роль в плохом выполнении CDT больными БА. Этот паттерн сохраняется при усилении тяжести деменции. Авторами сделан вывод о том, что когнитивный профиль достоверно различается при БА и СоД в основном на стадии мягкой и умеренной деменции, а тест рисования часов может способствовать их диагностическому разграничению [29].

В другой работе 655 больных БА и 383 лиц из группы нормального контроля ежегодно проходили обследование с применением нейропсихологических тестов из батареи CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), в которые входили MMSE, CDR и BDRS [33]. Результаты показали не только значительное снижение показателей за 4 года (на 22,2 пункта), но и значимые различия в показателях тестов семантического называния, узнавания лиц (но не теста запоминания слов и теста вербальной беглости). Однако попытка моделирования прогноза на основании этих данных оказалась успешной только в 16%, в то время как клиническая оценка в совокупности с тестовой — в 50%.

По результатам другого исследования, подтверждено непропорциональное ухудшение в разных когнитивных сферах (процессинг памяти, логическая память, семантическое называние, беглость категориальная и вербальная и др.), в то время как такой диспропорциональности не обнаружено в отношении внимания и других исполнительских функций. Ухудшение некоторых функций отчетливо прогрессировало за 8 мес., других — только за 16 мес. Предсказание прогрессирования деменции оказалось возможным лишь в 48% случаев. По мнению авторов, это важно иметь в виду для предсказания течения заболевания при наличии жалоб на ослабление памяти, а также при отборе пациентов в клинические исследования [34].

Использование ADAS-cog, эталонного комплекса тестов для изучения динамики когнитивного снижения при БА, позволило разграничить случаи быстрого и медленного прогрессирования деменции за период катамнеза от 21 до 27 мес. При разных паттернах прогрессирования получены значимые различия в оценках исходного выполнения ряда тестов (вербальная серия на внимание; логическая память; зрительное воспроизведение; блок рисования; контролируемый устный тест словесных ассоциаций) [20]. В другом исследовании 130 больных БА с поздним началом (средний возраст 82 года) с исходным мини-тестом 23 балла рассматривались как быстрые прогрессоры при ухудшении мини-теста более чем на 3 балла за первые 6 мес. амбулаторного наблюдения, а наиболее прогностически значимыми оказались результаты теста на свободное припоминание и категориальную беглость [35].

В работах последних лет наиболее значимыми для определения скорости прогрессирования демен-

ции при БА за три года наблюдения признаются тесты не только на вербальную эпизодическую память, но и на семантическую память [36]. Семантическую память исследовали в динамике по тестам устного конфронтационного называния, категориальной беглости, семантического распознавания, семантического называния и семантической плотности в последовательной письменной речи [37]. Спустя год результаты многих показателей семантической памяти ухудшились на 1/3 или 1/2 стандартного отклонения в корреляции с общим когнитивным снижением, тяжестью деменции и способностью к повседневной активности. Факторный анализ показал, что рассмотренные по отдельности исходные показатели конфронтационного называния и категориальной беглости явились предикторами тяжести деменции, в то время как тесты на семантическое узнавание в совокупности с семантическим называнием были предикторами общего когнитивного снижения, но не прогнозировали ухудшение функционального статуса.

Предпринималась попытка различения вариаций прогрессирования несостоятельности на стадии тяжелой деменции. С этой целью обитателей интернатов, больных деменцией, обследовали при поступлении с использованием батареи тестов тяжелой деменции и шкалы когнитивных флюктуаций. Показатели первичного обследования и результаты дальнейшего наблюдения позволили авторам утверждать, что результаты по шкале когнитивных флюктуаций надежно предсказывают плохое выполнение тестов на ориентировку, речь и праксис в дальнейшем. Авторами сделан вывод о том, что когнитивные флюктуации, выявленные при первичном обследовании, влияют на прогрессирование несостоятельности больных с тяжелой стадией деменции [38].

Вклад отдельных тестовых показателей не добавляет определенности в диагностику прогрессирования деменции, но расширяет представление о динамике функционирования когнитивных сфер на разных этапах заболевания.

НЕКОГНИТИВНЫЕ (ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ) СИМПТОМЫ В ОЦЕНКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИИ

Нейропсихиатрические, или некогнитивные, симптомы более разнообразны в клинической картине БА, чем другие симптомы деменции. Клиницистам важно знать не только о способах их коррекции, но и об их прогностическом значении для прогрессирования заболевания — являются ли эти расстройства признаком прогрессирования деменции или, возможно, свидетельствуют о парциальной сохранности активности мозга. Исследователи уделяли особое внимание изучению поведенческих и психопатологических расстройств, то есть некогнитивных симптомов деменции, при оценке различий по скорости прогрессирования и длительности заболевания.

В одних исследованиях обнаруживалась связь тяжести деменции и ускорения прогрессирования заболевания с появлением поведенческих и психопатологических расстройств в клинической картине заболевания [30, 39, 40]. В проекте с проспективным дизайном изучали связь между клинически выраженными нейропсихиатрическими симптомами при мягкой БА и прогрессированием до тяжелой деменции и смерти. Из 335 случаев БА в 20% за время катамнеза прогрессирование достигло степени тяжелой деменции. Частота психоза, возбуждения, агрессии и иных выраженных психопатологических симптомов коррелировала с быстрым прогрессированием до тяжелой деменции [41]. Такой же результат получен при изучении естественного течения деменции у 207 больных (средний возраст 77 лет; средний суммарный балл мини-теста 17,5). Обнаружена связь большой частоты (64,5%) поведенческих и психопатологических расстройств и уменьшения продолжительности болезни до наступления тяжелой стадии [21].

Высказывалось и предположение о том, что само быстрое прогрессирование деменции является предиктором развития психотических расстройств [42]. Анализ 434 случаев БА с использованием байесовской модели показал, что когнитивное снижение коррелировало с увеличением скорости перехода в психотическое состояние. Развитие психоза оказалось связанным и со степенью когнитивного снижения, и с его скоростью. Признавая, что вклад когнитивного снижения в психоз остается не вполне ясным, другие авторы утверждали обоснованность применения этого метода анализа и в отношении других, помимо психоза, нейропсихиатрических симптомов деменции [43].

В отдельное направление исследований вошли попытки оценить прогностическое значение разных психопатологических синдромов для прогрессирования деменции. В то время как частота галлюцинаторных и бредовых расстройств коррелировала с быстрым прогрессированием заболевания, не было обнаружено связи депрессии с более быстрым нарастанием деменции [30, 40]. По результатам проспективного, наблюдательного и аналитического исследования 223 амбулаторных больных БА, в течение 18 мес. изучали значение симптома анозогнозии для оценки прогрессирования заболевания. Использовали оценку анозогнозии по шкале клинической оценки критики (Clinical Insight Rating Scale, CIS). Прогрессирование подтверждалось увеличением показателя CDR более чем на 2,5 пункта за время наблюдения. Выраженная анозогнозия наблюдалась в 31,5%, изменение уровня осознания — в 39,4% и нормальная оценка болезни — в 29,1%. Среднее исходное значение CIS 4 балла спустя 18 мес. достигало 6 баллов. Исходное значение CIS, то есть после установления диагноза БА, было одинаковым у больных со значительным клиническим прогрессированием в последующем и без быстрого прогрессирования, но обнаружена корреляция анозо-

гнозии с более поздним возрастом и с большей выраженностью нейропсихиатрических симптомов [18].

Ускоренное нарастание тяжести деменции у больных БА с ранним началом пытались связать с различиями в паттерне некогнитивных симптомов по показателям нейропсихиатрического опросника (Neuropsychiatric Inventory, NPI) [40]. Возбуждение, эйфория, апатия, расторможенность, раздражительность и поведенческие двигательные расстройства оказались сходными по проявлениям и при раннем, и при позднем начале БА, но их частота быстрее нарастала по мере прогрессирования БА с ранним началом. Напротив, галлюцинации, депрессия и тревога обнаруживали отличия при БА с ранним началом от таких же проявлений при БА с поздним началом. Галлюцинации были более выражены на стадии умеренно выраженной деменции, чем на стадии мягкой деменции. Для бреда, депрессии и тревоги связи с прогрессированием деменции не обнаружено.

Соотношение между прогрессированием БА и депрессией и лежащие в основе этого механизмы малоизучены. С использованием Корнельской шкалы депрессии при деменции и CDR обследовали 282 амбулаторных больных БА на протяжении двух лет. Три различных траектории депрессивных симптомов были идентифицированы: класс 1 — с низким значением по Корнельской шкале (231 больной, или 82,8%), класс 2 — с высоким значением (11 человек, или 3,9%) и класс 3 — с умеренным или снижающимся значением шкалы (37 больных, или 13,3%). Быстрое нарастание тяжести деменции по шкале CDR коррелировало с увеличением выраженности депрессии по Корнельской шкале [44].

Психопатологическому анализу некогнитивных расстройств при деменциях позднего возраста посвящены работы современных отечественных исследователей. Тщательно изучены различные проявления бреда при деменциях нейродегенеративного и сосудистого генеза и их корреляции с нарастанием степени тяжести когнитивного снижения [45–47].

В изучении проблемы некогнитивных симптомов деменции особое место заняло диссертационное исследование, проведенное И.В. Колыхаловым. Автором показано, что частота психопатологических и поведенческих симптомов при БА имеет различные корреляционные связи со степенью тяжести деменции [48]. Обнаружено, что бредовые, депрессивные и тревожные расстройства становятся более редкими при продвижении заболевания от мягкой к тяжелой стадии, в то время как частота поведенческих симптомов, напротив, значимо возрастает по мере прогрессирования деменции. Хотя в целом развитие расстройств психотического уровня у больных БА определяется прогрессированием когнитивного дефицита, автором обнаружены различия в отношении бредовых и галлюцинаторных расстройств. Бредовые расстройства у больных БА обнаруживали увеличение частоты по мере прогрессирования когнитивного дефицита

от мягкой к умеренной деменции (от 43,9 до 51,3%), но на этапе тяжелой деменции их частота снижалась (до 29,5%). Галлюцинаторные расстройства наблюдались реже, чем бредовые, но их частота также увеличивалась при нарастании тяжести деменции от мягкой (14,6%) до умеренной (21,8%) и оставалась примерно на том же уровне (20%) на стадии тяжелой деменции. Хотя в проведенном автором исследовании значимой корреляции между наличием психотических симптомов и более быстрым прогрессированием деменции не получено, однако установлена связь большей выраженности бредовых расстройств с более короткой общей продолжительностью заболевания.

В одном из исследований раннее появление галлюцинаций, психоза и экстрапирамидных расстройств оказалось характерным для БА с быстрым прогрессированием деменции [17]. В работе других авторов 236 больных очень мягкой и мягкой БА обследовали катамнестически в течение 5 лет с использованием нейропсихиатрического опросника для определения прогностической значимости исходных нейропсихиатрических симптомов в отношении прогрессирования деменции. Обнаружены корреляции выраженности некогнитивных расстройств с нарастанием тяжести деменции. У больных с исходно мягкой деменцией и проявлениями бреда, возбуждения и отклонений в двигательном поведении прогрессирование заболевания было более быстрым [49]. Метаанализ 591 нелеченного случая БА также показал, что наличие бредовых расстройств (по результатам заполнения нейропсихиатрического опросника) коррелировало с быстрым нарастанием тяжести деменции [50].

В сравнительном исследовании изучали паттерны когнитивного снижения и нейропсихиатрических расстройств при БА и лобно-височной деменции (ЛВД). На ранней стадии (CDR 0,5) нейропсихиатрические расстройства более выражены у больных ЛВД, в то время как когнитивное снижение более медленное, чем у больных БА. На поздних стадиях ЛВД значимо отличалась от группы сравнения большей скоростью нарастания тяжести деменции [51].

В недавнем систематическом обзоре литературы проанализирована заболеваемость, частота и стойкость проявлений 11 поведенческих и психопатологических симптомов деменции. Несмотря на значительные расхождения в целях и методах 59 включенных в обзор исследований, симптомы гиперактивности и апатии показали самую высокую частоту и устойчивость, депрессия и тревога — умеренную частоту возникновения, психотические симптомы — низкие показатели стойкости проявлений и умеренные или низкие показатели частоты. Единственным симптомом с исходно высокой распространенностью, устойчивостью проявлений и большой частотой при прогрессировании деменции оказалась апатия [52].

Прогностическая значимость скорости развития симптомов деменции во всех трех сферах (когнитивная, повседневное функционирование, поведение)

редко исследовалась одновременно. Анализ данных лонгитудинального исследования, в которое включили 331 случай деменции, показал межиндивидуальное разнообразие прогрессирования деменции по разным сферам. Когнитивные нарушения и ухудшение повседневной активности коррелировали между собой, в то время как не обнаружено корреляции когнитивных и нейропсихиатрических симптомов. Однако комплексная оценка показателей по всем трем областям коррелировала с нарастанием тяжести деменции на протяжении всего времени наблюдения. В то же время увеличение частоты нейропсихиатрических симптомов и ухудшение функционирования коррелировали со снижением качества жизни, тогда как когнитивные нарушения не обнаруживали этой связи [53].

Противоречивые результаты получены в отношении применения антипсихотиков у больных деменцией. По данным обзора 42 исследований атипичные антипсихотики не обнаружили влияния на уменьшение сроков дожития, но их применение обнаружило ассоциацию с более быстрым когнитивным снижением [54].

В последние годы все больше исследований основаны на статистической обработке так называемых больших данных (big data). Моделирование 6 траекторий прогрессирования когнитивного снижения при деменции использовано в работе английских исследователей [23]. Ретроспективный анализ когорты из 3441 наблюдений показал, что две траектории когнитивного снижения с изначально сходным показателем мини-теста обнаружили разную скорость прогрессирования заболевания, при этом более быстрое прогрессирование коррелировало с исходно большей частотой поведенческих расстройств.

Длительное наблюдение 3502 больных БА в Национальном альцгеймеровском координационном центре США позволило распределить проявления деменции в три кластера по скорости прогрессирования (отсутствие/медленная, средняя и высокая). Наличие экстрапирамидных симптомов (ЭПС) сопоставляли с когнитивными и нейропсихиатрическими расстройствами. При быстром темпе прогрессирования когнитивного снижения ЭПС и нейропсихиатрические симптомы были наиболее выражены, особенно галлюцинации. Среди этих случаев предсказуемо больше оказалось больных с диагнозом деменции с тельцами Леви (ДТЛ) [55]. В другом исследовании быстрое прогрессирование деменции наблюдалось у 50% из 160 больных БА, а предикторами быстрого прогрессирования также оказались экстрапирамидные симптомы [56].

Уделив специальное внимание частоте эпилептиформных расстройств при деменции, авторы признали высокую вероятность того, что эпилептическая активность частично ответственна за прогрессирование БА, предположительно, вследствие возрастания скорости отложения амилоида [57, 58].

В то время как в публикациях обычно больше сообщений о госпитальных случаях быстрого прогрессирования деменции, недавнее исследование касается

96 амбулаторных случаев с быстро прогрессирующей деменцией из клиники памяти медицинской школы Вашингтонского университета, прослеженных в период с 2006 по 2016 г. Диагностический консенсус достигался привлечением двух специалистов. У 67 (70%) скорость прогрессирования была больше ожидаемой за 2 года после появления симптомов. Среди них женщин оказалось 63%, средний возраст составил 68 лет (от 45,4 до 89,6 года), уровень образования 12 лет. Атипичные психопатологические проявления наблюдались в 90% случаев с быстрым прогрессированием. Старший возраст оказался предиктором амнестической деменции при БА, паркинсонизм или зрительные корковые дисфункции — предикторами других нейродегенеративных заболеваний с быстрым прогрессированием, включая спорадическую болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) [17].

Подытоживая результаты исследований этого направления, можно с уверенностью признать общность взглядов авторов на высокую значимость некогнитивных симптомов в оценке динамики проявлений деменции при БА и ассоциированных с нею расстройств. Установление различной связи отдельных психопатологических синдромов и симптомов с тяжестью деменции, скорее, свидетельствуют о разнообразии паттернов прогрессирования, что подтверждается выявлением корреляций с темпом нарастания тяжести деменции.

СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА (СФР) И ДРУГИЕ КОМОРБИДНЫЕ ФАКТОРЫ

Накопление эпидемиологических, морфологических и нейровизуализационных доказательств за несколько десятилетий позволяют предполагать роль сосудистого поражения мозга в патогенезе БА. Расширяется признание влияния коморбидности с церебрально-сосудистым поражением на клинические проявления нейродегенеративных деменций различного генеза, прежде всего болезни Альцгеймера. СФР не только повышают риск развития БА, но обнаружено немало клинических свидетельств их влияния на прогрессирование деменций. Одной из задач исследований коморбидности БА с сосудистым поражением мозга почти всегда ставилось изучение влияния СФР на скорость прогрессирования деменций.

В самых ранних работах было показано, что наличие инсульта коррелировало с более частым наступлением смерти, но не с темпом прогрессирования когнитивного снижения при БА [30]. Аналогичные результаты получены при изучении 247 пациентов с ранней БА для установления связи темпа когнитивного снижения на протяжении трех лет с коморбидными сосудистыми заболеваниями или СФР, выявленными при первом обращении. Больные, заболевание у которых достигло за три года стадии умеренной деменции, рассматривались как пациенты с быстрым прогрессированием, оставшиеся на начальной стадии — как медленные

прогрессоры. Ежегодное снижение когнитивного показателя было ожидаемо больше в «быстрой» группе, чем в «медленной». Частота проблем с сердцем в анамнезе, инфаркта миокарда, инсульта, гипертензии, диабета, курения в прошлом или в настоящем не отличалась в сравниваемых группах [8].

В лонгитудинальном исследовании 80 больных СоД и БА отобраны из амбулаторной клиники деменции и включены в когортное исследование. Основная цель исследования — оценить степень прогрессирования деменции (нарастание тяжести) при БА и СоД. Большинство пациентов исходно были в состоянии мягкой/умеренной деменции. Не обнаружено корреляции между исходными сердечно-сосудистыми факторами риска и ухудшением CDR от 1,0 до 2,0 на протяжении 18-месячного катамнеза. Оценки проводились каждые 6 мес. более 2 лет. Сосудистые факторы риска, измеренные клинически и биохимически, не повышали значимо скорость прогрессирования в течение 18 мес. у больных БА с низкой отягощенностью церебрально-сосудистыми факторами. Однако снижение сердечно-сосудистой реактивности, мерцательная аритмия, систолическая гипертензия и стенокардия, возникшие на протяжении заболевания, явились предикторами более быстрого ухудшения у больных БА. Наличие гипертензии увеличивало риск прогрессирования деменции в 38 раз. В то же время шунтирование в анамнезе, диабет, лечение антигипертензивными препаратами коррелировало с более медленным прогрессированием [14].

Предполагается, что гипертензия влияет на прогрессирование деменции по тем же механизмам, что вовлечены в патогенез заболевания. Высокое артериальное давление является основным фактором поражения белого вещества, которое может промотировать более быстрое утяжеление деменции и при БА, и при СоД. Помимо этого, неадекватное лечение гипертензии приводит к гипоперфузии мозга, ишемии и гипоксии, что может ускорить течение деменции [24, 59, 60]. В то же время в постмортальных исследованиях показано, что в отсутствие гипертонии и у леченных антигипертензивными средствами больных БА значительно меньше нейрофибриллярных танглов [61].

В этом же аспекте проведено проспективное исследование прогностической значимости спонтанного возникновения церебральных эмболов для более быстрого прогрессирования деменции при БА и СоД [62]. Авторы обнаружили спонтанные мозговые эмболы среднемозговых артерий за один час транскраниально-УЗДГ-мониторинга у 40% больных БА и 37% больных СоД в сравнении с 14% в группе контроля. При обнаружении церебральных эмболов отмечено более быстрое прогрессирование — увеличение суммарного балла ADAS на 15,4 балла в сравнении с 6,0 у пациентов без церебральных эмболов; уменьшение мини-теста на 6.9 у пациентов с эмболами в сравнении с 3,4 балла у пациентов без эмболов. Увеличение ADAS-cog более чем на 40% за 6, 12, 18 и 24 мес. у эмбол-положительных зарегистрировано соответственно в 31%, 45%, 53% и 57%

в сравнении с 21%, 30%, 23% и 30% соответственно у эмбол-негативных. Не обнаружено дозозависимого эффекта от количества эмболов. Сделан вывод о том, что наличие спонтанных церебральных эмболов связано с более быстрым прогрессированием деменции за 2 года и при БА, и при СоД. Обращается внимание на то, что церебральные эмболы могут быть превентированы и стать новой мишенью профилактики и лечения деменции.

В нейровизуализационных исследованиях (ОФЭКТ, ПЭТ, МРТ) показано, что снижение церебрального кровотока или наличие немых инфарктов у больных БА коррелирует с будущим темпом когнитивного снижения [10, 63]. Оценка Фрамингемского профиля сердечно-сосудистого риска (Framingham cardiovascular risk profile, FCRP) у 284 больных БА подтвердила более быстрое прогрессирование деменции у пациентов из субпопуляции с повышенным показателем по этой шкале [64]. Атеросклероз сонных артерий рассматривается как фактор-предиктор ускорения прогрессирования когнитивного снижения при БА [65]. В 3-летнем проспективном исследовании с ежегодным проведением оценки когнитивных функций и УЗИ МАГ у больных БА показано, что чем больше утолщение интимы каротид, тем быстрее нарастает ухудшение выполнения когнитивных тестов, особенно на вербальную и невербальную память, семантическую беглость и исполнительные функции.

В систематическом обзоре обнаружены значительные расхождения в результатах исследований корреляции показателей прогрессирования БА с поздним началом и коморбидности с церебрально-сосудистым заболеванием [53]. Авторами обзора высказано суждение о том, что для влияния на темп прогрессирования деменции важнее не исходная, а изменяющаяся со временем коморбидность, коррелирующая с ухудшением по всем трем параметрам проявлений деменции — когнитивное снижение, нейропсихиатрические симптомы и повседневное функционирование.

Неоднозначность взаимосвязи отдельных СФР и паттерна прогрессирования деменции продемонстрирована в некоторых других исследованиях. Анализ исходных и катamnестических данных 200 последовательных обращений (113 больных БА и 87 случаев ДТЛ) в клинику деменции в Западной Норвегии с учетом СФР показал, что при установлении диагноза они значимо не отличаются. Отмечено, что при БА более быстрое прогрессирование ассоциировано с курением, в то время как исходно избыточный вес коррелировал с более медленным когнитивным снижением. Более того, артериальная гипертензия явилась фактором-предиктором более медленного ухудшения мини-теста. При ДТЛ наличие диабета коррелировало с более медленным ухудшением по CDR [66]. В другой работе норвежских исследователей 282 больных БА из клиник памяти (средний возраст 73,3 года; 54% женщин) наблюдались в течение 24 мес. СФР оценивали клиническим методом и по данным МРТ (плотность белого вещества, лакунар-

ные и корковые инфаркты). Несмотря на значительный вклад СФР, не выявлено корреляции ни одного из показателей СФР со скоростью прогрессирования деменции за 2 года [25].

Наибольшая согласованность результатов и мнений достигнута в отношении значимости артериальной гипертензии. Ретроспективное лонгитудинальное исследование предпринято для сравнения течения БА у больных с артериальной гипертензией в соотношении с разной степенью выраженности изменений белого вещества мозга [67]. Использованы результаты ежегодной психометрической оценки 278 больных (средний возраст $76,6 \pm 7,4$ года), у 166 из них — артериальная гипертензия. При наличии гипертензии показатели CDR были хуже и коррелировали с изменением плотности белого вещества в целом и в лобных отделах. В отсутствие гипертензии не обнаружено различий в выраженности изменений белого вещества у больных с прогрессированием и без прогрессирования за 12 мес. наблюдения. По мнению авторов, для ускорения прогрессирования БА имеет значение сочетание гипертензии и изменений белого вещества, но не независимый эффект каждого из этих факторов.

В мультицентровом рандомизированном исследовании эффективности нивалдипина при мягкой/умеренной БА (NILVAD) сопоставляли степень прогрессирования (по шкале ADAS-cog и шкале несостоятельности) с показателями АД при повседневном измерении в домашних условиях и на каждом визите (не менее трех) [68]. Значимые корреляции получены в отношении скорости когнитивного снижения и наиболее высоких повседневных показателей АД, и они сохранялись на протяжении 1,5 года, однако не обнаружено параллелизма с ухудшением показателей несостоятельности. По мнению авторов, АД в будущем может стать мишенью терапевтического вмешательства с целью замедления нарастания тяжести деменции.

Ускорение прогрессирования деменции при БА связывают с коморбидностью не только с сосудистым поражением мозга, но и с общим индексом коморбидности [69]. Быстрое когнитивное снижение (уменьшение суммарного балла мини-теста на 3 или более баллов за 12 мес.) наблюдалось у 38,2% больных БА в возрасте 65 лет и старше, включенных в ретроспективное когортное исследование, и строго коррелировало с общим индексом коморбидности. Помимо этого, имели значение исходно умеренная выраженность деменции и фактор проживания дома. Быстрое протрессирование БА находило объяснение в казуистике сочетания с другой нейродегенеративной патологией, когда на аутопсии в мозге обнаруживались соответствующие морфологические изменения [70].

Предпринята попытка привлечения фактора алкоголизации для объяснения различий в скорости прогрессирования деменции при БА [71]. 360 больных с начальной стадией БА раз в два года обследовали катamnестически с определением когнитивного статуса и оценкой степени алкоголизации. При тяжелой (бо-

лее 8 дринок в неделю) скорость когнитивного снижения была выше с ежегодным ухудшением мини-теста в среднем на 1,8 балла в сравнении с абстинентами и на 2,4 балла больше в сравнении с употребляющими 1–7 дринок в неделю. Различия не достигали статистической значимости при сравнении слабой или умеренной алкоголизации с воздержанием у больных деменцией. Авторами сделан вывод о том, что только тяжелая алкоголизация ускоряет прогрессирование заболевания.

Изучали связь фактора питания и прогрессирования деменции у 60 нелеченых больных деменцией в течение 12 мес. с использованием клинической, когнитивной и функциональной оценки, а также оценки характера питания. Происходило разделение на 2 группы по индексу массы тела — меньше и больше 25 кг на м². Мини-тест у больных с массой тела < 25 кг на м² был значимо выше ($21 \pm 5,1$ vs $15,9 \pm 5,5$), в то время как значение CDR и многомерного прогностического индекса (MPI) были сходными в обеих группах. Спустя 12 мес. значения мини-теста значимо ухудшились в обеих группах относительно исходных значений, в то время как CDR и MPI оказались значимо выше в группе больных с массой тела < 25 кг на м². Сделан вывод о том, что низкий индекс массы тела может быть использован для идентификации больных деменцией с быстрым прогрессированием, которое может быть оценено многомерно [72]. В недавнем исследовании получено подтверждение связи показателей качества питания и скорости прогрессирования деменции [73]. Исходную оценку по модифицированной мини-шкале питания (modified Mini-Nutritional Assessment, mMNA) у 300 больных деменцией сопоставляли с ежегодным изменением показателя мини-теста. Уменьшение мини-теста на 10 баллов и более в среднем за 8,6 года свидетельствовало о быстром наступлении тяжелой деменции. У больных с исходным показателем плохого питания тяжелая деменция развивалась в 3–4 раза чаще, чем при хорошем питании. Даже у лиц с исходным показателем только риска плохого питания тяжелая деменция развивалась в два раза быстрее. По заключению авторов исследования, фактор питания является не только предиктором прогрессирования деменции, но должен учитываться в качестве мишени терапевтического вмешательства.

Результаты рассмотренных исследований коморбидности сходны в отношении признания влияния СФР, прежде всего артериальной гипертензии, а также фактора плохого питания на скорость прогрессирования деменции.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ДЕМЕНЦИИ

Изучение влияния фактора лечения на скорость прогрессирования деменции, прежде всего, при БА, представляет наиболее сложную задачу. Эта проблема сохраняет неизменную научную и практическую актуальность. БА остается хроническим тяжелым за-

болеванием, поэтому любое вмешательство, которое может отсрочить наступление умеренной/тяжелой стадии, имеет большое значение для больных и их семей. Помимо собственно разработки фармакологами лекарственных средств на основании достижений нейронаук, много усилий было предпринято для раскрытия терапевтических стратегий, которые могут замедлить прогрессирование деменции. Их результаты признаны недостаточными и противоречивыми [74]. По мнению экспертов ВОЗ, в отсутствие эффективного лечения деменции важен акцент на воздействии на модифицируемые факторы риска и в попытках замедления прогрессирования заболевания [75].

С самого начала современной истории разработки терапии деменций формулирование задач терапевтического вмешательства включало: 1) улучшение симптомов; 2) удлинение стадий заболевания и 3) отдаление сроков помещения в отделения по уходу [76]. Рассматривались две возможности отсрочки прогрессирования заболевания — блокирование ненейронных механизмов, которые могут поражать нейроны (и микроглию), и улучшение поддержки нейронов (фактор роста нервов). Поиск оптимальных стратегий в разработке терапевтических программ для БА представляет собой вызов объединенным усилиям патологов, фармакологов и клиницистов.

Амбициозной целью многолетних усилий разработчиков терапии деменции остается воздействие на факторы, влияющие на прогрессирование деменции [77]. Достижение такого эффекта получило название нозомодифицирующего. В определении ведущих современных специалистов, «лидеров мнения» (opinion leaders), нозомодифицирующая терапия должна изменить клиническое прогрессирование БА, воздействуя на патофизиологический процесс, приводящий к гибели клеток [78]. К доказательствам нозомодифицирующего эффекта лекарственной терапии исследователи относят задержку начала болезни или изменение скорости когнитивного снижения и отсрочивание тяжелого исхода. По признанию исследователей, различия в сравнении с плацебо и отсрочка основных вех болезни не являются абсолютным доказательством, но поддерживают предположение о возможном нозомодифицирующем эффекте. Напоминая, что ни одно из доказательств само по себе не является достаточным без воспроизводимости и строгости в оценке результатов, авторы полагают, что разнообразие источников данных вносит больший вклад, чем сам агент, в представление о возможностях терапии. В качестве наиболее адекватной и перспективной в отношении модификации болезни авторы рассматривают концепцию нейропротекции. Другой ведущий специалист в этой области более осторожно относит воздействие медикаментозной терапии к вторичной профилактике, поскольку речь идет о замедлении ухудшения уже начавшегося заболевания [79].

Современные фармакологические методы включают применение ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ)

и мемантина для воздействия на симптомы деменции, но не на морфологический субстрат заболевания. В последние годы изучается эффективность антиамилоидной и антитау терапии. Учет клинических факторов и биомаркеров в совокупности с увеличением длительности клинических исследований (не менее 18 мес.) считается необходимым для суждения о нозомодифицирующем эффекте [80]. Разрабатываемые в последние годы методы нозомодифицирующей терапии нацелены именно на замедление прогрессирования, а не только на ослабление симптомов [81, 82]. Этот фрагмент обзора содержит анализ именно этого направления исследований.

В 2002 г. лауреатами Премии развития научных работ (уровень II) (K02-MH01077) стали исследователи, показавшие, как введение лекарств может изменить естественное течение БА. Авторы сфокусировали внимание на прогрессировании заболевания, скорости нарастания когнитивных расстройств, сроках помещения в интернат и наступления смерти [83]. В работе исследователей из группы R. Doody, лидера изучения влияния терапии на прогрессирование деменции, сравнили скорость когнитивного снижения у 205 больных БА, получавших ИХЭ (донепезил или такрин) и 2018 больных, не получавших лечение. Исходные показатели мини-теста в сравниваемых группах не отличались. Через год уменьшение показателя мини-теста было более медленным на лечении по сравнению с отсутствием лечения и статистически значимо отличалось при применении донепезила, чем на лечении такрином [84]. В более поздних работах тем же исследователем признается, что нет возможности научно обоснованно разграничить симптоматический и нозомодифицирующий эффект терапии при разработке лекарственных методов, но можно представить их сочетание. Утверждается, что только проспективное наблюдение поможет уточнить, насколько ощутима и устойчива польза терапии [85]. Катамнестическое обследование обширной когорты больных БА (641 пациент) с использованием разработанного авторами индекса прогрессирования деменции (PPR) показало значение не только этого показателя (быстрого, медленного или промежуточного типа), но и постоянства длительного приема лекарственных средств для замедления нарастания тяжести деменции и увеличения сроков дожития. В этой обширной когорте рассчитывалась траектория когнитивного снижения до включения в исследование и оценивалось развитие функциональной несостоятельности в катамнезе. В серии публикаций показано, что современная адекватная противодементная терапия приносит когнитивную и функциональную пользу при постоянном лечении, но не влияет на общую выживаемость больных БА. Подчеркивается, что долгосрочные контролируемые обсервационные исследования расширяют понимание эффективности терапии, поскольку предоставляют данные на протяжении нескольких стадий БА [86–88]. По результатам другого исследования со сравнительным дизайном (всего 382 больных БА, из

них 144 — без лекарственной терапии, 122 — на монотерапии ИХЭ и 116 — на комбинированной терапии ИХЭ и мемантином; средний кумулятивный срок терапии 22,5 мес.) утверждается, что сочетанная терапия ИХЭ и мемантином замедляет когнитивное и функциональное снижение, чего не наблюдается при монотерапии теми или иными препаратами или в отсутствие медикаментозной терапии [89].

В открытом 3-летнем исследовании более 1000 пациентов получали лечение ИХЭ, оценка когнитивного функционирования каждые 6 мес. подтверждала замедление когнитивного снижения, но с выраженными различиями в темпе прогрессирования БА. Более чувствительные когнитивные тесты (ADAS) обнаруживали более быстрое прогрессирование умеренной деменции при БА. Медленный темп прогрессирования коррелировал с более ранним началом терапии ИХЭ и более высокими дозами независимо от препарата. Из других терапевтических факторов протекторами прогрессирования в группе умеренной деменции оказалось отсутствие применения антипсихотиков и использование НПВС/аспирина. Эффект противовоспалительной терапии, по мнению авторов, привлекает внимание к проблеме нейровоспаления и дополнительной терапии НПВС для предупреждения прогрессирования деменции [90–93].

На основании более чем 3-летнего наблюдения 576 больных БА, получавших лекарственную терапию (ИХЭ) и немедикаментозные виды вмешательства (ведение случая, предоставление отдыха ухаживающим лицам и др.), проведена оценка течения заболевания. Изучена динамика выполнения мини-теста и теста рисования часов, частоты поведенческих и психологических симптомов, изменение объема профессиональной помощи и доля больных, помещенных в отделения по уходу [94]. Несмотря на то что все эти показатели ухудшились, авторы признали, что в сравнении с эрой до применения ИХЭ современные фармакологические и нефармакологические виды вмешательства замедляют когнитивное снижение, то есть могут иметь благоприятный эффект. Замедление прогрессирования БА и смешанной деменции наблюдалось при проведении монотерапии ИХЭ (82 случая) и комбинированной терапии ИХЭ с цитиколином (92 случая) в течение 6–9 мес., хотя и без различий в эффективности отдельных методик [95]. Получены данные о возможном влиянии длительного введения бапинеизумаба на прогрессирование деменции [96]. Результаты комплексной оценки результатов терапии, включая данные нейровизуализации, изменяют представление о динамике морфологической патологии.

Поиск методов терапевтического воздействия проводился в разных направлениях, включая оценку результатов воздействия других видов лекарственной терапии на прогрессирование деменции. Основываясь на связи развития психоза, агрессии и возбуждения с ухудшением функционального статуса больных деменцией и частотой институционализации, изучали пока-

затели прогрессирования деменции у больных, получавших антипсихотики, антидепрессанты и гипнотики [97]. 172 больных с мягкой или умеренной БА наблюдались в среднем $49,5 \pm 27,4$ мес. Определяли 4 вида конечных результатов: мини-тест 9 и ниже, показатель повседневной активности 15 и более, сроки помещения в интернат и наступления смерти. В исходной точке 5% больных получали седативные/гипнотики, 9% — антипсихотики и 22% — антидепрессанты. Получены корреляции более низкого показателя мини-теста и применения антипсихотиков и большего суммарного балла по шкале повседневной активности в сравнении с пациентами, не получавшими антипсихотики. Применение антипсихотиков коррелировало с нарастанием несостоятельности, а гипнотиков/седативных — с наступлением смерти, однако не обнаружено корреляции этих показателей со скоростью когнитивного снижения. Авторы допускают, что применение антипсихотиков, седативных/гипнотиков может влиять на естественное течение БА, но психоз, возбуждение и агрессия являются более важными предикторами прогрессирования деменции, даже если принимается во внимание эффект терапии этими препаратами.

Поскольку в серии преclinical экспериментов было показано, что антидепрессанты из группы СИОЗС не только стимулируют нейрогенез, но и обладают нейротропными свойствами, было предпринято исследование на больных БА. Целью его было изучить, может ли эсциталопрам замедлить атрофию мозга при мягкой/умеренной БА, а также воздействовать на когнитивные функции и нейропсихиатрические симптомы [98]. Из 74 больных вероятной БА с большой депрессией половина получали 20 мг эсциталопрама в течение 52 недель, а другая половина — плацебо. По данным МРТ не обнаружено различий в изменениях размеров гиппокампа и мозга в целом. Улучшение (в сравнении с плацебо) по Корнельской шкале отмечено к 28-й неделе, но оно было нестойким. Сделан вывод о том, что эсциталопрам не влияет на отсрочивание прогрессирования БА, но, по мнению авторов, этот негативный результат нужно интерпретировать с осторожностью из-за малого размера выборки.

Прежние данные о том, что прием витамина E в дозе 2000 мг в день отсрочивает прогрессирование БА, не получили подтверждения в последующих катамнестических исследованиях 847 больных с вероятной БА или смешанной деменцией за период с 1990 по 2004 г. Тенденция к увеличению дожития при приеме витамина E в сравнении с лечением только ИХЭ или отсутствием лечения не подтверждена после 4 и более лет катамнеза [99].

Предполагается, что контроль СФР может быть одним из способов замедления прогрессирования БА, однако не ясно, может ли их контроль повлиять на прогрессирование нейродегенеративного процесса или только воздействовать на сосудистый компонент в патогенезе БА. Лечение всех СФР более эффективно замедляет когнитивное снижение, чем устранение

только отдельных СФР, когда этот эффект занимает промежуточное положение. Показано, что интенсивное лечение СФР замедляет поражение белого вещества по данным МРТ, хотя и без корреляций с клиническим эффектом [61]. По мнению авторов, важно изучение эффекта в отношении не только когнитивных показателей, но и исполнительских функций, улучшение которых можно ожидать при уменьшении воздействия СФР. Кроме того, важно обнаружить оптимальный период для воздействия на СФР, в теории — чем раньше, тем лучше. Как бы то ни было, врачи должны иметь в виду, что скрининг и коррекция СФР — это часть помощи больным деменцией разного генеза, независимо от того, влияет это на прогрессирование или нет.

ЗНАЧЕНИЕ КОГНИТИВНОГО СТИЛЯ ЖИЗНИ, ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ И ПОДДЕРЖАНИЯ АКТИВНОСТИ

Даже при облегчении симптомов при медикаментозном вмешательстве когнитивное снижение прогрессирует, так же как ухудшение функционирования в повседневной жизни. Поскольку ведение больных деменцией, помимо лекарственной терапии, включает большой объем мер по уходу, изучали влияние стандартного ухода на прогноз заболевания в течение 4 лет. Исследование, проведенное под эгидой Альцгеймеровской ассоциации Франции (REAL.FR, REseau sur la maladie d'Alzheimer Français), включило 686 пациентов с мягкой и умеренной БА из 16 клиник памяти Франции. Больных обследовали дважды в год. Показатель мини-теста уменьшался в среднем на 2,4 пункта в год и 4,5 пункта по ADAS. Показатели ADL и NPI значительно ухудшались со временем до 52,5 и 51,1% соответственно. Только 17% оставались на исходном уровне мягкой деменции за 4 года. Показано замедление когнитивного снижения при соблюдении всех мер стандартного ухода, но с выраженными различиями в темпе прогрессирования БА [100].

На основании результатов 10-летнего популяционного лонгитудинального исследования показано, что активный когнитивный стиль жизни (Cognitive Life Style, CLS), видимо, является относительным предиктором более низкого уровня заболеваемости деменцией. Исследовали различные комбинации компонентов (образование, сложность рода занятий и социальная вовлеченность) для изучения различий в сроках дожития заболевших деменцией [16]. Авторы не выявили четкой корреляции между когнитивным стилем жизни и временем дожития после установления диагноза, однако признали, что не исследовали специально скорость когнитивного снижения после установления диагноза, но, скорее, время дожития, а эти показатели могут не обязательно коррелировать.

Изучали корреляции изменения жизненной активности с прогрессированием деменции, наличием депрессивных симптомов при деменции и возможностями изменения циркадного ритма и улучшения сна

с помощью терапии светом и применения мелатонина. Такое лечение или плацебо назначалось 144 больным деменцией (70–96 лет) в течение 3,5 года. Положительные корреляции со степенью когнитивного снижения и ухудшением настроения оказались слабыми. Эти результаты позволили авторам предполагать только механистическую связь между регуляцией повседневной активности, циркадианными изменениями и функцией сна у больных деменцией, однако, по мнению авторов, и эта связь нуждается в дальнейшем изучении [101].

Проанализирован 3-летний катамнез 236 пациентов клиники памяти с очень мягкой и мягкой деменцией, получавших не только медикаментозную терапию, но и психосоциальное вмешательство (просвещение, консультирование, социальную поддержку) в первые 2 года в течение 16 дней [102]. Не обнаружено различий в скорости изменении тяжести деменции по сравнению с исходной и в частоте помещения в отделения по уходу. Авторы признают, что психосоциальные меры не оказывают влияния на когнитивные функции, повседневную активность, поведение и качество жизни пациентов, так же как на психологический дистресс, частоту депрессии и качество жизни ухаживающих лиц, но допускают, что индивидуальные программы могут быть более эффективны. Иные данные получены в обзоре работ по эффективности психосоциальных мер вмешательства при ведении больных мягкой и умеренной БА. Мета-анализ исследований показал, что сочетание терапии ИХЭ с когнитивным тренингом замедляет прогрессирование деменции и рекомендуется для применения в клинической практике [103].

Основываясь на предположении о том, что физическая активность может замедлить прогрессирование деменции, в контролируемом рандомизированном исследовании с применением ADAS-cog исходно и спустя 12 мес. изучали эффект и стоимость структурированных умеренных и интенсивных физических упражнений в сравнении с обычным ведением больных мягкой и умеренной деменцией. Среди 494 участников ухудшение по ADAS-cog отмечено до 25,2 в группе с программой физических упражнений и до 23,8 в группе сравнения, стоимость увеличивалась на 1347 долларов. Авторами сделан вывод о том, что программа физических упражнений не замедляет прогрессирование деменции и экономически неэффективна [104].

В другом исследовании 934 больных мягкой или умеренной БА были включены для изучения влияния физической активности на прогрессирование деменции. Физическую активность от 150 до 750 мин в неделю оценивали ежегодно по результатам опроса ухаживающих лиц и сопоставляли с изменениями CDR, ADL, NPI. Максимальное число катамнестических оценок 3, то есть сроки наблюдения составили три года. Только в группе больных с затратами более 750 минут в неделю на физическую активность получены значимые различия в замедлении ухудшения психометрических показателей выраженности деменции, нейропсихиатрических симптомов и ухудшения повседневной

активности [105]. Сходный результат получен еще в одном исследовании [106]. Среди 494 участников ухудшение по ADAS-cog отмечено до 25,2 в группе с программой физических упражнений и до 23,8 в группе сравнения, стоимость ведения больных увеличивалась на 1347 долларов, что позволило авторам сделать вывод о том, что программа физических упражнений не замедляет прогрессирование деменции и экономически неэффективна.

На очень небольшой группе больных мягкой или умеренной БА, проживающих в обществе (7 человек), в течение 6 мес. изучался эффект двухнедельных занятий физическими упражнениями по укреплению мышц, аэробикой, коррекцией равновесия и постуральным тренингом. Обнаружен значимый благоприятный эффект кардиореспираторного фитнеса, укрепления силы мышц верхней и нижней половины тела, увеличение бодрости и объема повседневной деятельности, смягчение выраженности когнитивного снижения и улучшение качества жизни [107].

Специальное внимание стало уделяться влиянию нарушений сна на прогрессирование деменции, хотя остается неясным, является ли нарушение сна причиной или следствием заболевания [108]. Вместе с тем предполагается, что расстройство сна или депривация сна ускоряет или увеличивает отложение бета-амилоида и тау-белка в мозге больных БА. Обнаруженная в исследованиях на человеке и лабораторных животных роль нарушения сна в агрегации тау-белка оказалась тесно связанной с дегенерацией синапсов и клиническими симптомами БА. Считается важным учитывать это при ведении и лечении больных деменцией. Ожидается, что коррекция нарушений сна может замедлить отложение амилоида и прогрессирование заболевания.

Хотя признается, что в настоящее время нет эффективного лечения деменции, способного приостановить или отсрочить прогрессирование нейропатологии, авторы обзора 149 клинических исследований, их инструментов и результатов определили консенсус в отношении набора показателей, по которым можно судить о модифицирующем воздействии терапии [109]. Только показатели когниции и биомаркеры признаны ядерными признаками модификации заболевания. Мини-тест (MMSE), ADAS-cog и структурная МРТ являются основными инструментами измерения. Другие инструменты тоже важны, но не являются ключевыми в оценке. К ним отнесены хорошо известные опросник нейропсихиатрических симптомов, оценка несостоятельности вследствие деменции, оценка качества жизни и шкала клинической оценки деменции (CDR) для глобальной оценки тяжести деменции.

Подведение итогов исследований возможностей терапии БА за последние три десятилетия показало, что ИХЭ и мемантин оказывают только умеренный симптоматический эффект и не влияют существенно на замедление прогрессирования деменции [110]. Возрастающий интерес к механизмам патогенеза привел к разработке новых гипотез и новых мишеней

терапии БА, помимо первоначально многообещающих бета-амилоида и тау-протеина. Авторы обращают внимание на изучение вклада нейровоспаления, ухудшения сигналинга инсулина и патологически измененных процессов аутофагии в прогрессирование заболевания. Эти данные определяют новые направления в разработке средств, способных ослабить прогрессирование деменции.

Детальное обоснование необходимости разработки новых подходов к терапии БА представлено в обобщающем докладе экспертов рабочей группы из Евросоюза и США по изучению задач клинических исследований терапии БА (EU/US CTAD Task Force) [111]. Признавая ценность извлечения уроков антиамилоидной терапии, проложившей путь исследований эффективности лечения, мировые лидеры в области изучения проблемы деменций позднего возраста приводят обоснование альтернативных подходов к нозомодифицирующей терапии. Исследователи считают необходимым сосредоточить внимание на тау-таргетированной терапии, модуляции рецепторов нейротрофина, антимикробных стратегиях, реактивности врожденного иммунитета, так же как на сосудистых подходах, старении, нефармакологических стратегиях изменения стиля жизни, фотобиомодуляции и нейростимуляции. Генеральная стратегия ускорения разработки альтернативных терапевтических подходов предусматривает увеличение партнерства и сотрудничества, улучшение протоколов исследований и дальнейшее развитие методов комбинированной терапии такого патогенетически сложного заболевания, каким является БА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Во второй части обзора проведен анализ исследований, направленных на поиск клинических факторов, ассоциированных с различиями в скорости прогрессирования деменции. Предпринимались самые разные подходы к выявлению связи темпа нарастания тяжести деменции с различными характеристиками заболевания.

Наибольшие расхождения получены в результатах изучения связи темпа прогрессирования деменции с гендерным фактором. Что касается возраста начала деменции, взгляды исследователей более согласованы в отношении признания более быстрого прогрессирования деменций с ранним началом, хотя в некоторых работах различия в темпе прогрессирования деменций с ранним и поздним началом не находят подтверждения.

Представляют интерес, казалось бы, парадоксальные результаты исследований об обратном соотношении уровня образования и темпа прогрессирования уже развившейся деменции. В этих работах обнаружена корреляция более высокого уровня образования с более быстрым, иногда стремительным нарастанием деменции. В трактовке этого феномена исследователями привлекается концепция когнитивного резерва, допускающая возможности относительно длительной

компенсации когнитивного дефицита у лиц с высоким образованием до наступления истощения когнитивного и мозгового резерва.

Оценка исходного уровня когнитивного снижения при изучении скорости прогрессирования деменции является практически обязательным аспектом исследований, а их результаты ожидаемо оказались наиболее консолидированными в отношении неблагоприятного прогноза более низких показателей когнитивных функций. Оптимальным признается использование комплекса тестов шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS). Вклад отдельных нейропсихологических тестов не добавляет определенности в изучение паттернов прогрессирования деменции, но расширяет представление о динамике функционирования когнитивных сфер на разных этапах заболевания.

Исследователей объединяет устойчивое представление о неравномерности или нелинейном характере прогрессирования деменции на разных этапах заболевания. Меденное нарастание когнитивного снижения на этапе мягкой деменции сменяется ускорением прогрессирования на этапе умеренной деменции, а на стадии тяжелой деменции скорость прогрессирования почти недоступна измерению вследствие максимального снижения когнитивного функционирования. Однако нельзя не отметить, что на основании результатов исследований авторы утверждают наличие нозологических различий в скорости прогрессирования на разных этапах заболевания.

С наибольшей уверенностью можно судить об общности взглядов исследователей на высокую значимость некогнитивных симптомов в оценке динамики проявлений деменции при БА и ассоциированных с нею расстройств. Установление различной связи отдельных психопатологических синдромов и симптомов с тяжестью деменции, скорее, свидетельствует о разнообразии паттернов прогрессирования, что подтверждается выявлением корреляций с темпом нарастания тяжести деменции.

Рассмотренные исследования коморбидности в основном сходны в отношении признания влияния СФР, прежде всего артериальной гипертензии, на скорость прогрессирования деменции. Имеющиеся расхождения в результатах побуждают авторов к оценке влияния этих факторов на сроки дожития отдельно от прогрессирования деменции.

Наибольшую сложность представляет анализ работ, в задачи которых входило изучение влияния терапии на замедление прогрессирования деменции. Единственно признается необходимость комплексной оценки этого показателя не только по изменениям значений когнитивных тестов, но и по динамике показателей повседневной деятельности и сроков наступления полной несостоятельности, требующей ухода. В современных исследованиях к маркерам эффективности лечения относят изменения в уровне биомаркеров и в картине нейровизуализации. Получение доказательств нозомодифицирующей терапии является насущной

задачей, решению которой способствует разработка новых концепций патогенеза деменций и поиск новых мишеней терапии. Современные достижения нейронаук прочно определили место биомаркеров в процедуре диагностики деменций позднего возраста. Другой аспект прогностической значимости биомаркеров касается исследований, посвященных изучению биомаркеров прогрессирования деменции. Эти исследования будут рассмотрены в отдельном обзоре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные в настоящем обзоре результаты изучения влияния отдельных факторов на скорость прогрессирования деменции варьируются от вполне ожидаемых в соответствии с клиническим опытом до значительных расхождений в представлениях, что находит подтверждение в других обзорах и обосновывает необходимость дальнейших многоаспектных клиничко-биологических исследований [50, 52, 54]. Ведение больных деменцией в практике предусматривает учет различных факторов, влияющих на скорость прогрессирования деменции, для планирования объема и характера лечебной помощи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McCarten JR, Hemmy LS, Rottunda SJ, Kuskowski MA. Patient Age Influence Recognition of Alzheimer's Disease. *J. Gerontol.* 2008;63(6):625–628. DOI: 10.1093/gerona/63.6.625
2. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, Searcey T, Bierer L, Davis KL. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am. J. Psychiatry.* 1994;151(3):390–396. DOI: 10.1176/ajp.151.3.390
3. Handels RL, Xu W, Rizzuto D, Caracciolo B, Wang R, Winblad B, Verhey FR, Severens JL, Fratiglioni L, Joore MA, Wimo A. Natural progression model of cognition and physical functioning among people with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2013;37(2):357–365. DOI: 10.3233/JADDOI130296
4. Schulz R, Zdaniuk B, Belle SH, Czaja SJ, Michael Arrighi H, Zbrozek AS. Baseline differences and trajectories of change for deceased, placed, and community residing Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2010;24:143–150. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181b795b7
5. Yoon B, Shim YS, Park HK, Park SA, Choi SH, Yang DW. Predictive factors for disease progression in patients with early-onset Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2016;49(1):85–91. DOI: 10.3233/JAD-15046
6. Tchalla AE, Clément JP, Saulnier I, Beaumatin B, Lachal F, Gayot C, Bosetti A, Desormais I, Perrochon A, Preux PM, Couratier P, Dantoine T. Predictors of Rapid Cognitive Decline in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: A Prospective Cohort Study with 12-Month Follow-Up Performed in Memory Clinics. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2018;45(1–2):56–65. DOI: 10.1159/000487938
7. Herrmann N, Harimoto T, Balshaw R, Lanctôt KL; Canadian Outcomes Study in Dementia (COSID) Investigators. Risk Factors for Progression of Alzheimer Disease in a Canadian Population: The Canadian Outcomes Study in Dementia (COSID). *Can. J. Psychiatry.* 2015;60(4):189–99. DOI: 10.1177/070674371506000406
8. Bhargava D, Weiner MF, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Lipton AM. Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2006;19(2):78–82. DOI: 10.1177/0891988706286505
9. Canevelli M, Kelaiditi E, Del Campo N, Bruno G, Vellas B, Cesari M; ICTUSDSA group. Predicting the Rate of Cognitive Decline in Alzheimer Disease: Data From the ICTUS Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2016;30(3):237–42. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000124
10. Jia J, Gauthier S, Pallotta S, Ji Y, Wei W, Xiao S, Peng D, Guo Q, Wu L, Chen S, Kuang W, Zhang J, Wei C, Tang Y. Consensus-based recommendations for the management of rapid cognitive decline due to Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2017;13(5):592–597. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.0070
11. Sinforiani E1, Bernini S, Picascia M. Disease progression in relation to age at onset in a population with Alzheimer's Dementia. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2018;31(5):723–725. DOI: 10.1007/s40520-018-1027-5
12. Doody RS, Massman P, Dunn JK. A Method for Estimating Progression Rates in Alzheimer's Disease. *Arch. Neurol.* 2001;58:449–453. DOI: 10.1001/archneur.58.3.449
13. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Masse I, Amouyel P, Pasquier F. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 2008;25(1):74–80. DOI: 10.1159/000111693
14. Chaves ML, Camozzato AL, Köhler C, Kaye J. Predictors of the Progression of Dementia Severity in Brazilian Patients with Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Int. J. Alzheimer's Disease.* 2010;2010:673581. Published 2010 Mar 14. DOI: 10.4061/2010/673581
15. Thalhauser CJ, Komarova NL Alzheimer's disease: rapid and slow progression. *J. R. Soc. Interface.* 2012;9(66):119–126. DOI: 10.1098/rsif.2011.0134
16. Valenzuela M, Brayne C, Sachdev P, Wilcock G, Matthews F; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Cognitive Lifestyle and Long-Term Risk of Dementia and Survival After Diagnosis in a Multicenter Population-based

- Cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2011;173(9):1004–1012. DOI: 10.1093/aje/kwq476
17. Day GS, Musiek ES, Morris JC. Rapidly Progressive Dementia in the Outpatient Clinic: More Than Prions. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2018;32(4):291–297. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000276
 18. Castrillo Sanz A, Andrés Calvo M, Repiso Gento I, Izquierdo Delgado E, Gutierrez Ríos R, Rodríguez Herrero R, Rodríguez Sanz F, Tola-Arribas MA. Anosognosia in Alzheimer disease: Prevalence, associated factors, and influence on disease progression. *Neurologia.* 2016;31(5):296–304. DOI: 10.1016/j.nrl.2015.03.006
 19. Groot C, van Loenhoud AC, Barkhof F, van Berckel BNM, Koene T, Teunissen CC, Scheltens P, van der Flier WM, Ossenkoppele R. Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease. *Neurology.* 2018;90(2):149–156. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004802
 20. Seidl JN, Massman PJ. Rapidly Versus Slowly Progressing Patients With Alzheimer's Disease: Differences in Baseline Cognition. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2016;31(4):318–25. DOI: 10.1177/1533317515617720
 21. Dharmasaroja PA, Lolekha P, Kulkarnakorn K, Charnboon T, Watcharakorn A, Piyabhan P. Natural course and predictors of severe disability and death in Thai patients with dementia. *J. Clin. Neurosci.* 2017;46:37–40. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.08.040
 22. Barocco F, Spallazzi M, Concarì L, Gardini S, Pelosi A, Caffarra P. The Progression of Alzheimer's Disease: Are Fast Decliners Really Fast? A Four-Year Follow-Up. *J. Alzheimers Dis.* 2017;57(3):775–786. DOI: 10.3233/JAD-161264
 23. Baker E, Iqbal E, Johnston C, Broadbent M, Shetty H, Stewart R, Howard R, Newhouse S, Khondoker M, Dobson RJB. Trajectories of dementia-related cognitive decline in a large mental health records derived patient cohort. *PLoS One.* 2017;12(6):0178562. DOI: 10.1371/journal.pone.0178562
 24. Hager D, Kirk A, Morgan DG, Karunanayake C, O'Connell ME. Predictors of Cognitive Decline in a Rural and Remote Saskatchewan Population With Alzheimer's Disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2016;31(8):643–649. DOI: 10.1177/1533317516662334
 25. Eldholm RS, Barca ML, Persson K, Knapkog AB, Kersten H, Engedal K, Selbæk G, Brækhus A, Skovlund E, Saltvedt I. Progression of Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study in Norwegian Memory Clinics. *J. Alzheimers Dis.* 2018;61(3):1221–1232. DOI: 10.3233/JAD-170436
 26. Scheltens NME, Tijms BM, Heymans MW, Rabinovici GD, Cohn-Sheehy BI, Miller BL, Kramer JH, Wolfsgruber S, Wagner M, Kornhuber J, Peters O, Scheltens P, van der Flier WM1; Amsterdam Dementia Cohort, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, German Dementia Competence Network, University of San Francisco Memory and Aging Center. Prominent Non-Memory Deficits in Alzheimer's Disease Are Associated with Faster Disease Progression. *J. Alzheimers Dis.* 2018;65(3):1029–1039. DOI: 10.3233/JAD-171088
 27. Reisberg B, Ferris SH, Franssen EH, Shulman E, Monteiro I, Sclan SG, Steinberg G, Kluger A, Torossian C, de Leon MJ, Laska E. Mortality and Temporal Course of Probable Alzheimer's Disease: A 5-year Prospective Study. *Int. Psychogeriatrics.* 1996;8(2):291–311. DOI: 10.1017/s1041610296002657
 28. Bowler JV, Eliasziw M, Steenhuis R, Munoz DG, Fry R, Merskey H, Hachinski VC. Comparative evolution of Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia. *Arch. Neurol.* 1997;54(6):697–703. DOI: 10.1001/archneur.1997.00550180021007
 29. Kitabayashi Y, Ueda H, Narumoto J, Nakamura K, Kita H, Fukui K. Qualitative analysis of clock drawings in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001;55(5):485–491. DOI: 10.1046/j.1440-1819.2001.00894.x
 30. Villareal DT, Grant E, Miller JP, Stordant M, Mckeel DW, Morris JC. Clinical outcomes of possible versus probable Alzheimer's disease. *Neurology.* 2003;61:661–667. DOI: 10.1212/wnl.61.5.661
 31. Liu-Seifert H, Siemers E, Selzler K, Sundell K, Aisen P, Cummings J, Raskin J, Mohs R. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Correlation between Cognition and Function across the Spectrum of Alzheimer's Disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2016;3(3):138–144. DOI: 10.14283/jpad.2016.99
 32. Thoma MV, Maercker A, Forstmeier S. Evidence for Different Trajectories of Delay Discounting in Older Adults With Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2017;72(6):956–965. DOI: 10.1093/geronb/gbw010
 33. Rossetti HC, Munro Cullum C, Hynan LS, Lacritz LH. The CERAD Neuropsychologic Battery Total Score and the progression of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2010;24(2):138–142. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181b76415
 34. Chamberlain SR, Blackwell AD, Nathan PJ, Hammond G, Robbins TW, Hodges JR, Michael A, Semple JM, Bullmore ET, Sahakian BJ. Differential cognitive deterioration in dementia: a two year longitudinal study. *J. Alzheimers Dis.* 2011;24(1):125–136. DOI: 10.3233/JAD-2010-100450
 35. Koskas P, Henry-Feugeas MC, Feugeas JP, Ou P, Drunat O. Factors of Rapid Cognitive Decline in Late Onset Alzheimer's Disease. *Curr. Aging. Sci.* 2017;10(2):129–135. DOI: 10.2174/187460981066170102143257
 36. Reijs BLR, Ramakers IHGB, Köhler S, Teunissen CE, Koel-Simmeling M, Nathan PJ, Tzolaki M, Wahlund LO, Waldemar G, Hausner L, Vandenberghe R, Johannsen P, Blackwell A, Vanderstichele H, Verhey F, Visser PJ. Memory Correlates of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Markers: A Longitudinal

- Cohort Study. *J. Alzheimers Dis.* 2017;60(3):1119–1128. DOI: 10.3233/JAD-160766
37. Tchakoute CT, Sainani KL, Henderson VW, for the Raloxifene in Alzheimer's Disease Investigators Semantic Memory in the Clinical Progression of Alzheimer Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology.* 2017;30(3):81–89. DOI: 10.1097/WNN.0000000000000131
 38. Mainland BJ, Herrmann N, Mallya S, Fiocco AJ, Sin G-L, Shulman KI, Ornstein TJ. Cognitive Fluctuations and Cognitive Test Performance Among Institutionalized Persons With Dementia. *Am. J. Alzheimers Dis. Other. Demen.* 2017;32(7):393–400. DOI: 10.1177/1533317517718954
 39. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry.* 1996;153(11):1438–43. DOI: 10.1176/ajp.153.11.1438
 40. Tanaka H, Hashimoto M, Fukuhara R, Ishikawa T, Yatabe Y, Kaneda K, Yuuki S, Honda K, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Hatada Y, Ikeda M. Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* 2015;15(4):242–247. DOI: 10.1111/psyg.12108
 41. Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am. J. Psychiatry.* 2015;172(5):460–465. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14040480
 42. Paulsen JS1, Salmon DP, Thal LJ, Romero R, Weinstein-Jenkins C, Galasko D, Hofstetter CR, Thomas R, Grant I, Jeste DV. Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology.* 2000;54(10):1965–71. DOI: 10.1212/wnl.54.10.1965
 43. Seltman HJ, Mitchell S, Sweet RA. A Bayesian model of psychosis symptom trajectory in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016;31(2):204–210. DOI: 10.1002/gps.4326
 44. Barca ML, Persson K, Eldholm R, Benth JŠ, Kersten H, Knapkog AB, Saltvedt I, Selbaek G, Engedal K. Trajectories of depressive symptoms and their relationship to the progression of dementia. *J. Affect. Disord.* 2017;222:146–152. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.008
 45. Сиденкова АП, Соколова ИВ. Влияние дефицита когнитивных функций на формирование психотических симптомов при деменциях. *Фундаментальные исследования.* 2014;7(4):781–785. Sidenkova AP, Sokolova IV. Vliyanie deficitita kognitivny`x funkcij na formirovanie psixoticheskih simptomov pri demenciayah. *Fundamental`ny`e issledovaniya.* 2014;7(4):781–785. (In Russ.).
 46. Соколова ИВ, Лейдерман МВ, Сиденкова АП. Деменции с бредом. Фабулоспецефичность когнитивных функций. *Уральский медицинский журнал.* 2015;08(131):22–25. Sokolova IV, Lejderman MV, Sidenkova AP. Demencii s bredom. Fabulospecefichnost` kognitivny`x funkcij. *Ural`skij medicinskij zhurnal.* 2015;08(131):22–25. (In Russ.).
 47. Соколова ИВ, Сиденкова АП, Семке АВ. Комплексная диагностика и терапия деменций с бредом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2016;90(1):54–59. Sokolova IV, Sidenkova AP, Semke AV. Kompleksnaja diagnostika i terapija demencij s bredom. *Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii.* 2016;90(1):54–59. (In Russ.).
 48. Кольхалов ИВ. Поведенческие и психопатологические симптомы при болезни Альцгеймера: эпидемиологические, психопатологические и нейробиологические аспекты. *Психиатрия.* 2015;(3):74–84. Kolykhalov IV. Behavioral and psychopathological symptoms in Alzheimer's disease: epidemiological, psychopathological, and neurobiological aspects. *Psychiatry (Moscow).* 2015;(3):74–84. (In Russ.).
 49. Hallikainen I, Hongisto K, Välimäki T, Hänninen T, Martikainen J, Koivisto AM. The Progression of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During a Five-Year Follow-Up: Kuopio ALSOVA Study. *J. Alzheimers Dis.* 2018;61(4):1367–1376. DOI: 10.3233/JAD-170697
 50. Lai L, Lee PE, Chan P, Fok MC, Hsiung GR, Sepelhy AA. Prevalence of delusions in drug-naïve Alzheimer disease patients: A meta-analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2019;34(9):1287–1293. DOI: 10.1002/gps.4812
 51. Ranasinghe KG, Rankin KP, Lobach IV, Kramer JH, Sturm VE, Bettcher BM, Possin K, Christine You S, Lamarre AK, Shany-Ur T, Stephens ML, Perry DC, Lee SE, Miller ZA, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Boxer A, Seeley WW, Rabinovici GD1, Vossel KA, Miller BL. Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by disease stage. *Neurology.* 2016;86(7):600–610. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002373
 52. van der Linde RM, Dening T, Stephan BC, Prina AM, Evans E, Brayne C. Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Br. J. Psychiatry.* 2016;209(5):366–377.
 53. Haaksma ML, Leoutsakos JS, Bremer JAE, Aalten P, Ramakers IHGB, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Melis RJF. The clinical course and interrelations of dementia related symptoms. *Int. Psychogeriatr.* 2018;30(6):859–866. DOI: 10.1017/S1041610217000321
 54. Modrego PJ, Lobo A. Determinants of Progression and Mortality in Alzheimer's disease: A Systematic Review. *Neuropsychiatry (London).* 2018;8(5):1465–1475. 10.4172/Neuropsychiatry.1000479

55. Tosto G, Monsell SE, Hawes SE, Bruno G, Mayeux R. Progression of Extrapyrmidal Signs in Alzheimer's Disease: Clinical and Neuropathological Correlates. *J. Alzheimers Dis.* 2016;49(4):1085–93. DOI: 10.3233/JAD-150244
56. Ferrari C, Lombardi G, Polito C, Lucidi G, Bagnoli S, Piaceri I, Nacmias B, Berti V, Rizzuto D, Fratiglioni L, Sorbi S. Alzheimer's Disease Progression: Factors Influencing Cognitive Decline. *J. Alzheimers Dis.* 2018;61(2):785–791. DOI: 10.3233/JAD-170665
57. Cadena Sanabria M, Ardila Baez M, Rueda Prada L. Status epilepticus and rapidly progressive dementia in an elderly woman. Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2015;50(2):103–104. DOI: 10.1016/j.regg.2014.10.009
58. Horváth A, Szűcs A, Barcs G, Noebels JL, Kamondi A. Epileptic Seizures in Alzheimer Disease: A Review. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2016;30(2):186–92. DOI: 10.1097/WAD.000000000000134
59. De la Torre JC. Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012;32(3):553–567. DOI: 10.3233/JAD-2012-120793
60. Qiao J, Lu WH, Wang J, Guo XJ, Qu QM. Vascular Risk Factors Aggravate the Progression of Alzheimer's Disease. A 3-Year Follow-Up Study of Chinese Population. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2014;29(6):521–5. DOI: 10.1177/1533317514522853
61. Richard F, Pasquier F. Can the treatment of vascular risk factors slow cognitive decline in Alzheimer's disease patients? *J. Alzheimers Dis.* 2012;32(3):765–772. DOI: 10.3233/JAD-2012-121012
62. Purandare N, Burns A, Morris J, Perry EP, Wren J, McCollum C. Association of cerebral emboli with accelerated cognitive deterioration in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Am. J. Psychiatry.* 2012;169(3):300–308. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11010009
63. Doraiswamy PM. Silent cerebrovascular events and Alzheimer's disease: an overlooked opportunity for prevention? *Am. J. Psychiatry.* 2012;169(3):251–254. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11121830
64. Viticchi G, Falsetti L, Buratti L, Boria C, Luzzi S, Bartolini M, Provinciali L, Silvestrini M. Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2015;36(11):2940–2945. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.023
65. Xiang J. Carotid atherosclerosis promotes the progression of Alzheimer's disease: A three-year prospective study. *Exp. Ther. Med.* 2017;14(2):1321–1326. DOI: 10.3892/etm.2017.4661
66. Bergland AK, Dalen I, Larsen AI, Aarsland D, Soenesyn H. Effect of Vascular Risk Factors on the Progression of Mild Alzheimer's Disease and Lewy Body Dementia. *J. Alzheimers Dis.* 2017;56(2):575–584. DOI: 10.3233/JAD-160847
67. Chou PS, Kao YH, Wu MN, Chou MC, Chen CH, Lin RT, Yang YH. Effect of the Interaction Between Hypertension and Cerebral White Matter Changes on the Progression of Alzheimer Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2018;15(14):1354–1360. DOI: 10.2174/1567205015666181002141013
68. de Heus RAA, Olde Rikkert MGM, Tully PJ, Lawlor BA, Claassen JAHR; NILVAD Study Group. Blood Pressure Variability and Progression of Clinical Alzheimer Disease. *Hypertension.* 2019;74(5):1172–1180. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13664
69. Aubert L, Pichierri S, Hommet C, Camus V, Berrut G, de Decker L. Association between comorbidity burden and rapid cognitive decline in individuals with mild to moderate Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015;63(3):543–7. DOI: 10.1111/jgs.13314
70. Vita MG, Tiple D, Bizzarro A, Ladogana A, Colaizzo E, Capellari S, Rossi M, Parchi P, Masullo C, Pocchiarri M. Patient with rapidly evolving neurological disease with neuropathological lesions of Creutzfeldt–Jakob disease, Lewy body dementia, chronic subcortical vascular encephalopathy and meningothelial meningioma. *Neuropathology.* 2017;37(2):110–115. DOI: 10.1111/neup.12343
71. Heymann D, Stern Y, Cosentino S, Tatarina-Nulman O, Dorrejo JN, Gu Y. The Association Between Alcohol Use and the Progression of Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2016;13(12):1356–1362. DOI: 10.2174/1567205013666160603005035
72. Coin A, Bolzetta F, De Rui M, Veronese N, Granziere S, Girardi A, Manzato E, Sergi G. Nutritional and Global Indexes of Progression in Dementia A 12-Month Prospective Study. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2012;27(7):504–508. DOI: 10.1177/1533317512456451
73. Sanders CL, Wengreen HJ, Schwartz S, Behrens SJ, Corcoran C, Lyketsos CG, Tschanz JT; Cache County Investigators. Nutritional Status is Associated With Severe Dementia and Mortality: The Cache County Dementia Progression Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2018;32(4):298–304. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000274
74. Nelson L, Tabet N. Slowing the progression of Alzheimer's disease; what works? *Ageing. Res. Rev.* 2015;23(Pt.B):193–209. DOI: 10.1016/j.arr.2015.07.002
75. The Lancet. Dementia burden coming into focus. *Lancet.* 2017;390(10113):2606. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33304-4
76. Bullock R. Drug treatment for early Alzheimers disease. *Advances in Psychiatric Treatment.* 1998;4:126–134. DOI: 10.1192/apt.4.3.126
77. Ashford JW, Schmitt FA. Modeling the Time-course of Alzheimer Dementia. *Current Psychiatry Reports.* 2001;3(1):20–28. DOI: 10.1007/s11920-001-0067-1
78. Cummings J, Fox N. Defining Disease Modifying Therapy for Alzheimer's Disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2017;4(2):109–115. DOI: 10.14283/jpad.2017.12

79. Petersen RC. Barriers for Prevention and Prodromal AD Trials. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2016;3(2):66–67. DOI: 10.14283/jpad.2016.96
80. Ruthirakuhan M, Herrmann N, Suridjan I, Abraham EH, Farber I, Lanctôt KL. Beyond immunotherapy: new approaches for disease modifying treatments for early Alzheimer's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016;17(18):2417–2429. DOI: 10.1080/14656566.2016.1258060
81. Grossberg GT, Tong G, Burke AD, Tariot PN. Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 2019;67(4):1157–1171. DOI: 10.3233/JAD-180903
82. Aisen PS, Raman R. Futility Analyses in Alzheimer's Disease (AD) Clinical Trials: A Risky Business. *J. Prev. Alz. Dis.* 2020; Published online March 6, 2020, DOI: 10.14283/jpad.2020.20
83. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002;72:310–314. DOI: 10.1136/jnnp.72.3.310
84. Doody R, Dunn J, Clark C, Farlow M, Foster N, Liao T, Gonzales N, Lai E, Massman P. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2001;12:295–300. DOI: 10.1159/000051272
85. Doody R. We should not distinguish between symptomatic and disease-modifying treatments in Alzheimer's disease drug development. *Alzheimers Dement.* 2008;4:21–25. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.10.010
86. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Siddiqui S, Doody RS. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2009;1(2):7–11. DOI: 10.1186/alzrt7
87. Rountree S. Factors that influence survival in Alzheimer's patients. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 2011;7(4):513.
88. Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement.* 2013;9(3):338–345. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.01.002
89. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008;2(3):209–221. DOI: 10.1097/WAD.0b013e31816653bc
90. Wattmo C, Wallin ÅK, Londos E, Minthon L. Long-term outcome and prediction models of activities of daily living in Alzheimer disease with cholinesterase inhibitor treatment. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2011;25(1):63–72. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181f5dd97
91. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Longitudinal Associations between Survival in Alzheimer's Disease and Cholinesterase Inhibitor Use, Progression, and Community-Based Services. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2015;40(5–6):297–310. DOI: 10.1159/000437050
92. Wattmo C, Minthon L, Wallin ÅK. Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. *Alzheimers Res. Ther.* 2016;8:7–12. DOI: 10.1186/s13195-016-0174-1
93. Wattmo C, Wallin ÅK. Early — versus late-onset Alzheimer's disease in clinical practice: cognitive and global outcomes over 3 years. *Alzheimer's Res. Ther.* 2017;9(1):70–74. DOI: 10.1186/s13195-017-0294-2
94. Droogsma E, van Asselt D, van Steijn J, Diekhuis M, Veeger N, De Deyn PP. Long-term Course of Alzheimer Disease in Patients Treated According to the Dutch Dementia Guideline at a Memory Clinic: A "Real-Life" Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2016;30(1):53–59. DOI: 10.1097/WAD.000000000000090
95. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITIcoline plus RIVAstigmine in Elderly Patients Affected with Dementia. *Study Clin. Drug Investig.* 2016;36(12):1059–1065. DOI: 10.1007/s40261-016-0454-3
96. Xu SX, Samtani MN, Russu A, Adedokun OJ, Lu M, Ito K, Corrigan B, Raje S, Brashear HR, Styren S, Hu C. Alzheimer's disease progression model using disability assessment for dementia scores from bapineuzumab trials. *Alzheimers Dement (N Y).* 2015;1(2):141–149. DOI: 10.1016/j.trci.2015.06.005
97. Choe YM, Kim KW, Jhoo JH, Ryu SH, Seo EH, Sohn BK, Byun MS, Bak JH, Lee JM, Yun HJ, Han MI, Woo JI, Lee DY. Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of escitalopram on the progression-delaying effects in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016;31(7):731–739. DOI: 10.1002/gps.4384
98. Pavlik VN, Doody RS, Rountree SD, Darby E. Vitamin E Use Is Associated with Improved Survival in an Alzheimer's Disease Cohort. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009;28(6):536–540. DOI: 10.1159/000255105
99. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Gardette V, Coley N, Cantet C, Gauthier S, Ousset PJ, Velas B; REAL.FR study group. Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antidementia drugs. *Alzheimers Dement.* 2011;7(6):579–592. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.02.009
100. Hu K, Riemersma-van der Lek RF, Patxot M, Li P, Shea SA, Scheer FA, Van Someren EJ. Progression of Dementia Assessed by Temporal Correlations of Physical Activity: Results From a 3.5-Year, Longitudinal Randomized Controlled Trial. *Sci. Rep.* 2016;6:27742. DOI: 10.1038/srep27742
101. Koivisto AM, Hallikainen I, Välimäki T, Hongisto K, Hiltunen A, Karppi P, Sivenius J, Soinen H, Martikainen J. Early psychosocial intervention does not delay institutionalization in persons with mild Alzheimer disease and has impact on neither disease progression nor caregivers' well-being: ALSO-

- VA 3-year follow-up. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2016;31(3):273–283. DOI: 10.1002/gps.4321
102. Duan Y, Lu L, Chen J, Wu C, Liang J, Zheng Y, Wu J, Rong P, Tang C. Psychosocial interventions for Alzheimer's disease cognitive symptoms: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):175. Published 2018 Aug 7. DOI: 10.1186/s12877-018-0864-6
103. Khan I, Petrou S, Khan K, Mistry D, Lall R, Sheehan B, Lamb S; DAPA Trial Group. Does Structured Exercise Improve Cognitive Impairment in People with Mild to Moderate Dementia? A Cost-Effectiveness Analysis from a Confirmatory Randomised Controlled Trial: The Dementia and Physical Activity (DAPA) Trial. *Pharmacoecon Open*. 2018 Sep 11. DOI: 10.1007/s41669-018-0097-9
104. Minn YK, Choi SH, Suh YJ, Jeong JH, Kim EJ, Kim JH, Park KW, Park MH, Youn YC, Yoon B, Choi SJ, Oh YK, Yoon SJ. Effect of Physical Activity on the Progression of Alzheimer's Disease: The Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study. *J. Alzheimers Dis*. 2018;66(1):249–261. DOI: 10.3233/JAD-180333
105. Borges-Machado F, Ribeiro Ó, Sampaio A. Feasibility and Impact of a Multicomponent Exercise Intervention in Patients With Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen*. 2019;34(2):95–103. Research Article DOI: 10.1177/15333317518813555
106. Noble W, Spires-Jones TL. Sleep well to slow Alzheimer's progression? *Science*. 2019;363(6429):813–814. DOI: 10.1126/science.aaw5583
107. Webster L, Groskreutz D, Grinbergs-Saull A, Howard R, O'Brien JT, Mountain G, Banerjee S, Woods B, Perneczky R, Lafortune L, Roberts C, McCleery J, Pickett J, Bunn F, Challis D, Charlesworth G, Featherstone K, Fox C, Goodman C, Jones R, Lamb S, Moniz-Cook E, Schneider J, Shepperd S, Surr C, Thompson-Coon J, Ballard C, Brayne C, Burke O, Burns A, Clare L, Garrard P, Kehoe P, Passmore P, Holmes C, Maidment I, Murtagh F, Robinson L, Livingston G. Development of a core outcome set for disease modification trials in mild to moderate dementia: a systematic review, patient and public consultation and consensus recommendations. *Health Technol. Assess*. 2017;21(26):1–192. DOI: 10.3310/hta21260
108. Bazzari FH, Abdallah DM, El-Abhar HS. Pharmacological Interventions to Attenuate Alzheimer's Disease Progression: The Story So Far. *Curr. Alzheimer Res*. 2019;16(3):261–277. DOI: 10.2174/1567205016666190301111120
109. Webster L, Groskreutz D, Grinbergs-Saull A, Howard R, O'Brien JT, Mountain G, Banerjee S, Woods B, Perneczky R, Lafortune L, Roberts C, McCleery J, Pickett J, Bunn F, Challis D, Charlesworth G, Featherstone K, Fox C, Goodman C, Jones R, Lamb S, Moniz-Cook E, Schneider J, Shepperd S, Surr C, Thompson-Coon J, Ballard C, Brayne C, Burke O, Burns A, Clare L, Garrard P, Kehoe P, Passmore P, Holmes C, Maidment I, Murtagh F, Robinson L, Livingston G. Development of a core outcome set for disease modification trials in mild to moderate dementia: a systematic review, patient and public consultation and consensus recommendations. *Health Technol. Assess*. 2017;21(26):1–192. DOI: 10.3310/hta21260
110. Borges-Machado F, Ribeiro Ó, Sampaio A. Feasibility and Impact of a Multicomponent Exercise Intervention in Patients With Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen*. 2019;34(2):95–103. Research Article DOI: 10.1177/15333317518813555
111. Gauthier S, Aisen PS, Cummings J, Detke MJ, Longo FM, Raman R, Sabbagh M, Schneider L, Tanzi R, Tariot P, Weiner M, Touchon J, Vellas B and the EU/US CTAD Task Force. Non-Amyloid Approaches to Disease Modification for Alzheimer's Disease: An EU/US CTAD Task Force. *J. Prev. Alz. Dis*. 2020. Published online April 6,2020 DOI: 10.14283/jpad.2020.18

Сведения об авторе

Михайлова Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>

E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Information about the author

Nataliya M. Mikhaylova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>

E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Автор для корреспонденции/corresponding author

Михайлова Наталья Михайловна/Nataliya M. Mikhaylova

E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Дата поступления 04.06.2020
Received 04.06.2020

Дата рецензии 24.06.2020
Revised 24.06.2020

Дата принятия 03.09.2020
Accepted for publication 03.09.2020

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-114-126>

УДК 616.89; 616.89-008.452; 616.89-008.445; 2-12; 2-13

К вопросу о патологической религиозности в контексте клинической психиатрии

Попович У.О., Романенко Н.В., Каледа В.Г.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: несмотря на большое количество исследований, посвященных религиозности и религиозному копингу пациентов, страдающих психическими заболеваниями, многие вопросы остаются спорными, а понятия неопределенными. **Цель:** представить анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных соотношению религиозности и психических расстройств, особенностям религиозности пациентов с бредовыми расстройствами религиозного содержания, религиозному копингу. **Материалы и методы:** по ключевым словам «нормальная религиозность», «патологическая религиозность», «религиозный бред», «религиозно-мистические состояния», «религиозный копинг» были отобраны и изучены литературные источники в базах MEDLINE/PubMed, Scopus, eLIBRARY, Google scholar, Cyberleninka с 1990 по 2020 г. **Заключение:** в большинстве исследований отмечено благоприятное влияние религиозности на психическое здоровье, значение религиозного копинга в реабилитации больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Работы, посвященные изучению влияния предшествующей психотическим состояниям религиозности на формирование религиозного бреда и оценке его прогностического значения, демонстрируют противоречивые результаты, иногда вследствие предвзятого отношения к религиозности пациентов. В ходе дальнейших исследований представляется важным минимизировать существующие противоречия с целью повышения комплаентности пациентов и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: патологическая религиозность, религиозный бред, религиозно-мистические состояния, религиозный копинг.

Для цитирования: Попович У.О., Романенко Н.В., Каледа В.Г. К вопросу о патологической религиозности в контексте клинической психиатрии. *Психиатрия*. 2020;18(4):114–126. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-114-126>

Конфликт интересов отсутствует

To the Question about Pathological Religiosity in the Context of Clinical Psychiatry

Popovich U.O., Romanenko N.V., Kaleda V.G.
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

REVIEW

Summary

Background: Despite a large number of studies devoted to religiosity and religious coping of patients with mental illness, many issues remain uncertain or contradictory. **The aim of the review:** to present the analysis of domestic and foreign scientific publications on the problem of the religious life of patients, differentiation of normal and pathological religiosity, peculiarities of religiosity in patients with delusion with religious content, religious coping. **Materials and methods:** using keywords "normal religiosity", "pathological religiosity", "religious delusion", "spiritual emergency", "religious coping" papers were selected and explored in MEDLINE/PubMed, Scopus, eLIBRARY, Google scholar, Cyberleninka databases from 1990 to 2020. **Conclusion:** most researchers found out positive effect of religiosity on mental health. Religious coping is great resource for rehabilitation of patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. At the same time, studies devoted to the problems of the influence of religiosity on the formation of delusion with religious content, its prognostic value, demonstrate contradictory results, partly due to the bias of psychiatrists towards the religiosity of patients. It seems important to minimize existing contradictions in order to improve the quality of life for patients, and increase compliance in the course of further research.

Keywords: normal religiosity; pathological religiosity; spiritual emergency; religious delusion; religious coping.

For citation: Popovich U.O., Romanenko N.V., Kaleda V.G. To the Question about Pathological Religiosity in the Context of Clinical Psychiatry. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):114–126. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-114-126>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Произошедшие в нашей стране в конце прошлого столетия социально-политические изменения сопровождались ростом числа лиц, считающих себя религиозными, принадлежащими к различным конфессиям [1]. Отмечено возрастание роли религиозных воззрений у пациентов с психическими расстройствами, включение религиозной тематики в сверхценные и бредовые переживания, влияние фактора религиозности на стереотип жизни больных [2–4]. Признается, что нередко религиозные искания больных являются отражением имеющихся у них психопатологических расстройств [2, 5–7]. В ряде случаев религиозные представления психически больных приобретают нелепый, «квазирелигиозный» характер [8]. Все это ставит вопрос о необходимости в клинической практике дифференциации патологических религиозных переживаний больных, являющихся отражением психической патологии, от нормальных проявлений религиозного мировоззрения [9–11]. При этом некоторые исследователи указывают на необходимость врачу-психиатру иметь представления о религиозных взглядах и особенностях духовной жизни пациентов [12, 13] и призывают уделять внимание религиозным переживаниям пациентов [14].

Цель обзора: представить современное состояние вопроса о соотношении психических расстройств и религиозной жизни пациентов.

Метод: по ключевым словам «патологическая религиозность», «религиозный бред», «религиозно-мистические состояния», «религиозный копинг» отобраны и проанализированы отечественные и зарубежные публикации, результаты исследований патологической религиозности, влияния религиозности на психическое здоровье, особенности религиозности пациентов с бредом религиозного содержания и религиозного копинга у лиц с психическими расстройствами.

В отдельные периоды истории отечественной психиатрии отношение к религиозной жизни пациентов имело негативный оттенок, религиозность могла рассцениваться как некая патология или исключалась из научного обсуждения [15–17]. В психиатрической литературе второй половины XX века к религиозной проблематике обращались сравнительно редко [15, 18, 19], пренебрегая даже значением религиозности в качестве реабилитационного ресурса.

С 90-х годов прошлого столетия отмечено появление исследований, посвященных различным аспектам религиозной психопатологии, влиянию религиозных представлений на проявления и течение психических заболеваний. В последние годы публикуется все больше работ, посвященных вопросам религиозного копинга [20–24], особенностям и прогностическому значению бредовых расстройств религиозного содержания. В частности, синдрома овладения и бесоодержимости [25, 26], мессианского [27], апокалиптического и эсхатологического бреда [28], религиозным бредовым расстройствам в структуре юношеского эндогенного

приступообразного психоза с оценкой религиозности в преморбиде и в постпсихотическом периоде [29]. Особый интерес в рамках современных исследований также представляют паранойяльные состояния, начавшиеся в подростково-юношеском возрасте с явлений метафизической интоксикации религиозного содержания [30].

Большинство исследований в целом отмечают благоприятное влияние религиозности на психическое здоровье [31–33], однако обращается внимание на существование религиозных течений, отвергающих принятие психиатрической помощи [34], насаждающих отказ от медицинской помощи даже по экстренным показаниям [35], религиозно обоснованное насилие, религиозный терроризм — различные экстремистские религиозные течения (ваххабизм), деструктивные религиозные секты, в которых возможны убийства и самоубийства по религиозным мотивам. Неадаптивный религиозный копинг, по мнению исследователей [36, 37], связан с тяжелыми депрессивными проявлениями, идеями виновности, греховности, высокой интенсивностью тревоги, суицидальными мыслями.

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ВЗГЛЯДЫ НА РАЗНЫЕ ВИДЫ РЕЛИГИОЗНОСТИ

В литературе обсуждаются вопросы дифференциации патологической религиозности от нормальной [38, 39]. Необходимо отметить как отсутствие четких границ между нормой и психической патологией, на что еще в начале прошлого столетия указывали П.Б. Ганнушкин [40] и П.М. Зинovieв [41], так и отсутствие четких критериев, позволяющих разграничить нормальное религиозное чувство от патологического.

В современной литературе стали общепринятыми критерии нормальной гармоничной религиозной веры, в рамках традиционных конфессий [42, 43]. Для такой религиозности характерно сосредоточение внимания на Боге; благоговение и любовь; уважение к собственной личности и к убеждениям окружающих; ориентация на теплые межличностные отношения; осознание своего несовершенства.

У психически здоровых лиц сохранена социальная адаптация, они не насаждают свои религиозные убеждения тем, кто не согласен с их точкой зрения, продолжают заботиться о близких, сочувствовать им, не замыкаясь только на своей вере, толерантны по отношению к другим вероисповеданиям и конфессиям. При нормальной традиционной религиозности вера способствует адаптации к сложным жизненным ситуациям, здоровая личность отличается целостностью, гармоничностью, соответствует социальной норме, поддерживает доверительный контакт с духовником и религиозной общиной [4].

Г. Олпортом были выделены такие понятия, как внешняя и внутренняя религиозность [44], которые в целом соответствуют выделенным ранее G.E. Lenski критериям социальной и духовной религиозности [45].

Проявления внешней религиозности обусловлены привычкой, традицией, социальными требованиями, а также в ряде случаев получением некой выгоды с помощью религиозной веры. Внутренняя или духовная религиозность характеризуется осознанными внутренними духовными потребностями, неафишируемым желанием построить свою жизнь в соответствии с религиозными заповедями, способностью к мистическим переживаниям. Отмечено, что риск депрессивных расстройств, а также нетерпимость по отношению к окружающим, выше у лиц с внешней религиозностью [46–49].

Патологическая религиозность, возникающая у больных с психическими расстройствами, характеризуется искажением традиционных религиозных представлений с изменением как религиозного поведения, так и образа жизни пациентов, вытеснением стремления к полноценной духовной жизни утрированным исполнением религиозных ритуалов [7, 50].

О.А. Борисова [7] предложила понятие «токсической веры», которая отмечается при пограничных психических расстройствах в виде подмены конвенциональных христианских ценностей стремлением к наживе, власти, славе, сексуальному всемогуществу, господству, доминированию. Эти лица демонстрируют приверженность религиозным традициям, но в дальнейшем не подкрепляя свои заявления конкретными поступками и действиями. В ее исследовании на большой выборке пациентов (857 человек) с регистром психических нарушений от пограничного до органического уровня было показано, что патологическая религиозность отмечалась более чем в трети изученных случаев (38%). При этом для расстройств личности было характерно возникновение токсической веры; для аффективного регистра — возникновение депрессивных состояний с идеями греховности и сверхценными сомнениями в правильности выбора веры; для параноидального регистра — сверхценно-параноидальные религиозные состояния и бред духовной ипохондрии; для параноидного регистра — эсхатологический бред; для галлюцинаторно-параноидного регистра — анорексия в форме бредового поведения с бредовыми идеями религиозного содержания, апокалиптический бред, бред экспансивного характера и депрессивного характера; для кататонического регистра — религиозное застывание, мутизм; для органического регистра — фрагментарные религиозные идеи.

РЕЛИГИОЗНО-МИСТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ: ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ОТ ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

В современной литературе анализируются особые варианты религиозно-мистических состояний [42, 51–53], получившие в иностранной литературе название «spiritual emergency», что отражает «критическое» состояние психики в эти периоды. Пережившие подобный религиозно-мистический опыт приводят сход-

ные описания [52]. W. James [51] выделил следующие признаки мистических переживаний:

- 1) неизреченность (состояние чрезвычайно трудно, если не невозможно, описать словами);
- 2) интуитивность (состояние невозможно проанализировать с помощью только рассудка);
- 3) кратковременность (от получаса до 2 ч);
- 4) бездеятельность воли (вхождение в религиозно-мистическое состояние происходит произвольно, однако по мере погружения в состояние произвольность утрачивается). При этом мистические переживания оставляют «воспоминания об их сущности, ощущение важности».

Индивидуумы, пережившие религиозно-мистическое состояние, говорят о нем неохотно или вовсе скрывают этот факт, чтобы их не приняли за психически нездоровых лиц: как отмечает Л.А. Бессонова [53], «наша рационалистическая культура определяет именно такое отношение к проявлениям подобных переживаний».

По данным изученной литературы, вышеописанные состояния трактуются неоднозначно [54–57]. Странность, необычность сближают мистический опыт с психотическими переживаниями. P. Buckley [58] писал о том, что во время мистического опыта не нарушаются речь и мышление, отсутствует импульсивность, характерная для психотических состояний.

По D. Greenberg, E. Witztum [59], психотические переживания отличаются от мистического опыта большей интенсивностью и часто большей продолжительностью, являются устрашающими, захватывают сознание целиком. В психотических состояниях пациенты утверждают, что получают «особые послания» от религиозных деятелей, нередко отмечается вербальный псевдогаллюциноз негативного содержания, ощущение угрозы жизни. В то время как мистические переживания чаще всего продолжаются не более нескольких часов, они сопровождаются ощущением счастья, блаженства, при этом не характерны бредовые идеи величия, а после разрешения этого состояния не остается резидуальных бредовых и дефицитарных расстройств, таким образом, не нарушаются ни социальная, ни трудовая адаптация. Необходимо отметить, что в классической христианской литературе религиозный опыт с различными «видениями» рассматривается как «ложный мистицизм» [60, 61].

В.Э. Пашковский, И.М. Зислин [54], называя религиозно-мистические состояния «сложнейшей проблемой», высказывают точку зрения о том, что разграничивать религиозно-мистические состояния и психозы на уровне отдельных симптомов и отдельно взятых вышеперечисленных критериев нельзя, приводя в пример транзиторные психотические состояния и длительные «мистические трансы». Авторы предлагают применять клинко-психопатологический метод, сбор анамнеза, в том числе религиозного, оценку психического статуса с не имеющими отношения к религии переживаниями в случае психоза. Таким образом,

«мистическое» и «психическое» дифференцируются именно на основании наличия болезни — состояния, нарушающего адаптацию индивидуума. Отдельного внимания заслуживает анализ личностных особенностей, например наличия истерических черт (феномен «кликушества», истерические психозы) [62, 63]. Ф.В. Кондратьев [2] отмечал, что религиозное чувство может быть «антропогенно (т.е. искусственно по умыслу человека) экзальтировано до ощущения визуального общения с божественными или сатанинскими образами».

ВЛИЯНИЕ РЕЛИГИОЗНОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ БРЕДОВЫХ РАССТРОЙСТВ РЕЛИГИОЗНОГО СОДЕРЖАНИЯ

Что касается предшествующей психотическим состояниям религиозности и ее влияния на формирование религиозной бредовой фабулы, то посвященные данному вопросу исследования также демонстрируют противоречивые результаты — в том числе потому, что исследователи по-разному оценивают религиозные состояния, не разграничивая религиозность и психическую патологию [64]. В работе S. O'Connor, B. Vandenberg [65] показано, что отдельные клиницисты, хотя и были предупреждены о религиозности пациентов, квалифицировали их религиозные переживания как бредовые, что в итоге приводило к неверному диагнозу.

По мнению многих исследователей [66–71], при анализе религиозных состояний врачам-психиатрам необходимо учитывать структуру социума, культуральные особенности религиозной группы, а также иметь элементарные знания в области религиозных основ и ритуалов. Не позволять себе негативных или критических комментариев [72], проявляя уважение и чуткость к религиозной вере пациента — все это поможет избежать диагностических ошибок и выбора неверной терапевтической тактики [73, 74].

S. Pfeifer [75, 76], G.E. Getz и соавт. [77] полагают, что сама по себе религиозность не является предиктором формирования религиозного бреда, однако она может придавать специфическую окраску истерическим, депрессивным, психотическим состояниям [78]. Еще С.С. Корсаковым [79] было отмечено, что психические заболевания связаны не с религиозностью как таковой, а с особенностями конкретной личности, способствующими формированию патологической, «крайней» религиозности и развитию душевных заболеваний ввиду уязвимости к различным психогенным, триггерным факторам. В исследовании P. Rudalevičienė и соавт. [80] изучалась корреляция между предшествующей религиозностью и сформировавшимся религиозным бредом: было обнаружено, что семейный статус, место рождения, полученное образование достоверно более значимы, чем предшествующая психозу религиозность, даже если респонденты характеризовали ее для себя

как «чрезвычайно значимую». Однако, по результатам проведенных исследований, некоторые авторы утверждают, что религиозные практики и религиозность в преморбиде соответствуют большей частоте возникновения религиозного бреда [81, 82].

Отдельного внимания заслуживают и вопросы динамики религиозности после перенесенных психотических состояний. По данным G. Kirov и соавт. [83], как минимум у четверти пациентов, которые перенесли психоз с религиозными бредовыми идеями, религиозность в постпсихотическом периоде усиливается, в то время как усиление религиозности перед манифестацией психоза связано с большей частотой экзацербаций с религиозной бредовой фабулой в последующем [84].

ОСОБЕННОСТИ БРЕДОВЫХ РАССТРОЙСТВ РЕЛИГИОЗНОГО СОДЕРЖАНИЯ

Наиболее ярким примером патологической религиозности являются бредовые расстройства религиозного содержания, которые встречаются не только при шизофрении, но и при аффективных расстройствах, органических поражениях головного мозга, эпилепсии [85, 86]. По результатам исследований T.D. Brewerton [87], P.S. Appelbaum, P.C. Robbins, L.H. Roth [88], религиозный бред чаще всего встречается у больных шизофренией (30–36%), несколько реже у больных биполярным аффективным расстройством (30–33%), гораздо реже при психических расстройствах вследствие химических зависимостей (17%) и при депрессии с психотическими симптомами (10–14%).

Распространенность религиозного бреда, по различным данным, варьируется очень широко (от 1,1% до 80%) [89–92]. Такой разброс показателей также объясняется различной оценкой исследователями религиозных феноменов. Некоторые авторы утверждают, что наличие религиозного бреда в структуре состояния не имеет прогностического значения [93, 94]. В то время, как большинство исследователей сообщают о том, что пациенты с бредом религиозного содержания позже оказываются под наблюдением психиатров (близкие и окружающие люди в течение долгого времени не понимают, что их родственник или знакомый психически болен, считая его просто «очень верующим человеком», это убеждение откладывает визит к психиатру или госпитализацию на неопределенный срок).

У таких пациентов сильнее нарушается социальная адаптация, отмечается высокая частота повторных госпитализаций, депрессивных и тревожных состояний после перенесенного психотического приступа. Ввиду более позднего обращения и остроты состояния в этих случаях назначается больше препаратов, прогноз подобных состояний в целом хуже [95–98]. У ряда больных бредовая фабула тематически связана с «всемогущими силами», при этом отмечается срав-

нительно более слабая приверженность терапии или отказ от нее [99, 100].

В исследовании А. Mishra и соавт. [101] с помощью статистического анализа проводилось сравнение двух групп пациентов с диагнозом шизофрения (по МКБ-10). Группу пациентов с бредом религиозного содержания сравнивали с группой больных с бредовыми расстройствами иной тематики. Длительность заболевания составила более двух лет. Все пациенты исповедовали индуизм. У больных с религиозным бредом, помимо более длительного периода нелеченого психоза, оказался выше уровень религиозности до начала заболевания. Кроме того, они получили больше баллов не только по шкале PANSS [102], но и по шкалам позитивных симптомов (SAPS) [103] и оценки верований (The Brown Assessment of Beliefs Scale, BABS) [104] по сравнению с группой больных с бредовыми идеями иного содержания.

Для религиозного бреда характерно особое бредовое поведение, включая гетеро- и аутоагрессивные действия, вплоть до завершённых суицидов. Вследствие буквального понимания библейских текстов [105–108] больные могут выкалывать себе глаза, отрубать руки, совершать аутокастрацию и прочие аутодеструктивные акты [109–111]. Агрессивное поведение чаще встречается при бреде бесоодержимости, апокалиптическом бреде, суицидальные акты часто совершаются под воздействием императивных псевдогаллюцинаций, совершаются убийства домашних животных. Аутодеструктивные действия совершаются, как правило, неожиданно, при этом, по мнению ряда исследователей, существуют большие трудности в их предупреждении [112–114]. Галлюцинаторные расстройства при религиозном бреде встречаются в подавляющем большинстве случаев (75,9%) [115].

Депрессивно-бредовые состояния с бредом религиозного содержания характеризуются высоким риском суицидального поведения вследствие чувства «богооставленности», вины, ощущения невозможности искупить свои грехи [7]. Незначительные проступки из прошлого получают в сознании больного неоправданное значение, при этом религиозные практики — например, молитва, исповедь, — не приносят никакого облегчения [116]. В исследовании, сравнивающем взаимосвязь религиозности и тяжесть симптомов у пациентов с большим депрессивным расстройством и шизофренией (выраженность религиозности в двух группах была равнозначна по шкалам The Duke University Religion Index [117], the Santa Clara Strength of Religious Faith [118]), было показано, что у депрессивных пациентов с высоко организованной религиозной активностью религиозный копинг чаще является неадаптивным, и, соответственно, тяжесть симптомов выражена сильнее, в то время как у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра высокоорганизованная религиозная активность коррелирует с меньшей выраженностью негативной симптоматики [119].

ОСОБЕННОСТИ РЕЛИГИОЗНОСТИ И РЕЛИГИОЗНОГО КОПИНГА ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА.

В современной литературе в качестве одной из разновидностей копинг-стратегий рассматривается религиозный копинг, в основе которого — обращение к религии при переживании жизненных трудностей, поиск социальной поддержки в группе единомышленников [33, 120]. У больных шизофренией религиозная вера и религиозные практики очень распространены [121]. Две трети пациентов оценивают религиозность как нечто очень значимое и необходимое им [122], несмотря на то что в большинстве случаев у них имеет место патологическая религиозность. Некоторые из них сообщают о том, что вера одновременно и помогает, и мешает им справиться с симптомами болезни [123, 124]. По наблюдениям К.Ю. Бровченко [125], у больных параноидной шизофренией отмечается гипертелепатия внимания на Бога при формальном отношении к религиозным таинствам. Имеет место амбивалентность: любовь к Богу как к «творцу всего сущего» переплетается с ненавистью к нему за «создание греха». Пациенты не понимают истинной сущности религиозных традиций, бывают раздражительны, агрессивны по отношению к окружающим, мешающим, по мнению больных, «правильной молитве».

Такое амбивалентное отношение к религии в перспективе приводит к ухудшению не только психического, но и физического здоровья [126]. Исследования, посвященные корреляции религиозности, суицидального поведения и психотических расстройств демонстрируют противоречивые результаты. В одном из них уровень религиозности подростков при шизофрении был обратно пропорционален количеству суицидальных попыток [127].

В другом — авторы не нашли взаимосвязи между религиозным мировоззрением пациентов и количеством суицидальных попыток, хотя 25% пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством характеризовали религиозность как основной фактор защиты от суицида [128].

При изучении религиозности, прогностической значимости и выбора терапевтической тактики в отношении бредовых расстройств религиозного содержания исследователями используются разные подходы. Б.А. Воскресенский [129] ранжирует религиозных пациентов с шизофренией на три группы: 1) религиозная тематика — только проявление болезни; 2) больные, у которых вера возникла до начала заболевания, но религиозные переживания составили картину психоза; 3) болезнь и вера не соприкасаются. Исходя из взаимодействия двух компонентов — эндогенного процесса и религиозности, предлагаются особенности психотерапевтического подхода в отношении каждой группы больных.

В качестве важного прогностического критерия выделяется конкретность зрительных галлюцинаций, при этом по мере утяжеления заболевания зрительные образы эту конкретность теряют, становясь многозначными, более символическими, вербальные псевдогаллюцинации приобретают вычурную локализацию. Ф.В. Кондратьев [130] и А.С.Р. Sims [131] делают акцент не на особенностях бредовой фабулы религиозного содержания, а на условиях формирования, сочетания с другими синдромами, выводя прогностическое значение именно из этого.

Тем не менее несмотря на все противоречия признается, что религиозный копинг играет в реабилитации больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра огромную роль [132, 133]. В одном из исследований религиозного копинга у больных шизофренией [134] влияние религиозности в подавляющем большинстве случаев было расценено как положительное. Больше половины (54%) больных сообщили об облегчении состояния с помощью использования религиозного ресурса и улучшении социального функционирования, только 10% говорили об обострении психического заболевания из-за религиозных практик, а 3% отмечали нарастание социальной дезадаптации. В другом, более позднем исследовании [135] было обнаружено, что даже при наличии актуальных бредовых расстройств религиозного содержания у 45% пациентов религиозность, в том числе вера в то, что их болезнь имеет «духовное значение», помогала легче переносить психотические симптомы, принимать себя более позитивно, повышала шансы пациентов на социализацию в дальнейшем. Необходимо отметить, что в данном исследовании патологическая религиозность, относящаяся к разряду психотических проявлений, оказывала тем не менее протективное действие, но у остальных 55% пациентов влияние патологической религиозности было все же негативным: на высоте состояния отмечались бредовые идеи греховности, самообвинения, страх, отчаяние, ощущение богооставленности, антивитаальные размышления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Квалификационный анализ религиозной самоидентичности пациентов показал как ее многообразие, так и нестабильность, хрупкость, уязвимость к влиянию любых внешних воздействий. По данным Р. Huguelet и соавт. [134], меньше половины пациентов (36%) обсуждают свою религиозность и отношение к религии с лечащими врачами, из чего следует, что понимание основ психических заболеваний является совершенно необходимым и для служителей религиозного культа [66, 136, 137]. Подтверждается важность сотрудничества психиатра и священника с целью более качественной и эффективной помощи религиозным пациентам, страдающими психическими расстройствами.

Представляется важным, чтобы дальнейшие исследования в этой области минимизировали существую-

щие в настоящее время противоречия, обнаруженные по данным многочисленных литературных источников, что будет способствовать повышению комплаентности и улучшению качества жизни больных. Однако важно, чтобы усилившийся интерес к религиозности и ее взаимосвязи с психопатологией снова парадоксальным образом не привел к «стигматизации религиозности» [132].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кублицкая ЕА, Назаров ММ. Динамика религиозности в современной России (по данным исследований в столичном регионе). *Вестник Российской академии наук*. 2019;89(11):1120–1127. DOI: 10.31857/S0869-58738911120-1127
Kublitskaya EA, Nazarov MM. Dynamics of religiosity in contemporary Russia according to research in the capital region. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 2019;9(11):1120–1127. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0869-58738911120-1127
2. Кондратьев ФВ. Религиозность и психопатология. Аспекты взаимодействия. *Российский психиатрический журнал*. 2012;5:5–13.
Kondrat'ev FV. Religiosity and psychopathology. Aspects of interaction. *Russian Journal of Psychiatry*. 2012;5:5–13. (In Russ.).
3. Воскресенский БА. Некоторые клинические аспекты проблемы «религиозность и психические расстройства». Религиозность и клиническая психиатрия. Материалы Первой Московской Международной конференции, 20–21 апреля 2017 года: Сборник научных трудов. М.: «Сам Полиграфист»; 2017:124–129.
Voskresenskij BA. Nekotorye klinicheskie aspekty problemy «religioznost' i psihicheskie rasstrojstva». Religioznost' i klinicheskaja psihiatrija. Materialy Pervoj Moskovskoj Mezhdunarodnoj konferencii, 20–21 aprelja 2017 goda: Sbornik nauchnyh trudov. M.: «Sam Poligrafist»; 2017:124–129. (In Russ.).
4. Копейко ГИ, Самсонов ИС. Религиозная вера и религиозный бред. Материалы международной конференции (Москва, 7–8 ноября 2019 г.). Психическое здоровье и религиозный опыт. СПб.: Скифия-принт. 2020:123–132. ISBN 978-5-98620-436-9
Kopejko GI, Samsonov IS. Religioznaya vera i religioznyj bred. Materialy mezhdunarodnoj konferencii (Moskva, 7–8 noyabrya 2019 g.). Psihicheskoe zdorov'e i religioznyj opyt. SPb.: Skifiya-print. 2020:123–132. ISBN 978-5-98620-436-9 (In Russ.).
5. Крылова ЕС. Клинико-психопатологические аспекты юношеских депрессий с картиной «метафизической интоксикации». *Психиатрия*. 2003; 6(6):29–35.
Krylova ES. Kliniko-psihopatologicheskie aspekty yunosheskih depressij s kartinoj "metafizicheskoj

- intoksikacii". *Psychiatry*. 2003;6(6):29–35. (In Russ.).
6. Пашковский ВЭ. Психические расстройства с религиозно-мистическими переживаниями: Краткое руководство для врачей. СПб.: Издательский дом СПбМАПО. 2006:144. ISBN: 5980370587
Pashkovskij VE. Psichicheskie rasstrojstva s religiozno-misticheskimi perezhivaniyami: Kratкое rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: Izdatel'skij dom SPbMAPO. 2006:144. ISBN: 5980370587 (In Russ.).
 7. Борисова ОА. Спектр патологической религиозности у больных с эндогенными психическими заболеваниями. Материалы Первой Московской международной конференции «Религиозность и клиническая психиатрия», 20–21 апреля 2017 г. Сборник научных трудов. М.: Сам Полиграфист; 2017:111–119. ISBN 978-5-00077-640-7
Borisova OA. Spektr patologicheskoy religioznosti u bol'nyh s jendogennymi psichicheskimi zabolovanijami. Religioznost' i klinicheskaja psihiatrija. Materialy Pervoj Moskovskoj mezhdunarodnoj konferencii, 20–21 aprelja. Sbornik nauchnyh trudov. M.: Sam Poligrafist; 2017:111–119. ISBN 978-5-00077-640-7 (In Russ.).
 8. Кондратьев ФВ, Лашчинина ЮА. Сравнительная характеристика бредовых фабул религиозного содержания за последние 100 лет. XIII съезд психиатров России: материалы съезда. М. 2000:56.
Kondrat'ev FV, Lashchinina YuA. Sravnitel'naya harakteristika bredovyh fabul religioznogo soderzhaniya za poslednie 100 let. XIII s'ezd psihiatrov Rossii: materialy s'ezda. M. 2000:56. (In Russ.).
 9. Логутенко РМ. Дифференцированный подход в формировании нормы и патологии в религиозном опыте. *Академический журнал Западной Сибири*. 2010;4:14–16.
Logutenko RM. Differencirovannyj podhod v formirovanii normy i patologii v religioznom opyte. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2010;4:14–16. (In Russ.).
 10. Зражевская ИА. Формирование критериев дифференциации психических расстройств, содержащих религиозно-мистические переживания. *Медицина и образование в Сибири*. 2008;(4):11. Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=296> [Дата обращения: 11 июня 2020]
Zrazhevskaya IA. Formirovanie kriteriev differentsiatsii psichicheskikh rasstrojstv, soderzhashchikh religiozno-misticheskie perezhivaniya. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2008;(4):11. Published online: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=296> [Date of request: 11 июня 2020] (In Russ.).
 11. Цуцельковская МЯ, Копейко ГИ. Шизофрения, протекающая в виде атипичного затяжного пубертатного приступа. *Психиатрия*. Руководство для врачей под редакцией академика А.С. Тиганова. М.: «Медицина». 2012;1:533–549. ISBN: 5225100163
Cucul'kovskaya MYa, Kopejko GI. Shizofreniya, protekayushchaya v vide atipichnogo zatyazhnogo pubertatnogo pristupa. *Psihiatriya. Rukovodstvo dlya vrachej pod redakciej akademika A.S. Tiganova*. M.: «Medicina». 2012;1:533–549. ISBN: 5225100163 (In Russ.).
 12. Савенко ЮС. Введение в психиатрию. Критическая психопатология. М.: Логос. 2013;448.
Savenko YuS. Vvedenie v psikhiatriyu. Kriticheskaya psikhopatologiya. M.: Logos. 2013;448. (In Russ.).
 13. Полищук ЮИ, Летникова ЗВ. Фактор духовности в психиатрии и психотерапии. *Психическое здоровье*. 2010;3:57–61.
Polishchuk YuI, Letnikova ZV. Faktor dukhovnosti v psikhiatrii i psikhoterapii. *Psichicheskoe zdorov'e*. 2010;3:57–61. (In Russ.).
 14. Сидоров ПИ. Религиозные ресурсы психиатрии и ментальной медицины. *Психическое здоровье*. 2014;12:65–75.
Sidorov PI. Religious resources of Psychiatry and Mental medicine. *Psichicheskoe zdorov'e*. 2014;12:65–75. (In Russ.).
 15. Портнов АА, Шахнович МИ. Психозы и религия. Л.: Медицина; 1967:100.
Portnov AA, Shakhnovich MI. Psikhozy i religiya. L.: Meditsina; 1967:100. (In Russ.).
 16. Fromm E. Psychoanalysis and Religion. Open Road Media. 2012:120.
 17. Freud S. The future of an illusion. Broadview Press. 2012:216. ISBN 9781554810659
 18. Larson DB, Pattison EM, Blazer DG, Omran AR, Kaplan BH. Systematic analysis of research on religious variables in four major psychiatric journals, 1978–1982. *Am. J. Psychiatry*. 1986;143(3):329–334. DOI: 10.1176/ajp.143.3.329
 19. Weaver AJ, Samford JA, Larson DB, Lucas LA, Koenig HG, Patrick V. A systematic review of research on religion in four major psychiatric journals: 1991–1995. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1998;186(3):187–190. DOI: 10.1097/00005053-199803000-00008
 20. Богатырева НЛ. Влияние религиозности на течение реакции горя. Материалы Первой Московской международной конференции «Религиозность и клиническая психиатрия», 20–21 апреля 2017 г. Сборник научных трудов. М.: Сам Полиграфист; 2017:107–111. ISBN 978-5-00077-640-7
Bogatyreva NL. Vlijanie religioznosti na techenie reakcii gorja. Materialy Pervoj Moskovskoj mezhdunarodnoj konferencii «Religioznost' i klinicheskaja psihiatrija», 20–21 aprelja. Sbornik nauchnyh trudov. M.: Sam Poligrafist; 2017:107–111. ISBN 978-5-00077-640-7 (In Russ.).
 21. Копейко ГИ, Борисова ОА, Бабурин АН, Магай АИ. Опыт конфессионально-ориентированной реабилитации эндогенных психических больных с алкогольной зависимостью. Материалы Юбилей-

- ной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья «Психиатрическая наука в истории и перспективе». Москва. 2019:308–311. ISBN 978-5-6042918-1-8
- Korejko GI, Borisova OA, Baburin AN, Magaj AI. Opyt konfessionalno-orientirovannoj rehabilitacii endogennyh psichicheskikh bolnyh s alkoholnoj zavisimostyu. *Materialy Yubilejnoy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashhennoj 75-letiyu Nauchnogo centra psichicheskogo zdorovya «Psihiatricheskaya nauka v istorii i perspektive»*. Moskva. 2019:308–311. ISBN 978-5-6042918-1-8 (In Russ.).
22. Barber CW, Miller MJ. Reducing a suicidal person's access to lethal means of suicide: a research agenda. *Am. J. Prev. Med.* 2014;47(3,Suppl. 2):S264–S272. DOI: 10.1016/j.amepre.2014.05.028
 23. Toussaint L, Wilson CM, Wilson LC, Williams DR. Religiousness and Suicide in a Nationally Representative Sample of Trinidad and Tobago Adolescents and Young Adults. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2015;50(9):1441–50. DOI: 10.1007/s00127-015-1045-y
 24. Fradelos EC, Latsou D, Mitsi D, Tsaras K, Lekka D, Lavdaniti M, Tzavella F, Papathanasiou IV. Assessment of the relation between religiosity, mental health, and psychological resilience in breast cancer patients. *Contemp. Oncol. (Pozn)*. 2018;22(3):172–177. DOI: 10.5114/wo.2018.78947
 25. Копейко ГИ, Борисова ОА, Гедевани ЕВ. Особенности психопатологии и феноменологии бреда одержимости религиозного содержания при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(4):30–35. DOI: 10.17116/jnevro20181184130-35
 - Корейко ГИ, Борисова ОА, Гедевани ЕВ. Psychopathology and phenomenology of religious delusion of possession in schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):30–35. DOI: 10.17116/jnevro20181184130-35 (In Russ.).
 26. Копейко ГИ, Борисова ОА, Гедевани ЕВ, Самсонов ИС, Каледа ВГ. Клинико-психопатологические особенности синдрома овладения религиозного содержания при шизофрении. *Психиатрия*. 2019;17(3):24–29. DOI: 10.30629/2618-6667-2019-17-3-24-29
 - Корейко ГИ, Борисова ОА, Гедевани ЕВ, Самсонов ИС, Каледа ВГ. The Syndrome of Possession with Religious Content in Schizophrenia: Clinical and Psychopathological Features. *Psychiatry*. 2019;17(3):24–29. DOI: 10.30629/2618-6667-2019-17-3-24-29 (In Russ.).
 27. Dya K, Stupak R. Ways of Understanding of Religious Delusions Associated With a Change of Identity on the Example of Identification With Jesus Christ. *Sposoby rozumienia urojeń religijnych związanych ze zmianą tożsamości na przykładzie identyfikacji z Jezusem Chrystusem*. *Psychiatr. Pol.* 2018;52(1):69–80. DOI: 10.12740/PP/64378
 28. Борисова ОА, Орехова ПВ. Религиозный бред конца света. Пилотажное исследование. *Материалы международной конференции (Москва, 7–8 ноября 2019 г.)*. Психическое здоровье и религиозный опыт. СПб.: Скифия-принт. 2020:34–38. ISBN 978-5-98620-436-9
 - Борисова ОА, Орехова ПВ. Religioznyj bred konca sveta. Pilotazhnoe issledovanie. *Materialy mezhdunarodnoj konferencii (Moskva, 7–8 noyabrya 2019 g.)*. Psichicheskoe zdorov'e i religioznyj opyt. SPb.: Skifiya-print. 2020:34–38. ISBN 978-5-98620-436-9 (In Russ.).
 29. Романенко НВ, Попович УО. Юношеский эндогенный приступообразный психоз с бредовыми идеями религиозного содержания: особенности психопатологии и клиники. *Психиатрия*. 2019;17(4):49–56. DOI: 10.30629/2618-6667-2019-17-4-49-56
 - Romanenko NV, Popovich UO. Juvenile Attack-Like Endogenous Psychosis with Religious Delusion: Psychopathology and Clinical Features. *Psychiatry*. 2019;17(4):49–56. (In Russ.). DOI: 10.30629/2618-6667-2019-17-4-49-56
 30. Цуцельковская МЯ, Извольский СА, Копейко ГИ. Юношеская шизофрения, дебютирующая сверхценными расстройствами типа «метафизической интоксикации» (ранняя диагностика, разновидности течения, прогноз). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1986;1:73–86.
 - Cucul'kovskaya MYa, Izvol'skij SA, Korejko GI. Yunosheskaya shizofreniya, debyutiruyushchaya sverh-cennymi rasstrojstvami tipa «metafizicheskoy intoksikacii» (rannaya diagnostika, raznovidnosti techeniya, prognoz). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1986;1:73–86. (In Russ.).
 31. Koenig G. Religion, spirituality, and health: the research and clinical implications. *ISRN Psychiatry*. 2012;2012:278730. Published 2012 Dec 16. DOI: 10.5402/2012/278730
 32. Carpenter TP, Laney T, Mezulis A. Religious coping, stress, and depressive symptoms among adolescents: A prospective study. *Psychology of Religion and Spirituality*. 2012;4(1):19–30.
 33. Pargament KI, Exline JJ, Jones JW, Mahoney AE, Shafranske EP. *APA handbook of psychology, religion, and spirituality (2 Vol.)* (Vol. 1: Context, theory, and research; Vol. 2: An applied psychology of religion and spirituality). Washington, DC: American Psychological Association. 2013:1449. ISBN 978-1-4338-1077-0
 34. Fallot RD. The Place of Spirituality and Religion in Mental Health Services. *New Dir. Ment. Health Serv.* 2001;(91):79–88. DOI: 10.1002/ym.23320019109
 35. Дубограй ЕВ. Взаимосвязь религиозности и психического здоровья человека: взгляд сквозь при-

- зму зарубежных медико-социологических исследований. *Вестник Московского государственного лингвистического университета. Общественные науки.* 2018;2(800):196–207.
- Dubogray EV. The relationship of religiosity and mental health: view through the prism of foreign medical and sociological research. *Vestnik of Moscow State Linguistic University. Social sciences.* 2018;2(800):196–207. (In Russ.).
36. Phillips RE 3rd, Stein CH. God's will, God's punishment, or God's limitations? Religious coping strategies reported by young adults living with serious mental illness. *J. Clin. Psychol.* 2007;63(6):529–540. DOI: 10.1002/jclp.20364
 37. Rosmarin DH, Bigda-Peyton JS, Öngur D, Pargament KI, Björgvinsson T. Religious coping among psychotic patients: relevance to suicidality and treatment outcomes. *Psychiatry Res.* 2013; 210(1):182–187. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.03.023
 38. Войновская ОА. Методологические проблемы дифференциации нормальной и патологической религиозности. *Таврический журнал психиатрии.* 2010;14:1(50):78–83.
Vojnovskaya OA. Metodologicheskie problemy differenciacii normal'noj i patologicheskoy religioznosti. *Tavricheskij zhurnal psichiatrii.* 2010;14:1(50):78–83. (In Russ.).
 39. Воскресенский БА, Радионов ДС. Религиозность и психические расстройства — разграничение нормы и патологии. *Неврологический вестник.* 2018;50(4):67–69. DOI: 10.17816/nb14150
Voskresenskij BA, Radionov DS. Religioznost i psichicheskie rasstrojstva — razgranichenie normy i patologii. *Nevrologicheskij vestnik.* 2018;50(4):67–69. DOI: 10.17816/nb14150 (In Russ.).
 40. Ганнушкин ПБ. Постановка вопроса о границах душевного здоровья. Избранные труды. М.: Медицина. 1964:97–108.
Gannushkin PB. Postanovka voprosa o granicah dusevnogo zdorov'ya. *Izbrannye trudy.* М.: Medicina. 1964:97–108. (In Russ.).
 41. Зиновьев ПМ. Душевные болезни в картинах и образах. Психозы, их сущность и формы проявления. Под редакцией и с пред. проф. П.Б. Ганнушкина. Л.: Издание М. и С. Сабашниковых. 1927:192.
Zinov'ev PM. Dushevnyye bolezni v kartinah i obrazah. Psihozy, ih sushchnost' i formy proyavleniya. Pod redakciej i s pred. prof. P.B. Gannushkina. L.: Izdanie M. i S. Sabashnikovyh. 1927:192. (In Russ.).
 42. Фролов БС. Система оценки и прогнозирования психического здоровья при массовых психиатрических обследованиях. Л.: ВМА, 1982:62.
Frolov BS. System of assessment and forecasting of mental health in mass psychiatric examinations. L.: VMA. 1982:62. (In Russ.).
 43. Arterburn S, Felton J. Toxic Faith: experiencing healing from painful spiritual abuse. Water Brook Press. 2001:269. ISBN 0877888256
 44. Олпорт Г. Становление личности: Избранные труды. М.: Смысл, 2002:930. ISBN: 5-89357-098-7
Olport G. Stanovlenie lichnosti: Izbrannye trudy. М.: Smysl, 2002:930. ISBN: 5-89357-098-7 (In Russ.).
 45. Lenski GE. The religious factor. New York: Doubleday, 1961:381.
 46. Larson DB, Donahue MJ, Lyons JS, Benson PL, Patsinson M, Worthington EL, Blazer DG. Religious affiliations in mental health research samples as compared with national samples. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1989;177(2):109–111. DOI: 10.1097/00005053-198902000-00008
 47. McCullough ME, Laurenceau JP. Religiosity and the trajectory of self-rated health across adulthood. *Pers. Soc. Psychol. Bull.* 2005;31(4):560–573. DOI: 10.1177/0146167204271657
 48. Mahmoodabad SSM, Ehrampoush MH, Tabei SZ, Nami M, Fallahzadeh H, Namavar Jahromi B, Shayan A, Forouhari S. Extrinsic or intrinsic religious orientation may have an impact on mental health. *Research Journal of Medical Sciences.* 2016;10(4):232–236. DOI: 10.36478/rjmsci.2016.232.236
 49. Morawa E, Erim Y. Health-Related Lifestyle Behavior and Religiosity among First-Generation Immigrants of Polish Origin in Germany. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018;15(11):2545. DOI: 10.3390/ijerph15112545
 50. Mohr S, Huguélet P. The relationship between schizophrenia and religion and its implications for care. *Swiss. Med. Wkly.* 2004;134(25–26):369–376.
 51. James W. The Varieties of Religious Experience: a study in human nature. CreateSpace Independent Publishing Platform. 2009;284. ISBN 10 1439297274
 52. Стейс У. Мистицизм и человеческий разум. *Архетип. Филос. психоаналит. журн.* М. 1997;3(4):58–74.
Stejs U. Misticizm i chelovecheskij razum. *Arhetip. Filos. psihoanalit. zhurn.* М. 1997;3(4):58–74. (In Russ.).
 53. Бессонова ЛА. Мистическое как индивидуальный опыт человека. *Ученые записки Казанского университета. Серия Гуманитарные науки.* 2008;150(4):32–41.
Bessonova LA. Misticheskoe kak individual'nyj opyt cheloveka. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Gumanitarnye nauki.* 2008;150(4):32–41. (In Russ.).
 54. Пашковский ВЭ, Зислин ИМ. Религиозно-мистические состояния как психиатрическая проблема. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2005;15(1):81–88.
Pashkovskii VE, Zislin IM. Religiozno-misticheskie sostoyaniya kak psikhiatricheskaya problema. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya.* 2005;15(1):81–88. (In Russ.).
 55. Szasz T. Crazy talk: thought disorder or psychiatric arrogance? *Br. J. Med. Psychol.* 1993;66(Pt.1):61–67. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1993.tb01726.x

56. Doerr O, Velásquez O. The encounter with God in myth and madness. *Philos. Ethics. Humanit. Med.* 2007;2:12. DOI: 10.1186/1747-5341-2-12
57. Johnson CV, Friedman HL. Enlightened or delusional? Differentiating religious, spiritual, and transpersonal experiences from psychopathology. *Journal of Humanistic Psychology.* 2008;48(4):505–527. DOI: 10.1177/0022167808314174
58. Buckley P. Mystical experience and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1981;7(3):516–521. DOI: 10.1093/schbul/7.3.516
59. Greenberg D, Witztum E. Problems in the treatment of religious patients. *Am. J. Psychother.* 1991;45(4):554–565. DOI: 10.1176/appi.psychotherapy.1991.45.4.554
60. Феофан Затворник, свт. Страсти и борьба с ними. М.: «Даниловский благовестник». 2003:218. ISBN 5-89101-141-7:10000
Feofan Zatvornik, svt. Strasti i bor'ba s nimi. М.: «Danilovskij blagovestnik». 2003:218. ISBN 5-89101-141-7:10000 (In Russ.).
61. Нил Синайский. Слово о Молитве. Добротолубие. М.: Издательство Сретенского монастыря, 2010;2: 201–223.
Nil Sinajskij. Slovo o Molitve. Dobrotolyubie. М.: Izdatel'stvo Sretenskogo monastyrya, 2010;2: 201–223. (In Russ.).
62. Гримсолтанова РЭ. Психология воздействия религиозных учений и тоталитарных культов на личностные особенности в контексте различных психологических подходов. *Северо-Кавказский психологический вестник.* 2013;11(4):19–23.
Grimsoltanova RE. Psihologiya vozdejstviya religioznyh uchenij i totalitarnyh kul'tov na lichnostnye osobennosti v kontekste razlichnyh psihologicheskikh podhodov. *Severo-Kavkazskij psihologicheskij vestnik.* 2013;11(4):19–23. (In Russ.).
63. Лебедев ВЮ. О некоторых психологических аспектах фанатизма. *Религия. Церковь. Общество.* 2017;6:92–107. DOI: 10.24411/2308-0698-2017-00005
Lebedev VY. On psychological aspects of bigotry. *Religion. Church. Society.* 2017;6:92–107. DOI: 10.24411/2308-0698-2017-00005 (In Russ.).
64. Drinnan A, Lavender T. Deconstructing delusions: A qualitative study examining the relationship between religious beliefs and religious delusions. *Mental Health, Religion & Culture.* 2006;9(4):317–331. DOI: 10.1080/13694670500071711
65. O'Connor S, Vandenberg B. Psychosis or faith? Clinicians' assessment of religious beliefs. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 2005;73(4):610–616. DOI: 10.1037/0022-006X.73.4.610.
66. Мелехов ДЕ. Психиатрия и проблемы духовной жизни. *Синапс.* 1991;1:47–55;1992;2:64–79.
Melekhov D.E. Psihiatriya i problemy duhovnoj zhizni. *Sinaps.* 1991;1:47–55; 1992;2:64–79. (In Russ.).
67. Тупикин РВ, Осипова НН. Православие и психиатрия: опыт и перспективы взаимодействия. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2019;18(2):246–252.
Tupikin RV, Osipova NN Orthodoxy and psychiatry: experience and prospects for interaction. *Vestnik Of The Smolensky State Medical University.* 2019;18(2):246–252. (In Russ.).
68. Puchalski CM. The role of spirituality in health care. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent).* 2001;14(4):352–357. DOI: 10.1080/08998280.2001.11927788
69. Blass DM. A pragmatic approach to teaching psychiatry residents the assessment and treatment of religious patients. *Acad. Psychiatry.* 2007;31(1):25–31. DOI: 10.1176/appi.ap.31.1.25
70. Napo F, Heinz A, Auckenthaler A. Explanatory models and concepts of West African Malian patients with psychotic symptoms. *Eur. Psychiatry.* 2012;27Suppl.2:S44–S49. DOI: 10.1016/S0924-9338(12)75707-3
71. Saavedra J. Function and meaning in religious delusions: A theoretical discussion from a case study. *Mental Health, Religion & Culture.* 2014;17(1):39–51. DOI: 10.1080/13674676.2012.745493
72. Lomax JW, Kripal JJ, Pargament KI. Perspectives on “sacred moments” in psychotherapy. *Am. J. Psychiatry.* 2011;168(1):12–18. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10050739
73. Kehoe N. Wrestling with our inner angels: faith, mental illness, and the journey to wholeness. John Wiley & Sons. 2009:149. ISBN 0470455411
74. Stanley MA, Bush AL, Camp ME, Jameson JP, Phillips LL, Barber CR, Zeno D, Lomax JW, Cully JA. Older adults' preferences for religion/spirituality in treatment for anxiety and depression. *Aging. Ment. Health.* 2011;15(3):334–343. DOI: 10.1080/13607863.2010.519326
75. Pfeifer S. Neurose und Religiosität. Gibt es einen kausalen Zusammenhang? [Neurosis and religiosity. Is there a causal correlation?]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 1993;43(9–10):356–363.
76. Pfeifer S, Waelty U. Psychopathology and religious commitment — a controlled study. *Psychopathology.* 1995;28(2):70–77. DOI: 10.1159/000284903
77. Getz GE, Fleck DE, Strakowski SM. Frequency and severity of religious delusions in Christian patients with psychosis. *Psychiatry Res.* 2001;103(1):87–91. DOI: 10.1016/s0165-1781(01)00262-1
78. Meissner WW. The phenomenology of religious psychopathology. *Bull. Menninger Clin.* 1991;55(3):281–298.
79. Корсаков СС. Курс психиатрии. Т. 1, 2. М.: Изд-во Московского университета. 1901:1133.
Korsakov SS. Kurs psikiatrii. T. 1, 2. М.: Izd-vo Mosk Un-ta; 1901:1133. (In Russ.).
80. Rudaleviciene P, Stompe T, Narbekovas A, Raskauskiene N, Bunevicius R. Are religious delusions related to religiosity in schizophrenia? *Medicina (Kaunas).* 2008;44(7):529–535.

81. Peters E, Day S, McKenna J, Orbach G. Delusional ideation in religious and psychotic populations. *Br. J. Clin. Psychol.* 1999;38(1):83–96. DOI: 10.1348/014466599162683
82. Siddle R, Haddock G, Tarrier N, Faragher EB. Religious delusions in patients admitted to hospital with schizophrenia. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2002;37(3):130–138. DOI: 10.1007/s001270200005
83. Kirov G, Kemp R, Kirov K, David AS. Religious faith after psychotic illness. *Psychopathology.* 1998;31(5):234–245. DOI: 10.1159/000029045
84. Suhail K, Ghauri S. Phenomenology of delusions and hallucinations in schizophrenia by religious convictions. *Mental Health, Religion & Culture.* 2010;13(3):245–259. DOI: 10.1080/13674670903313722
85. Saver JL, Rabin J. The neural substrates of religious experience. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1997; 9(3):498–510. DOI: 10.1176/jnp.9.3.498
86. Muramoto O. The role of the medial prefrontal cortex in human religious activity. *Med. Hypotheses.* 2004;62(4):479–485. DOI: 10.1016/j.mehy.2003.10.010
87. Brewerton TD. Hyperreligiosity in psychotic disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1994;182(5):302–304. DOI: 10.1097/00005053-199405000-00009
88. Appelbaum PS, Robbins PC, Roth LH. Dimensional approach to delusions: comparison across types and diagnoses. *Am. J. Psychiatry.* 1999;156(12):1938–1943. DOI: 10.1176/ajp.156.12.1938
89. Stompe T, Friedman A, Ortwein G, Strobl R, Chaudhry HR, Najam N, Chaudhry MR. Comparison of delusions among schizophrenics in Austria and in Pakistan. *Psychopathology.* 1999;32(5):225–234. DOI: 10.1159/000029094
90. Mohr S, Pfeifer S. Delusions and hallucinations with religious content. *Religion and spirituality in psychiatry.* 2009:81–96. DOI: 10.1017/CB09780511576843.007
91. Connell A, Koen L, Niehaus D, Cloete KJ, Jordaan E, Botha U. Religious Delusions in a Xhosa Schizophrenia Population. *J. Relig. Health.* 2015;54(5):1555–1562. DOI: 10.1007/s10943-014-9860-0
92. Cook CC. Religious psychopathology: The prevalence of religious content of delusions and hallucinations in mental disorder. *Int. J. Soc. Psychiatry.* 2015;61(4):404–425. DOI: 10.1177/0020764015573089
93. Yangarber-Hicks N. Religious coping styles and recovery from serious mental illnesses. *Journal of Psychology and Theology.* 2004;32:305–317. DOI: 10.1177/009164710403200403
94. Mohr S, Borrás L, Betrisey C, Pierre-Yves B, Gilliéron C, Huguélet P. Delusions with religious content in patients with psychosis: how they interact with spiritual coping. *Psychiatry.* 2010;73(2):158–172. DOI: 10.1521/psyc.2010.73.2.158
95. Siddle R, Haddock G, Tarrier N, Faragher EB. Religious delusions in patients admitted to hospital with schizophrenia. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2002;37(3):130–138. DOI: 10.1007/s001270200005
96. Doering S, Müller E, Köpcke W, Pietzcker A, Gaebel W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J, Schüssler G. Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr. Bull.* 1998;24(1):87–98. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033316
97. Bhavsar V, Bhugra D. Religious delusions: finding meanings in psychosis. *Psychopathology.* 2008; 41(3):165–172. DOI: 10.1159/000115954
98. Robles-García R, López-Luna S, Páez F, Escamilla R, Camarena B, Fresán A. History of religious delusions and psychosocial functioning among Mexican patients with paranoid schizophrenia. *J. Relig. Health.* 2014;53(6):1622–1633. DOI: 10.1007/s10943-013-9727-9
99. Kelly GR, Mamon JA, Scott JE. Utility of the health belief model in examining medication compliance among psychiatric outpatients. *Soc. Sci. Med.* 1987;25(11):1205–1211. DOI: 10.1016/0277-9536(87)90367-4
100. Reker T, Menke R. Religiöse und spirituelle Einstellungen psychiatrischer Patienten [Religious and spiritual attitudes of patients with schizophrenic or affective disorders]. *Psychiatr. Prax.* 2013;40(1):43–48. (In German). DOI: 10.1055/s-0032-1327242
101. Mishra A, Das B, Goyal N. Religiosity and religious delusions in schizophrenia — An observational study in a Hindu population. *Asian J. Psychiatr.* 2018;32:35–39. DOI: 10.1016/j.ajp.2017.11.011
102. Kay S, Opler L, Fiszbein A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13(2):261.
103. Andreasen NC. Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa City, US: University of Iowa; 1984.
104. Eisen JL, Phillips KA, Baer L, Beer DA, Atala KD, Rasmussen SA. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am. J. Psychiatry.* 1998;155(1):102–108. DOI: 10.1176/ajp.155.1.102
105. Kraya NA, Patrick C. Folie à deux in forensic setting. *Aust N Z J Psychiatry.* 1997;31(6):883–888. DOI: 10.3109/00048679709065518
106. Martiniuc G, Trifina A, Trifina L. Oedipism partial prezentare de caz [Partial oedipism: case report]. *Oftalmologia.* 2007;51(2):41–48.
107. Knabb JJ, Welsh RK, Graham-Howard ML. Religious delusions and filicide: A psychodynamic model. *Mental Health, Religion & Culture.* 2012;15:529–549. DOI: 10.1080/13674676.2011.594998
108. Harrison DA, Clark SM. How to care for patients who have delusions with religious content. *Current Psychiatry.* 2012;11(1):47–51.

109. Blacker KH, Wong N. Four cases of autocastration. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1963;8:169–176. DOI: 10.1001/archpsyc.1963.01720080059009
110. Field HL, Waldfogel S. Severe ocular self-injury. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 1995;17(3):224–227. DOI: 10.1016/0163-8343(95)00031-l
111. Ozan E, Deveci E, Oral M, Yazici E, Kirpinar I. Male genital self-mutilation as a psychotic solution. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2010;47(4):297–303.
112. Логутенко РМ. Гетероагрессивное и суицидальное поведение больных параноидной шизофренией с бредом одержимости. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2015;4:104–110.
Logutenko RM. Heteroaggressive and suicidal behavior of patients with paranoid schizophrenia with delusions of obsession. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2015;4:104–110. (In Russ.).
113. Silva JA, Leong GB, Weinstock R. Violent behaviors associated with the antichrist delusion. *J. Forensic Sci.* 1997;42(6):1058–1061.
114. Reeves RR, Liberto V. Suicide associated with the Antichrist delusion. *J. Forensic Sci.* 2006;51(2):411–412. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2006.00079.x
115. Iyassu R, Jolley S, Bebbington P, Jolley S, Bebbington P, Dunn G, Emsley R, Freeman D, Fowler D, Hardy A, Waller H, Kuipers E, Garety P. Psychological characteristics of religious delusions. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2014;49(7):1051–1061. DOI: 10.1007/s00127-013-0811-y
116. Шнайдер К. К введению в религиозную психопатологию. Пер. с нем. Г.М. Костикова. *Независимый психиатрический журнал*. 1999;1:5–13.
Shnaider K. K vvedeniyu v religioznuyu psikhopatologiyu. Per. s nem. G.M. Kostikova. *Nezavisimyi psikhiatricheskii zhurnal*. 1999;1:5–13. (In Russ.).
117. Koenig HG, Büssing A. The Duke University Religion Index (DUREL): A five-item measure for use in epidemiological studies. *Religions*. 2010;1:78–85. DOI: 10.3390/rel1010078
118. Plante TG, Boccaccini M. The Santa Clara Strength of Religious Faith questionnaire. *Pastoral Psychology*. 1997;45:375–387. DOI: 10.1007/BF02230993
119. Kos L, Šagud M, Mihaljević-Pešić A, Kutleša M, Kovač T, Trkulja V. Religiosity and Severity of Symptoms in Croatian Patients With Major Depressive Disorder or Schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2019;207(6):515–522. DOI: 10.1097/NMD.0000000000001003
120. Шмелев ИМ. Стратегии и ресурсы совладающего поведения верующих молодых людей. *Вестник Университета Российской академии образования*. 2011;3:63–65.
Shmelev IM. Strategii i resursy sovladayushchego povedeniya veruyushchih molodyh lyudej. *Vestnik Universiteta Rossijskoj akademii obrazovaniya*. 2011;3:63–65. (In Russ.).
121. Verhagen PJ. Controversy or consensus? Recommendations for psychiatrists on psychiatry, religion and spirituality. *Asian J. Psychiatr.* 2012;5(4):355–357. DOI: 10.1016/j.ajp.2012.09.014
122. Borrás L, Mohr S, Brandt PY, Gilliéron C, Eytan A, Huguelet P. Religious beliefs in schizophrenia: their relevance for adherence to treatment. *Schizophr. Bull.* 2007;33(5):1238–1246. DOI: 10.1093/schbul/sbl070
123. Pargament KI, Murray-Swank N, Magyar G, Ano GG. Spiritual struggle: a phenomenon of interest to psychology and religion. In: Miller WE, Delaney W (eds). *Judeo Christian perspectives on psychology: human nature, motivation, and change*. Washington: APA Press, 2005:245–268. DOI: 10.1037/10859-013
124. Mohr S, Perroud N, Gillieron C, Brandt PY, Rieben I, Borrás L, Huguelet P. Spirituality and religiousness as predictive factors of outcome in schizophrenia and schizo-affective disorders. *Psychiatry Res.* 2011;186(2-3):177–182. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.08.012
125. Бровченко КЮ. Особенности религиозного поведения у больных шизофренией с религиозно-мистическими переживаниями. Материалы Первой Московской международной конференции «Религиозность и клиническая психиатрия», 20–21 апреля 2017 г. Сборник научных трудов. М.: Сам Полиграфист; 2017:120–124. ISBN 978-5-00077-640-7
Brovchenko KYu. Osobennosti religioznogo povedeniya u bol'nyh shizofreniej s religiozno-misticheskimi perezhivaniyami. Materialy Pervoj Moskovskoj mezhdunarodnoj konferencii «Religioznost' i klinicheskaja psihiatrija», 20–21 aprlja 2017 g. Sbornik nauchnyh trudov. M.: Sam Poligrafist; 2017:120–124. ISBN 978-5-00077-640-7 (In Russ.).
126. Exline JJ, Prince-Paul M, Root BL, Peereboom KS. The spiritual struggle of anger toward God: a study with family members of hospice patients. *J. Palliat. Med.* 2013;16(4):369–375. DOI: 10.1089/jpm.2012.0246
127. Jarbin H, Von Knorring AL. Suicide and suicide attempts in adolescent-onset psychotic disorders. *Nord J. Psychiatry*. 2004;58(2):115–123. DOI: 10.1080/08039480410005611
128. Huguelet P, Mohr S, Jung V, Gillieron C, Brandt PY, Borrás L. Effect of religion on suicide attempts in outpatients with schizophrenia or schizo-affective disorders compared with inpatients with non-psychotic disorders. *Eur. Psychiatry*. 2007;22(3):188–194. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2006.08.001
129. Воскресенский БА. Некоторые аспекты проблемы «религиозность и психические расстройства». Материалы Первой Московской международной конференции «Религиозность и клиническая психиатрия», 20–21 апреля 2017 г. Сборник научных трудов. М.: Сам Полиграфист; 2017:124–129. ISBN 978-5-00077-640-7
Voskresenskij BA. Nekotorye aspekty problemy «religioznost' i psihicheskie rasstrojstva». Materialy Pervoj Moskovskoj mezhdunarodnoj konfer-

- енции «Religioznost' i klinicheskaya psichiatriya», 20–21 aprelya 2017 g. Sbornik nauchnyh trudov. M.: Sam Poligrafist; 2017:124–129. ISBN 978-5-00077-640-7 (In Russ.).
130. Кондратьев ФВ. Современные культовые новообразования («секты») как психолого-психиатрическая проблема. Белгород: Миссионерский отдел МП РПЦ; 1999:55. Kondrat'ev F.V. Sovremennye kul'tovye novoobrazovaniya («sekty») kak psihologo-psihiatricheskaya problema. Belgorod: Missionerskij otdel MP RPC; 1999:55. (In Russ.).
131. Sims ACP. Symptoms in the mind: an introduction to descriptive psychopathology. 2nd ed. London; Philadelphia: W.B. Saunders. 1995:422. ISBN 0702026271
132. Mohr S, Brandt PY, Borrás L, Gilliéron C, Huguelet P. Toward an integration of spirituality and religiousness into the psychosocial dimension of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2006;163(11):1952–1959. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1952
133. Falloot RD. Spirituality and religion in recovery: some current issues. *Psychiatr. Rehabil. J.* 2007; 30(4):261–270. DOI: 10.2975/30.4.2007.261.270
134. Huguelet P, Mohr S, Borrás L, Gilliéron C, Brandt P-Y. Spirituality and religious practices among outpatients with schizophrenia and their clinicians. *Psychiatric Services*. 2006;57:366–372. DOI: 10.1176/appi.ps.57.3.366
135. Rieben I, Mohr S, Borrás L, Gilliéron C, Brandt P-Y, Perroud N, Huguelet P. A thematic analysis of delusion with religious contents in schizophrenia: open, closed, and mixed dynamics. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2013;201(8):665–673. DOI: 10.1097/NMD.0b013e31829c5073
136. Каледа ВГ, Попович УО, Романенко НВ. Религия и психиатрия: проблема взаимоотношений в трудах отечественных психиатров. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(6):102–110. DOI: 10.17116/jnevro201811861102
137. Sulmasy DP. Spirituality, religion, and clinical care. *Chest*. 2009;135(6):1634–1642. DOI: 10.1378/chest.08-2241

Сведения об авторах

Попович Ульяна Олеговна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0400-3220>

E-mail: uo_popovich@mail.ru

Романенко Надежда Владиславовна, врач-психиатр, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6393-9494>

E-mail: nadiya-1106@rambler.ru

Каледа Василий Глебович, доктор медицинских наук, заместитель директора, руководитель клинического отдела юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>

E-mail: kaleda-vg@ncpz.ru

Information about the authors

Ulyana O. Popovich, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0400-3220>

E-mail: uo_popovich@mail.ru

Nadezhda V. Romanenko, Psychiatrist, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6393-9494>

E-mail: nadiya-1106@rambler.ru

Vasiliy G. Kaleda, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>

E-mail: kaleda-vg@ncpz.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Попович Ульяна Олеговна/Ulyana O. Popovich

E-mail: uo_popovich@mail.ru

Дата поступления 31.07.2020
Received 31.07.2020

Дата рецензии 12.08.2020
Revised 12.08.2020

Дата принятия 03.09.2020
Accepted for publication 03.09.2020

Эволюция представлений о синдроме эмоционального выгорания

Зражевская И.А.¹, Быков К.В.¹, Топка Э.О.², Пешкин В.Н.¹, Исаев Р.Н.³, Орлов А.М.⁴

¹Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

²ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №13» ДЗМ, Москва, Россия

³Клиника доктора Исаева, Москва, Россия

⁴Медицинский центр «КОРСАКОВ», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Аннотация

Введение: изучение синдрома эмоционального выгорания интенсифицируется с течением времени. В 2020 г. в базе данных MEDLINE/PubMed представлено более 18 000 публикаций, посвященных этому феномену. В своем развитии концепция эмоционального выгорания прошла несколько неоднородных периодов. **Цель:** осветить историю зарождения и развития представлений о синдроме эмоционального выгорания, особенности социальной конъюнктуры, в рамках которой этот синдром актуализировался, современное состояние данной проблемы. **Материал и метод отбора материала:** проанализированы отечественные и зарубежные публикации, посвященные синдрому эмоционального выгорания. Поиск работ проводился по ключевым словам «выгорание», «история» в базах данных MEDLINE/PubMed, eLIBRARY, Google Scholar. Проведен поиск публикаций методом «снежного кома» в списках литературы релевантных исследований. **Результаты:** явления, схожие с синдромом эмоционального выгорания, регистрировались задолго до начала его академического изучения. Инициация научных исследований этого феномена произошла, главным образом, вследствие глобальных социальных изменений, связанных с повышением роли социальных профессий и увеличением нагрузки на работников, занятых в них. Результаты анализа тематических публикаций позволили выделить несколько этапов изучения синдрома эмоционального выгорания, различавшихся методологией эмпирических исследований, диапазоном субъектов, включаемых в группу риска развития этого явления, количеством конкурирующих психологических моделей эмоционального выгорания. Несмотря на возрастающее количество работ на тему эмоционального выгорания, по-прежнему актуальными остаются вопросы, связанные с клиническим статусом синдрома, его дискриминантной валидностью, методами его профилактики и преодоления. Эффективность междисциплинарного подхода к изучению эмоционального выгорания может сочетаться с чрезмерным разрастанием концепции и утратой ее субстанциональности.

Ключевые слова: эмоциональное выгорание; истощение; хронический стресс; профессиональный стресс; психиатрия.

Для цитирования: Зражевская И.А., Быков К.В., Топка Э.О., Пешкин В.Н., Исаев Р.Н., Орлов А.М. Эволюция представлений о синдроме эмоционального выгорания. *Психиатрия*. 2020;18(4):127–140. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-127-140>

Конфликт интересов отсутствует

The Evolution of Representations about the Syndrome of Emotional Burnout

Zrazhevskaya I.A.¹, Bykov K.V.¹, Topka E.O.², Peshkin V.N.¹, Isaev R.N.³, Orlov A.M.⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Mental Clinical Hospital №13, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

³Doctor Isaev Clinic, Moscow, Russia

⁴Medical center "Korsakov", Moscow, Russia

REVIEW

Summary

Introduction: the study of burnout syndrome intensifies over time. In 2020, MEDLINE/PubMed database contains more than 18,000 publications on this phenomenon. In its development, the concept of burnout has passed through several heterogeneous periods. **Objective:** to provide the description of the origin and development of the burnout concept, the features of the social environment within which this syndrome was actualized, and the current state of this problem. **Material and methods:** publications on the burnout syndrome were analyzed. The search was performed using the keywords "burnout", "history" in the MEDLINE/PubMed, eLIBRARY, and Google Scholar databases. The "snowball" method was used to search for publications in the literature lists of relevant studies. **Results:** the phenomena similar to burnout were registered long before the start of its academic study. The initiation of scientific research on burnout occurred mainly due to global social changes associated with the increasing role of social professions and the increasing burden on workers employed in them. The results of the analysis of publications made it possible to distinguish several stages of burnout studying, which differed in the methodology of empirical research, the range of subjects included in the risk group for this phenomenon, and the number of competing psychological models of burnout. Despite the growing number of papers on burnout, issues related to the clinical status of this syndrome, its

discriminant validity, methods of its prevention and coping are still relevant. The effectiveness of an interdisciplinary approach to the study of burnout can be flawed by excessive expansion of the concept and loss of its substantiveness.

Keywords: burnout; exhaustion; chronic stress; occupational stress; psychiatry.

For citation: Zrazhevskaya I.A., Bykov K.V., Topka E.O., Peshkin V.N., Isaev R.N., Orlov A.M. The Evolution of Representations about the Syndrome of Emotional Burnout. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):127–140. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-127-140>

There is no conflict of interest

Сокращенные обозначения

AWM — Areas of Worklife Model (модель областей трудовой деятельности)

DSM-V — Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания)

MBI — Maslach Burnout Inventory (шкала выгорания Maslach)

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

СЭВ — синдром эмоционального выгорания

ВВЕДЕНИЕ

Первая работа, посвященная СЭВ, была опубликована 45 лет назад [1]. За это время удалось получить ответы на отдельные вопросы, связанные с этим феноменом, но «белых пятен» в его концептуальном поле еще много, что косвенно подтверждается возрастающим интересом научного сообщества к данной проблеме.

Общепризнанного определения СЭВ не существует, но в научной среде принято пользоваться дефиницией С. Maslach [2], согласно которой эмоциональное выгорание — синдром, являющийся следствием продолжительной реакции на хронический стресс, возникающий при межличностных контактах в ходе рабочего процесса и сопровождающийся эмоциональным истощением, цинизмом и редуцией профессиональных достижений. Под эмоциональным истощением понимается обедненное, ослабленное эмоциональное реагирование, перманентное ощущение подавленности, недостатка сил, которое особенно актуализируется при необходимости общения с другими людьми. Негативное, отстраненное, формальное отношение к работе и клиентам, крайней степенью выраженности которой является дегуманизация, часто обозначается терминами «деперсонализация» или «цинизм». Для редуции профессиональных достижений характерно снижение рабочей эффективности, чувство некомпетентности и неспособности справиться с работой. Строго говоря, последний компонент эмоционального выгорания является самооценочным. Необходимым и достаточным условием для констатации наличия этого симптома у отдельного индивида является ощущение утраты собственной профессиональной эффективности без фактического снижения продуктивности труда. Слово *burnout* переводится не только как эмоциональное выгорание, но и как эмоциональное сгорание [3], перегорание [4], психическое выгорание [5], профессиональное выгорание [6].

ПЕРВЫЕ ОПИСАНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ И ПРЕДПОСЫЛКИ ЕГО РАЗВИТИЯ

Описание состояния, похожего на СЭВ, встречается еще в Ветхом Завете. В Третьей книге Царств рассказывается история пророка Илии, творившего чудеса в попытках вразумить царя Ахаву. Пророк ждал признания в виде отречения от идолов и принятия Бога, но реакцией на его труд стало намерение жены Ахавы убить Илию. Отчаявшись, пророк молил Бога о смерти, а затем долго спал, просыпаясь лишь для принятия пищи — эмфатическое, но точное описание эмоционального и физического истощения.

Спустя тысячелетия, но все еще задолго до начала академического изучения СЭВ, в некоторых художественных произведениях изображаются герои, подверженные этому состоянию. Так, в «Палате №6» и «Ионыче» А.П. Чехова довольно точно показан процесс формирования и развития профессиональной деформации врача с признаками эмоционального выгорания, а в романе «Будденброки» Т. Манна аналогичные изменения демонстрируются на примере сенатора Томаса Будденброка.

В 1953 г. M.S. Schwartz и G.T. Will исследуют связь сниженной морали работников психиатрического стационара с оказываемой пациентам помощью [7]. На примере медсестры Miss Jones авторы демонстрируют, как трудовая среда может влиять на отношения между работниками, применяемые ими защитные механизмы и, в конечном итоге, на их интеракции с пациентами. Эмоциональное отстранение медсестры от пациентов описывалось как копинг-механизм для преодоления низкой морали [8]. Некоторые авторы рассматривают это как проявление деперсонализации, отмечая, что подобные копинг-стратегии могут быть эффективными в краткосрочной перспективе, но не решают проблем, лежащих в основе развития эмоционального выгорания [9].

Таким образом, можно утверждать, что близкие по сути, но отличные по названию от СЭВ явления регистрировались в художественной и научной литературе задолго до публикации первой тематической работы.

В 1961 г. президент США Джон Кеннеди в инаугурационной речи обратился к своим соотечественникам: «...Не спрашивайте, что ваша страна может сделать для вас, спросите, что вы можете сделать для своей страны». Линдон Джонсон объявил о начале создания «Великого общества», в котором не будет бедности и расовой сегрегации. Эти заявления во многом предопределили дальнейшую внутреннюю политику и фор-

мат социальных служб, в которых появилось много молодых, идеалистически настроенных и мотивированных работников. Хотя некоторые инициативы проекта «Великое общество» увенчались успехом, деятельность представителей помогающих профессий осложнилась. Так, реализация программ Medicare и Medicaid обеспечила льготным доступом к медицинской помощи пожилых и малоимущих лиц, и пул потенциальных пациентов существенно расширился. С другой стороны, несмотря на решительность, с которой объявлялась «война с бедностью», и ресурсы, потраченные на нее, результаты были очень скромными, чего не могли не замечать работники помогающих профессий [10]. Они понимали, что системные, неподконтрольные им факторы, например дорогостоящая война с Вьетнамом, не позволяют достичь поставленных целей, и стали разочаровываться в выбранных профессиях. Подорванный идеализм, вероятно, стал основой для широкого распространения эмоционального выгорания («чтобы сгореть, нужно гореть» [11]) — не просто производственной вредности или неудобства, но вызова профессиональной идентичности работников, которые предпочли помощь людям возможности обогатиться в «золотой век капитализма».

В 1965 г. были внесены изменения в закон США «Об иммиграции и национальности», последствия чего некоторые авторы называют «культурной революцией» [12]. Поток иммигрантов претерпел как качественные, так и количественные изменения: вместо умеренного числа европейцев в страну в большом количестве начали переселяться латиноамериканцы. Зачастую не обладая столь же высокой трудовой квалификацией, эти люди стали основными получателями социальных пособий и услуг. Авторитет таких профессий, как врач, учитель или полицейский, снижался, при этом клиенты социальных работников стали более требовательными, в частности, в отношении выражения сочувствия, эмпатии, а также полноты и спектра оказываемой им помощи. Резко увеличившийся разрыв между усилиями, прилагаемыми профессионалами и получаемыми ими выгодами (главным образом, нематериальными) стимулировал развитие эмоционального выгорания [13].

Важно отметить, что снижение престижа указанных профессий было очевидно для занятых в них кадров, но не для клиентов, считавших, что работники социальной сферы обладают высокой степенью автономии, получают удовольствие от своей трудовой деятельности, хорошо образованы, компетентны, отзывчивы, участливы.

Еще одной предпосылкой широкого распространения СЭВ стало изменение формы и статуса традиционных социальных институтов. После окончания Второй мировой войны неформальные общественные объединения, такие как церковь и трудовые товарищества, частично или полностью дезинтегрировались, постепенно утрачивая роль «точки опоры», а функции, которые они выполняли, возлагались на профессиональные, бюрократизированные социальные службы. По мнению R. Sennet [14], трансформации традиционных,

понятных, привычных и предсказуемых социальных институтов в нестабильные и постоянно изменяющиеся времена способствовал переход к так называемому «гибкому» капитализму. Если в традиционном веберовском треугольнике бюрократии оплата полагается за работу, выполненную лучше всего, то в «гибкой» корпорации она предоставляется участникам, «обогравшим» своих конкурентов, т.е. победитель получает все, а усилия проигравших не вознаграждаются. Неравенство доходов в такой среде быстро растет, а уверенность в завтрашнем дне падает. В условиях локального или глобального экономического кризиса компании действуют рационально и увольняют «лишних» сотрудников, перекадывая заботу о них на социальные службы. Эмоциональная привязанность, доверие, лояльность сотрудника организации снижаются. При этом эмоциональное выгорание практически не встречалось, например, среди служителей монастырей, т.е. в сферах, полностью свободных от конкуренции, где труд был в первую очередь призванием, а не способом заработка [15]. Неформальные сообщества, в которых люди связаны общей идеей, обеспечивают социальную поддержку, чувство единения, открытый контакт с коллективом, разделение общих ценностей и препятствуют развитию СЭВ.

В целом вышеописанные события характеризуют один глобальный процесс — переход от индустриального общества к постиндустриальному. Интересной представляется параллель с феноменом неврастении, «открытым» G. Beard в 1869 г., когда американское общество переходило от аграрного типа к индустриальному [16]. Неврастения изучалась на примере предпринимателей, тогда как эмоциональное выгорание впервые обнаружено у работников сферы услуг — и те, и другие являлись символами нового времени. Но если неврастения, вероятно, была связана с интенсификацией технологического развития, то СЭВ широко распространился в том числе в результате качественного изменения социальных отношений.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ: ОПИСАТЕЛЬНАЯ ФАЗА

Herbert J. Freudenberger — клинический психолог, психоаналитик, родившийся в Германии и работавший в США. Уже будучи состоявшимся и востребованным специалистом, в 1970-х гг. он принял участие в развитии бесплатных больниц и начал практиковать в одной из таких клиник в Нью-Йорке. H. Freudenberger наблюдал, как молодые, идеалистически настроенные волонтеры спустя год работы в этом учреждении испытывают недостаток энергии и сил, эмоциональное уплощение, утрачивают мотивацию, приверженность и интерес к работе. У некоторых из них развивались симптомы психических и соматических расстройств, такие как нарушение пищеварения, бессонница, частые и длительные простуды, злоупотребление психоактивными веществами. Работа «Staff Burn-out», опубликованная

в 1974 г. [1], считается отправной точкой изучения СЭВ, хотя сам термин «burn-out», уже встречался в трудах этого автора [17].

Стоит отметить, что публикации Н. Freudenberger в определенной степени автобиографические. За несколько лет до первого описания эмоционального выгорания он отмечал, что работа с 08:00 до 18:00 и ежедневная дополнительная практика привели к ухудшению его отношений с женой [18, 19]. Позже он писал: «Я продолжал отрицать, что что-то было не так, несмотря на затянувшуюся простуду, усталость и постоянную раздражительность. Во время рождественских праздников моя жена настояла на том, чтобы мы провели отпуск с детьми и, хоть мне и не хотелось удаляться от клиники, я чувствовал, что нужно наверстать время, проведенное вдали от дома. Моя жена забронировала номер в отеле и билет на самолет. Все, что мне нужно было сделать перед отъездом, это упаковать свою одежду, но, когда я затащил себя домой в 2 часа ночи, я был слишком истощен, чтобы сделать что-либо, кроме как упасть в постель. Я сказал жене, что соберу вещи утром, но утром я не смог встать. Мы так и не добрались до аэропорта. Я спал два полных дня и испортил семейный отдых. На третий день я все еще не мог встать с кровати, но смог задуматься о собственном поведении» [20]. Детальность описания эмоционального выгорания обусловлена не только внимательным наблюдением автора за коллегами, но и его собственным переживанием этого синдрома.

Работа «Staff Burn-out» фокусировалась на субъективном опыте Н. Freudenberger и его размышлениях без каких-либо экспериментальных подтверждений. Автор решил опубликовать ее не в медицинском издании, а в социологическом журнале (*Journal of Social Issues*). Н. Freudenberger был в большей степени выдающимся психотерапевтом, чем ученым, и рассматривал эмоциональное выгорание как сугубо практическую проблему, а не как академическую теорию [21].

Примерно в то же время социальный психолог Christina Maslach изучала копинг-механизмы, применяемые людьми для борьбы с эмоциональным возбуждением на работе, в частности такие стратегии, как дегуманизация, отстранение от проблем. Рассказывая о результатах своего исследования одному адвокату, С. Maslach узнала, что юристы, обслуживающие бедное население, называют этот феномен — «выгоранием». Ее первая тематическая работа, была опубликована в 1976 г. в научно-популярном издании «*Human Behaviour: The News magazine of the Social Sciences*» [22]. Как и в случае статьи «Staff Burn-out», данные С. Maslach не были получены экспериментальным путем, и являлись описанием отдельных случаев. В ходе своего исследования С. Maslach опросила более 200 работников социальной сферы — юристов, клинических психологов, врачей и медсестер психиатрических учреждений. Она обнаружила, что признаки эмоционального выгорания встречались среди представителей всех этих профессий.

В статье «The Client Role in Staff Burnout», опубликованной в 1978 г. [23], С. Maslach детально описывает социальные изменения, которые привели к широкому распространению эмоционального выгорания среди представителей помогающих профессий. Она отмечает, что при возникновении бытовых трудностей люди в первую очередь ищут поддержки не в семье или у друзей, как это было ранее, а у профессионалов, работающих в специализированных учреждениях, социальная функция которых с годами становилась все важнее. Социальные работники, в свою очередь, стараются отстраниться от клиентов, относятся к ним не как к личностям, но как к деперсонифицированному объекту своего труда. Для профилактики этого состояния, по мнению автора, работникам помогающих профессий необходимо проходить специальные тренинги, направленные на осознание трудовой мотивации и важности своего психологического состояния для качественного выполнения работы.

Публикации Н. Freudenberger и С. Maslach вызвали широкий резонанс среди специалистов, чью рабочую деятельность объединяло две черты: отношения донор-реципиент социальных услуг как основа трудового процесса и эмоциональное напряжение, которым этот процесс зачастую сопровождался. В следующие несколько лет статьи на тему эмоционального выгорания появлялись только в журналах практической направленности. Были описаны некоторые ситуационные и организационные характеристики трудового процесса, гипотетически приводящие к развитию эмоционального выгорания, например рабочая нагрузка, недостаток положительной обратной связи от клиентов и поддержки от администрации и коллег [24]. В отдельных исследованиях изучались отношения в рабочем коллективе, в семье, которые могли быть как дополнительным источником стресса, например вследствие стигматизации, так и ресурсом для его преодоления [25].

В отличие от практикующих специалистов, ученые поначалу игнорировали исследование эмоционального выгорания. Они были уверены, что без теоретической основы очень тяжело разработать эффективные методы диагностики, профилактики и преодоления какого-либо расстройства, и ассоциировали термин «burnout» с чем-то псевдонаучным. Так, С. Maslach и ее коллега Susan E. Jackson редакторы некоторых журналов отказывали в публикации результатов разработки первого психометрического инструмента диагностики эмоционального выгорания. В коротком письме они отвечали, что даже не читали статью, поскольку не занимаются поп-психологией [26]. Возможно, если бы дизайн первых исследований Н. Freudenberger и С. Maslach лучше соответствовал поставленным задачам, а полученные результаты были опубликованы в изданиях, ориентированных на клиническую психологию или психиатрию, научное сообщество отреагировало бы на концепцию эмоционального выгорания с меньшим скепсисом.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ: ЭМПИРИЧЕСКАЯ ФАЗА

Следует отметить, что если проблема сначала обнаруживается в «полевой» практике, а не в научных институтах и лабораториях, ее изучение производится с позиций нескольких дисциплин. Например, клиницист может рассматривать выгорание как форму депрессии [27], психолог будет исследовать его в контексте удовлетворения работой [28], а администратора заинтересуют участвовавшие увольнения и отсутствие работников на службе [29]. Поначалу сравнить или объединить такие подходы может быть очень тяжело, что, возможно, также снижало интерес к СЭВ со стороны ученых. Впоследствии эта эклектичность прямо или косвенно породила множество споров об онтологическом статусе эмоционального выгорания.

Далеко не все практикующие специалисты были достаточно хорошо подготовлены для проведения исследований, что обуславливало некоторые ограничения работ описательной фазы.

Во-первых, авторы использовали множество определений термина «эмоциональное выгорание», зачастую говоря о разных феноменах, а не об одном и том же.

Во-вторых, пул переменных, связываемых с СЭВ, слишком сильно расширился. Почти каждую личную проблему пытались объяснить через призму эмоционального выгорания, а к его причинам порой относили диаметрально противоположные процессы, например перегрузку и недостаточную нагрузку на работе.

В-третьих, методология этих работ была довольно примитивной. Так, в 1982 г. Perlman и Hartman описали 48 статей, опубликованных в период с 1974 по 1981 гг., которые содержали большое количество идей, предположений о причинах эмоционального выгорания, предложений возможных интервенционных вмешательств. Лишь 5 из них основывались на данных, полученных в исследованиях, дизайн которых отличался от описания случаев [30]. Типичная структура большинства работ описательной фазы была следующей.

1. Описание стрессогенной природы отдельной профессии.
2. Ассоциирование профессионального стресса с эмоциональным выгоранием.
3. Описание одного или нескольких случаев, иллюстрирующих эту связь.
4. Рекомендация некоторых превентивных стратегий.

Таким образом, несмотря на относительно большой объем тематических публикаций, надежных доказательств или опровержений предварительно сформулированных научных гипотез практически не было, а недостаток теоретического обоснования приводил, с одной стороны, к избыточному, хаотичному расширению концепции эмоционального выгорания, что стало базисом для ее критики (вплоть до полного отрицания этого явления), с другой, отражал новизну феномена, его открытость для исследований и потребность в них.

В начале 1980-х гг. методология исследований эмоционального выгорания стала совершенствоваться. Было написано множество книг и статей, в которых авторы выдвигали различные модели СЭВ, предлагали разные интервенционные мероприятия, основываясь на эмпирических данных. В 1981 г. С. Maslach совместно с S. Jackson публикует работу «The Measurement of Experienced Burnout» [31] с описанием трехфакторной модели эмоционального выгорания. На основе данной модели авторы создают диагностический инструмент для квантифицированной оценки эмоционального выгорания — MBI. В руководстве к MBI [32], опубликованном в том же году, обосновываются валидность разработанного инструмента и возможность его использования при тестировании представителей разных помогающих профессий. Принято считать, что разработка и публикация MBI является границей между описательной и эмпирической фазами изучения СЭВ.

Многие альтернативные теории, выдвигавшиеся впоследствии, были однофакторными, сводя эмоциональное выгорание к истощению. С. Maslach, признавая ведущую роль истощения в развитии СЭВ, отмечает, что таким образом можно объяснить недостаток энергии и, как следствие, снижение продуктивности рабочей деятельности, но не снижение самооценки, трудности взаимодействия с другими людьми, кризис идеалов и ценностей [2]. Кроме того, для некоторых людей истощение может быть признаком дополнительно затраченных усилий на значимое дело, вызывая чувство удовлетворения. Недостаток сочувствия и редукция профессиональных достижений, характерные для выгорания, оказывают более разрушительное воздействие на личность работников [33].

В начале эмпирической фазы продолжалось изучение эмоционального выгорания у социальных работников, однако диапазон исследуемых профессий расширился. Помимо занятых в правовой, образовательной, медицинской сферах лиц на предмет эмоционального выгорания начали изучаться работники пенитенциарных учреждений, библиотекари. Со временем признаки СЭВ стали обнаруживаться у людей вне их профессиональной деятельности, например в сфере спорта [34], политического активизма [35], учебы [36]. Высокая степень ассоциированности выгорания и социальной сферы обусловлена в том числе конструктивными особенностями MBI — инструмента, изначально разрабатывавшегося для использования в области помогающих профессий. В качестве связанных с эмоциональным выгоранием переменных обычно рассматривались различные профессиональные факторы, например удовлетворенность работой, трудовой стресс (нагрузка, ролевой конфликт, двойственность роли), увольнения, прогулы, отношения с коллегами, администрацией и клиентами, уровень заработной платы. К изучаемым индивидуальным факторам отно-

сились демографические характеристики (пол, возраст, семейное положение, социально-экономический статус и др.), некоторые личностные особенности (акцентуация характера, локус контроля), психическое и соматическое здоровье, отношения с семьей и друзьями, но в целом исследования демонстрировали, что индивидуальные факторы в меньшей степени ассоциированы с развитием эмоционального выгорания, чем трудовые.

Большинство тематических работ 1980-х гг. являлись одномоментными корреляционными исследованиями, проведенными на малорепрезентативных выборках с использованием МВІ или других опросников, и хотя в них были получены интересные результаты, эти работы имели ряд серьезных ограничений.

Во-первых, исследования имели высокий риск систематических ошибок, таких как селекционное смещение или систематическая ошибка общего метода [37].

Во-вторых, показатель отклика обычно был довольно низким, что, вероятно, объяснялось отказом участвовать в исследованиях отдельных лиц из-за развития у них эмоционального выгорания, т.е. фактический преваленс СЭВ мог быть выше выявленного.

В-третьих, такие работы не позволяли проверить каузальные гипотезы, хотя причинно-следственные связи обычно обсуждались авторами. Так, при ассоциации между плохими трудовыми условиями и эмоциональным выгоранием работника первое обычно рассматривалось как причина, а второе как следствие, однако в действительности все могло быть наоборот — «выгоревший» профессионал мог оценивать рабочую среду хуже, чем она была на самом деле. Обе интерпретации интересны в контексте изучения СЭВ, но концепции, созданные на их основе, и задаваемый ими вектор дальнейших исследований отличались бы принципиально.

В конце 1980-х гг. было проведено несколько продольных исследований [29, 38–40], по результатам которых было сделано три основных вывода.

1. Эмоциональное выгорание — относительно стабильный процесс, т.е. это хроническое, а не острое состояние.
2. Эмоциональное выгорание вызывает соматические расстройства, ведет к прогулам и увольнениям.
3. Ролевой конфликт и недостаток социальной поддержки от коллег и начальства способствуют развитию эмоционального выгорания.

При разработке дизайна многих исследований тех лет, в т.ч. продольных, игнорировались постепенно формулируемые теоретические аспекты СЭВ. Иногда изучаемые переменные, потенциально связанные с эмоциональным выгоранием, выбирались случайным образом. Недостаток теоретического обоснования исследований приводил к затруднению интерпретации как положительных, так и отрицательных результатов (корректна ли выдвинутая гипотеза? подтверждается ли она? как сравнить с результатами других исследо-

ваний? какова вероятность получить такие результаты случайно?).

Первое время эмоциональное выгорание изучалось только в США. Постепенно на феномен обратили внимание исследователи из других стран, в основном англоговорящих. Начиная со второй половины 1980-х гг. статьи и книги, посвященные СЭВ, переводятся на множество других языков — французский, немецкий, итальянский, испанский, шведский, голландский, польский; проводятся первые международные исследования [41]. Интересно, что, когда концепция эмоционального выгорания заинтересовала ученых за пределами США, им были доступны соответствующие психометрические инструменты, а теоретические основы конструкта уже сформировались. В рамках заданной топики можно сказать, что описательная фаза изучения эмоционального выгорания была в этих странах пропущена. Большинство исследователей полагались на МВІ как на основу выявления эмоционального выгорания, а сам феномен определяли как синдром, характеризующийся эмоциональным истощением, деперсонализацией и редукцией профессиональных достижений. За пределами США научная дискуссия о СЭВ была не столь активной, а новые диагностические инструменты и концепции развивались редко, в основном в условиях научной и культурной изоляции разной степени.

Примером альтернативного взгляда на эмоциональное выгорание является теория В.В. Бойко, рассматривающего СЭВ как механизм психологической защиты в форме полного или частичного исключения эмоций («понижения их энергетики») в ответ на определенные психотравмирующие воздействия [42]. Автор указывает на процессуальный характер эмоционального выгорания, выделяя в нем три последовательные фазы. Начинается СЭВ с фазы эмоционального напряжения, характеризующейся яркими переживаниями психотравмирующих обстоятельств, разочарованием в своих возможностях и выбранной профессии, повышенной ответственностью, тревожностью, снижением функциональных резервов. Далее наступает фаза эмоциональной резистентности, в ходе которой происходит восстановление функциональных резервов через попытки оградиться от неприятных эмоциональных ощущений, экономичность в межличностных взаимодействиях и проявление эмоций ограниченного спектра и интенсивности. Исходом эмоционального выгорания является фаза эмоционального истощения — функциональные резервы вновь снижаются, человек испытывает недостаток положительных эмоций, черствость, цинизм, утрату интереса к объекту деятельности, сужение потребностей, изменение системы ценностей [43]. На основании выдвинутой теории автор разработал опросник «Эмоциональное выгорание» [42]. Как концепция, так и диагностический инструмент В.В. Бойко широко используются в странах бывшего СССР, но не за их пределами.

В 1990-е гг. изучение «эмоционального выгорания» распространяется за пределы помогающих профес-

сий: на предмет наличия этого синдрома изучаются IT-специалисты, военные. Совершенствующаяся методология исследований дополняется мощными статистическими технологиями [24]. Одним из важнейших достижений исследования СЭВ в XXI веке стала разработка каузальной модели AWM, интегрирующей не только различные измерения, в которых возможен дисбаланс системы «требования–ресурсы», но и организационные и индивидуальные факторы риска [44].

Согласно данной модели, развитие эмоционального выгорания является следствием нарушения конгруэнтности личности и условий работы в одной из шести областей: трудовая нагрузка; контроль и автономность; вознаграждение, заработная плата; отношения в коллективе; ощущение справедливости; ценности организации и работника. Как и другие [45] гипотетические этиопатогенетические модели, AWM, несомненно, упрощена относительно реальности, но в отсутствии детального описания механизмов развития определенного состояния такие конструкты полезны как для ученых, так и для практиков.

Отдельные ученые считают, что в хронологии изучения эмоционального выгорания помимо описательной и эмпирической фаз, а также предшествовавшей им донаучной эпохи можно выделить еще несколько периодов.

Так, В.А. Абрамов и соавт. [46] считают, что с 2000 г. исследование СЭВ вошло в «этап метаобзоров».

Его формальным признаком авторы считают якобы имеющее место изменение относительного и абсолютного числа обзоров литературы в общем пуле тематических публикаций, а сам факт наступления этого этапа, с их точки зрения, является признаком достаточного накопления знаний для исследования этиологии и патогенеза эмоционального выгорания. Кроме того, в этой же работе описаны стадии, которые имеет каждый следующий виток спирали в сложной структуре этапа метаобзоров: «индикатор» (характеризуется наличием двух и более нередко противоречивых взглядов на проблему, сигнализирует о начале очередной фазы спиралевидного изучения концепции), «неосознанный» феномен, «обобщение–осознание», анализ. В каждом витке непременно повторяются более ранние ступени познания вопроса, но в ускоренном темпе и с большей точностью выделения существенных, закономерных признаков. При этом подобный виток соразмерен масштабу нового направления исследований, т.е. докторской диссертации.

Другой пример разделения эмпирической фазы на отдельные периоды можно найти в работе Т.Г. Неруш [47]: в 1980-е гг. исследователи фокусируются на психологической оценке феномена, разработке психометрических инструментов и объединении психологического и клинического направлений исследования; с середины 1990-х гг. предметом изучения становятся «различные аспекты выгорания» (характеристика этого этапа напоминает краткое изложение основных особенностей всей эмпирической фазы изучения СЭВ);

в начале XXI века эмоциональное выгорание рассматривается с позиций различных направлений психологии.

Существенная разница в длительности между описательной и эмпирической фазами исследования СЭВ кажется достаточным основанием для постановки вопроса о целесообразности их дифференциации и может являться причиной когнитивного диссонанса, порождая желание уравнивать эти фазы, сделать их сопоставимыми путем «дробления» более продолжительной. И все же границей в данном случае является фундаментальный переход от теоретического познания к эмпирическому. Конечно, авторы, занимавшиеся проблемой эмоционального выгорания в описательную фазу, основывали свои труды в том числе и на наблюдениях за людьми, но результаты этих работ являлись неквантифицируемым продуктом размышления. Постепенное изменение относительного и абсолютного количества разных видов клинических исследований, будь то кросс-секционные испытания, РКИ или систематические обзоры, вполне естественно, зависит от многих причин, таких как развитие методологии науки, финансирование отдельных разработок, заинтересованность ученых, но, что важнее всего, оно не является свидетельством кардинальной смены эпистемологической парадигмы. «Индикатор нового витка» и сам «виток» фактически являются описанием перманентных процессов генерации и верификации гипотез, действительно отражающих спиралевидную траекторию движения эмпирического знания, однако выделение даже в субфазы отдельных циклов, в кратчайшем случае состоящих из двух исследований, не представляется рациональным. Аналогичным образом лишним видится выделение отдельных этапов на основании разработки новых психометрических инструментов, что происходит и сегодня [48], а также изучения феномена с различных теоретических позиций — эссенциального свойства концепции эмоционального выгорания, присущего ей с момента возникновения.

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ СЕГОДНЯ

Десятилетиями эмоциональное выгорание рассматривалось главным образом как специфическая производственная вредность, которой подвержены молодые, идеалистически настроенные и плохо осведомленные о характере работы в сфере помогающих профессий специалисты. Однако с течением времени облегчается процесс коммуникации, упрощается доступ к информации, и в XXI веке идеалистические представления о той или иной трудовой деятельности встречаются все реже. Повсеместное распространение сети Интернет позволяет получить доступ к колоссальным объемам неотфильтрованной информации практически по любому вопросу. Тем не менее молодые работники по-прежнему подвержены эмоциональному выгоранию [49–51]. Более того, те немногие, кто начал работать

в социальной сфере с 1970-х гг. и продолжают трудиться до сих пор, несмотря на полученный опыт, обнаруживают признаки СЭВ [52].

Сегодня карьера стала более разнообразной, вариативной и менее стабильной, чем полвека назад, когда работа в течение всей жизни на одной должности не была чем-то из ряда вон выходящим. Люди скептически относятся к миссиям организаций, взглядам и идеалам, которые инконгруэнтны имеющимся ресурсам. Кроме того, личные ценности работников могут принципиально отличаться от ценностей работодателя. Так, между продавцом, ориентирующимся на качественное обслуживание покупателей, и компанией, стремящейся максимизировать прибыль, возникает конфликт ценностей, усиливающийся по мере взаимного уменьшения лояльности работника и организации [53]. В целом можно сказать, что сегодня корпоративная культура стала сложной, противоречивой и иногда враждебной по отношению к профессионалу, а СЭВ превратился из специализированной (вредные условия труда) трудовой вредности в повсеместно распространенную.

Некоторые ученые продолжают выдвигать альтернативные модели эмоционального выгорания. Так, Gil-Monte с соавт. предложили четырехфакторную структуру СЭВ на основе модели С. Maslach. Оставив неизменными дименсии эмоционального истощения и деперсонализации, авторы разделили редукцию профессиональных достижений на «энтузиазм по отношению к работе» и «чувство вины» [54]. T.S. Kristensen с соавт. предположили, что эмоциональное выгорание необходимо редуцировать к истощению, поскольку деперсонализация является своеобразным копинг-механизмом, а редукция профессиональных достижений относится к последствиям эмоционального выгорания, не входя в его структуру [55].

Актуальной проблемой остается исследование стратегий интервенции при СЭВ. В некоторых работах продемонстрирована умеренная эффективность индивидуальных вмешательств, направленных на этот синдром, но до сих пор плохо изучены организационные и смешанные интервенции [56]. Вероятно, это связано с формальными трудностями работы администраторов любых уровней, которые не готовы менять порядок деятельности подконтрольных структур. В то же время результаты уже проведенных исследований гетерогенны, что может объясняться отличиями в характеристиках выборок и конкретными методами интервенции [57]. В систематическом обзоре 2016 г. [58] авторы предприняли попытку анализа всех известных интервенций, направленных на преодоление эмоционального выгорания. Среди обнаруженных 930 работ лишь в 5% были опубликованы результаты контролируемых испытаний. Дефицит высококачественных исследований мероприятий по борьбе с эмоциональным выгоранием по-прежнему высок.

Ученые стремятся описать различия и провести границы между эмоциональным выгоранием и схожими состояниями, главным образом депрессией [59].

Дискриминантная валидность СЭВ де факто является главным объектом критики исследователей, сомневающих в полезности конструкта [60]. Связь между эмоциональным выгоранием и депрессией была неоднократно продемонстрирована [61, 62], однако выраженной она была только в случае использования диагностических инструментов, слишком сильно ассоциированных между собой на концептуальном уровне. Так, в исследовании S. Toker и M. Birom [63] авторы обнаружили корреляцию средней силы (r^2 от 0,40 до 0,54) между депрессией и эмоциональным выгоранием, используя восьмипунктовую шкалу Patient Health Questionnaire-8, пять вопросов которой связаны с утомлением и истощением [64], а также опросник Shirom-Melamed Burnout Measure, основанный на модели, редуцирующей эмоциональное выгорание к когнитивной, эмоциональной или физической усталости [65]. На теоретическом уровне главное отличие СЭВ от депрессии в контекстной специфичности — эмоциональное выгорание обычно связано с работой, в то время как депрессия является более общим понятием, свободным от конкретных жизненных областей или ситуаций. Интересно, что H. Freudenberger считал возможным постепенную трансформацию эмоционального выгорания в депрессию, при которой описанные им проявления фиксируются и вне рабочей обстановки. Способность к генерализации СЭВ подтверждается крупными проспективными исследованиями, в которых высокий уровень эмоционального выгорания являлся существенным фактором риска развития депрессии [61].

Опасность утраты субстанциональности СЭВ вследствие стремления включить в него как можно большее количество симптомов сохраняется. Нечто подобное произошло с неврастенией, которая, хоть и вынесена в отдельный таксон в МКБ-10, в большинстве стран в качестве клинического диагноза используется редко.

Продолжается изучение все новых популяций, которые могут быть подвержены СЭВ. Получает развитие концепция т.н. «родительского выгорания» [66]. Между «профессиональным» и «родительским» выгоранием больше сходств, чем различий, и, безусловно, оба явления могут сосуществовать, обоюдно усиливая негативное влияние на жизнь подверженного им индивида. Особое значение придается эмоциональному выгоранию психологов и врачей-психиатров [67]. Специалисты данного профиля не только сами испытывают СЭВ, но и вынуждены оказывать помощь другим лицам, подверженным ему.

В настоящее время синдром эмоционального выгорания не является заболеванием, классифицируемым в DSM-V, а в МКБ-10 он отнесен к группе проблем, связанных с трудностями поддержания нормального образа жизни (Z73.0). Этим, в частности, объясняется возрастающий интерес к данному явлению среди лиц, напрямую не связанных с работой в области психиатрии или психологии. Эмоциональное выгорание является достаточно редким, если не уникальным при-

мером проблемы психического свойства, свободной от стигматизации. Люди с легкостью, а иногда и с гордостью признают, что чувствуют себя плохо вследствие нормальной реакции на аномальную ситуацию. Тем не менее в шведской национальной версии МКБ-10 «расстройство истощения», фактически являющееся переименованным СЭВ, индексируется в качестве медицинского диагноза. В Нидерландах синдром эмоционального выгорания также относится к заболеваниям, борьбе с которым посвящены клинические руководства [68]. Вероятно, такое отношение связано с тем, что с 1950-х гг. в Нидерландах в качестве официального диагноза признано состояние *overspannenheid* (буквально — «перенапряжение»), клиническое описание которого очень похоже на признаки эмоционального выгорания. Термином «*burnout*» с момента его появления стали обозначать терминальное состояние данного процесса. Обсуждения на тему внешних проявлений, феноменологии и последствий СЭВ, его клинического статуса, методов диагностики, лечения, а также необходимости междисциплинарного подхода в его изучении продолжают, а потребность в проведении соответствующих научных исследований по-прежнему велика.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Freudenberger HJ. Staff burn-out. *Journal of Social Issues*. 1974;30(1):159–165. DOI: 10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x
2. Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *Worldpsychiatry*. 2016;15(2):103–111. DOI: 10.1002/wps.203111
3. Сиротина ТВ, Тавлетчина ИС. Синдром профессионального эмоционального сгорания среди специалистов по социальной работе. *Социология в современном мире: наука, образование, творчество*. 2014;6:314–321. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21645683>
Sirochina TV, Tavletchina IS. Sindrom professional'nogo jemocional'nogo sgoranija sredi specialistov po social'noj rabote. *Sociology in the modern world: science, education, creativity*. 2014;6:314–321. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21645683>
4. Лукьянов ВВ. Влияние стажа профессиональной деятельности и уровня эмпатии на структуру синдрома перегорания у врачей-наркологов. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева*. 2007;1:18–19. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9526801>
Luk'janov VV. Vlijanie stazha professional'noj dejatel'nosti i urovnja jempatii na strukturu sindroma peregoranija u vrachej-narkologov. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2007;1:18–19. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9526801>
5. Темиров ТВ. Психическое выгорание как деструктивный механизм деятельности педагога. *Мир психологии*. 2008;4:54–64. https://psyjournals.ru/mpsi_worldpsy/2008/n4/28879.shtml
Temirov TV. Psihicheskoe vygoranie kak destruktivnyj mehanizm dejatel'nosti pedagoga. *Mir psihologii*. 2008;4:54–64. (In Russ.). https://psyjournals.ru/mpsi_worldpsy/2008/n4/28879.shtml
6. Апчел ВЯ, Белов ВГ, Говорун ВИ, Парфенов ЮА, Попрядухин ПВ. Профессиональное «выгорание» у медицинских работников. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008;2:152–159. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11706578>
Apchel VJa, Belov VG, Govorun VI, Parfenov JuA, Poprjaduchin PV. Professional "burnout" of medical workers. *Vestnik rossijskoj voeno-medicinskoj akademii*. 2008;2:152–159. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11706578>
7. Schwartz MS, Will GT. Low morale and mutual withdrawal on a mental hospital ward. *Psychiatry. Interpersonal and Biological Processes*. 1953;16(4):337–353. DOI: 10.1080/00332747.1953.11022937
8. Gray S, Diers D. The effect of staff stress on patient behavior. *Archives of Psychiatric Nursing*. 1992;6(1):26–34. DOI: 10.1016/0883-9417(92)90051-J
9. Roberts Glenn A. Prevention of burn-out. *Advances in Psychiatric Treatment*. 1997;3(5):282–289. DOI: 10.1192/apt.3.5.282
10. Foner E, Garraty JA. (ed.). The reader's companion to American history. HMH, 2014.
11. Ермакова ЕВ. Изучение синдрома эмоционального выгорания как нарушения ценностно-смысловой сферы личности (теоретический аспект). *Культурно-историческая психология*. 2010;6(1):27–39. <https://psyjournals.ru/kip/2010/n1/29159.shtml>
Ermakova EV. Study of emotional burnout syndrome as value-meaning personality sphere disorder (theoretical aspect). *Cultural-Historical Psychology*. 2010;6(1):27–39. (In Russ.). <https://psyjournals.ru/kip/2010/n1/29159.shtml>
12. Schaufeli WB, Leiter MP, Maslach C. Burnout: 35 years of research and practice. *Career development international*. 2009;14(3):204–220. DOI: 10.1108/13620430910966406
13. Schaufeli WB. The balance of give and take: Toward a social exchange model of burnout. *Revue internationale de psychologiesociale*. 2006;19(1):75–119. <https://www.cairn.info/revue-internationale-de-psychologie-sociale-2006-1-page-75.htm>
14. Sennett R. The corrosion of character: The personal consequences of work in the new capitalism. *WW Norton & Company*, 1998.
15. Cherniss C, Krantz DL. The ideological community as an antidote to burnout in the human services. *Stress and Burnout in the Human Service Professions*. 1983:198–212.

16. Beard G. Neurasthenia, or nervous exhaustion. *The Boston Medical and Surgical Journal*. 1869;80(13):217–221. DOI: 10.1056/NEJM186904290801301
17. Freudenberger HJ. The psychologist in a free clinic setting: An alternative model in health care. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*. 1973;10(1):52–61. DOI: 10.1037/h0087545
18. Freudenberger HJ. Free clinics: What they are and how you start one. *Professional Psychology*. 1971;2(2):169–173. DOI: 10.1037/h0031733
19. Freudenberger HJ. New psychotherapy approaches with teenagers in a new world. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*. 1971;8(1):38–43. DOI: 10.1037/h0086622
20. Freudenberger HJ, Richelson G. The high cost of high achievement. *Paperback-Bantam Books*, 1980.
21. Schaufeli W, Enzmann D. The burnout companion to study and practice: A critical analysis. CRC press, 1998.
22. Maslach C. Burned-Out. *Human Behavior: The News-magazine of the Social Sciences*. 1976;5(9):16–22.
23. Maslach C. The client role in staff burn-out. *Journal of Social Issues*. 1978;34(4):111–124. DOI: 10.1111/j.1540-4560.1978.tb00778.x
24. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annual Review of Psychology*. 2001;52(1):397–422. DOI: 10.1146/annurev.psych.52.1.397
25. Muheim F. Burnout: History of a Phenomenon. In: Bährer-Kohler S. (eds) *Burnout for Experts*. Springer, Boston, MA, 2013:37–46. DOI: 10.1007/978-1-4614-4391-9_3 25
26. Maslach C, Jackson SE. Burnout in organizational settings. *Applied Social Psychology Annual*. 1984;5:133–153. <https://psycnet.apa.org/record/1985-24012-001>
27. Leiter MP, Durup J. The discriminant validity of burnout and depression: A confirmatory factor analytic study. *Anxiety, Stress, and Coping*. 1994;7(4):357–373. DOI: 10.1080/10615809408249357
28. Eisenstat RA, Felner RD. Toward a differentiated view of burnout: Personal and organizational mediators of job satisfaction and stress. *American Journal of Community Psychology*. 1984;12(4):411–430. DOI: 10.1007/BF00896503
29. Firth H, Britton P. 'Burnout', absence and turnover amongst British nursing staff. *Journal of Occupational Psychology*. 1989;62(1):55–59. DOI: 10.1111/j.2044-8325.1989.tb00477.x
30. Perlman B, Hartman EA. Burnout: Summary and future research. *Human Relations*. 1982;35(4):283–305. DOI: 10.1177/001872678203500402
31. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *Journal of Occupational Behavior*. 1981;2(2):99–113. DOI: 10.1002/job.4030020205
32. Maslach C, Jackson SE. Maslach burnout inventory: research edition; manual. Consulting psychologists press, 1981.
33. Farber BA. Introduction: A critical perspective on burnout. In: Farber BA (eds). *Stress and burnout in the human service professions*, 1983:1–20.
34. Dale J, Weinberg R. Burnout in sport: A review and critique. *Journal of Applied Sport Psychology*. 1990;2(1):67–83. DOI: 10.1080/10413209008406421
35. Chen CW, Gorski PC. Burnout in social justice and human rights activists: Symptoms, causes and implications. *Journal of Human Rights Practice*. 2015;7(3):366–390. DOI: 10.1093/jhuman/huv011
36. Meier ST, Schmeck RR. The burned-out college student: A descriptive profile. *Journal of College Student Personnel*. 1985;26(1):63–69.
37. Podsakoff PM, MacKenzie SB, Lee J-Yet, Podsakoff NP. Common method biases in behavioral research: A critical review of the literature and recommended remedies. *Journal of Applied Psychology*. 2003;88(5):879–903. DOI: 10.1037/0021-9010.88.5.879
38. Dignam JT, West SG. Social support in the workplace: Tests of six theoretical models. *American Journal of Community Psychology*. 1988;16(5):701–724. DOI: 10.1007/BF00930022
39. Jackson SE, Schwab RL, Schuler RS. Toward an understanding of the burnout phenomenon. *Journal of Applied Psychology*. 1986;71(4):630–640. DOI: 10.1037/0021-9010.71.4.630
40. Wade DC, Cooley E, Savicki V. A longitudinal study of burnout. *Children and Youth Services Review*. 1986;8(2):161–173. DOI: 10.1016/0190-7409(86)90016-2
41. Schaufeli WB, Maslach C. Historical and conceptual development of burnout. *Professional burnout*. Routledge, 2017:1–16. <https://www.wilmarschaufeli.nl/publications/Schaufeli/043.pdf>
42. Бойко ВВ. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и на других. Информационно-издательский дом «Филинъ», 1996.
Boyko VV. The energy of emotions in communication: a look at yourself and others. Information and publishing house "Filin", 1996. (In Russ.).
43. Бойко ВВ. Синдром «эмоционального выгорания» в профессиональном общении. Издательство ООО «Сударыня», 1999.
Boyko VV. Sindrom emocional'nogo vygoranija v professional'nom obshhenii. Izdatel'stvo OOO "Sudarynja", 1999. (In Russ.).
44. Leiter MP, Maslach C. Areas of worklife: A structured approach to organizational predictors of job burnout. *Research in Occupational Stress and Well Being*. 2003;3(1):91–134. DOI: 10.1016/S1479-3555(03)03003-8
45. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: A neural diathesis-stress model. *Psychological Review*. 1997;104(4):667–685. DOI: 10.1037/0033-295X.104.4.667
46. Абрамов ВА, Алексейчук ИС, Алексейчук АИ. Исследование синдрома выгорания на этапе метаобзоров: часть 1. *Журнал психиатрии и медицинской*

- психологии. 2008;1(18):117–123. <http://psychiatry.dnmu.ru/soderganie18.htm>
- Abramov VA, Alexeitchuk IS, Alexeitchuk AI. Study of burning out syndrome on the stage of meta-reviews. *The journal of psychiatry and medical psychology*. 2008;1(18):117–123. (In Russ.). <http://psychiatry.dnmu.ru/soderganie18.htm>
47. Неруш ТГ. Основные этапы изучения феномена выгорания. *Известия Саратовского университета. Новая Серия: Философия. Психология. Педагогика*. 2017;17(4):454–459. DOI: 10.18500/1819-7671-2017-17-4-454-459.
- Nerush TG. Main Stages of Studying the Burnout Phenomenon. *Izvestiya of Saratov University. New Series. Series: Philosophy. Psychology. Pedagogy*. 2017;17(4):454–459. (In Russ.). DOI: 10.18500/1819-7671-2017-17-4-454-459.
48. Deng Y, Liu J, Zhang J, Huang B, Yi T, Wang Y, Zheng B, Luo D, Du P, Jiang Y. A multicenter study on the validation of the Burnout Battery: a new visual analog scale to screen job burnout in oncology professionals. *Psycho-Oncology*. 2017;26(8):1120–1125. DOI: 10.1002/pon.4291
49. Prins JT, Gazendam-Donofrio SM, Tubben BJ, van der Heijden FM, van de Wiel HB, Hoekstra-Weebers JE. Burnout in medical residents: a review. *Medical Education*. 2007;41(8):788–800. DOI: 10.1111/j.1365-2923.2007.02797.x
50. Cho J, Laschinger H, Wong CA. Workplace empowerment, work engagement and organizational commitment of new graduate nurses. *Nursing Leadership*. 2006;19(3):43–60. DOI: 10.12927/cjnl.2006.18368
51. Gellert FJ, Kuipers BS. Short-and long-term consequences of age in work teams: An empirical exploration of ageing teams. *Career Development International*. 2008;13(2):132–149. DOI: 10.1108/13620430810860549
52. Leiter MP, Jackson NJ, Shaughnessy K. Contrasting burnout, turnover intention, control, value congruence and knowledge sharing between Baby Boomers and Generation X. *Journal of Nursing Management*. 2009;17(1):100–109. DOI: 10.1111/j.1365-2834.2008.00884.x
53. Hemingway CA, Maclagan PW. Managers' personal values as drivers of corporate social responsibility. *Journal of Business Ethics*. 2004;50(1):33–44. DOI: 10.1023/B:BUSI.0000020964.80208.c9
54. Gil-Monte PR, Olivares V. Psychometric properties of the "Spanish Burnout Inventory" in Chilean professionals working to physical disabled people. *The Spanish Journal of Psychology*. 2011;14(1):441–451. DOI: 10.5209/rev_SJOP.2011.v14.n1.40
55. Kristensen TS, Borritz M, Villadsen E, Christensen KB. The Copenhagen Burnout Inventory: A new tool for the assessment of burnout. *Work & Stress*. 2005;19(3):192–207. DOI: 10.1080/02678370500297720
56. Awa WL, Plaumann M, Walter U. Burnout prevention: A review of intervention Programs. *Patient Education and Counseling*. 2009;78(2):184–190. DOI: 10.1016/j.pec.2009.04.008
57. West CP, Dyrbye LN, Erwin P, Shanafelt TD. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;388(10057):2272–2281. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31279-X
58. Maricuțoiu LP, Sava FA, Butta O. The effectiveness of controlled interventions on employees' burnout: A meta-analysis. *Journal of Occupational and Organizational Psychology*. 2016;89(1):1–27. DOI: 10.1111/joop.12099
59. Kaschka WP, Korczak D, Broich K. Burnout: a fashionable diagnosis. *DeutschesArzteblatt International*. 2011;108(46):781–787. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0781
60. Bianchi R, Schonfeld I, Laurent E. Burnout-depression overlap: A review. *Clinical Psychology Review*. 2015;36:28–41. DOI: 10.1016/j.cpr.2015.01.004
61. Hakanen JJ, Schaufeli WB. Do burnout and work engagement predict depressive symptoms and life satisfaction? A three-wave seven-year prospective study. *Journal of Affective Disorders*. 2012;141(2–3):415–424. DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.043
62. Ahola K. Occupational burnout and health (People and work research reports, 81). Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 2007.
63. Toker S, Biron M. Job burnout and depression: unraveling their temporal relationship and considering the role of physical activity. *Journal of Applied Psychology*. 2012;97(3):699–710. DOI: 10.1037/a0026914
64. Pressler SJ, Subramanian U, Perkins SM, Gradus-Pizlo I, Kareken D, Kim J, Ding Y, Sauv e MJ, Sloan R. Measuring depressive symptoms in heart failure: Validity and reliability of the Patient Health Questionnaire-8. *American Journal of Critical Care*. 2011;20(2):146–152. DOI: 10.4037/ajcc2010931
65. Melamed S, Kushnir T, Shirom A. Burnout and risk factors for cardiovascular diseases. *Behavioral Medicine*. 1992;18(2):53–60. DOI: 10.1080/08964289.1992.9935172
66. Roskam I, Raes ME, Mikolajczak M. Exhausted parents: development and preliminary validation of the parental burnout inventory. *Frontiers in Psychology*. 2017;8:163. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00163
67. Глушкова АВ, Семёнова НВ. Условия труда и их влияние на здоровье врачей-психиатров (обзор литературы). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020;1:3–7. DOI: 10.31363/2313-7053-2020-1-3-7.
- Glushkova AV, Semenova NV. Working conditions and their effect on the health level of psychiatric staff (literature review). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2020;1:3–7. (In Russ.). DOI: 10.31363/2313-7053-2020-1-3-7
68. Van der Klink JJJ, Van Dijk FJH. Dutch practice guidelines for managing adjustment disorders in occupational and primary health care. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2003;29(6):478–487. <http://www.jstor.org/stable/40967326>

Сведения об авторах

Зражевская Инна Александровна, доктор медицинских наук, профессор факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ФНМО РУДН), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5430-1122>

E-mail: zrazhevskaya_ia@rudn.university

Быков Кирилл Вадимович, аспирант ФНМО РУДН, Москва, Россия

Топка Эльвира Олеговна, врач-психиатр ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №13» ДЗМ, Москва, Россия

Пешкин Валерий Иванович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой ФНМО РУДН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5625-3897>

Исаев Руслан Николаевич, кандидат медицинских наук, руководитель клиники доктора Исаева, Москва, Россия

Орлов Андрей Михайлович, руководитель медицинского центра «Корсаков», Москва, Россия

Information about the authors

Inna A. Zrazhevskaya, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Faculty of Continuing Medical Education (FCME), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5430-1122>

E-mail: zrazhevskaya_ia@rudn.university

Kirill V. Bykov, Postgraduate Student of the RUDN University, Moscow, Russia

Elvira O. Topka, MD, Psychiatrist, Mental Clinical Hospital №13, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Valery N. Peshkin, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, FCME, RUDN University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5625-3897>

Ruslan N. Isaev, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Doctor Isaev Clinic, Moscow, Russia

Andrey M. Orlov, MD, Head of the Medical Center "Korsakov", Moscow, Russia

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Зражевская Инна Александровна/Inna A. Zrazhevskaya

E-mail: zrazhevskaya_ia@rudn.university

Дата поступления 10.10.2020
Received 10.10.2020

Дата рецензии 01.11.2020
Revised 01.11.2020

Дата принятия 10.11.2020
Accepted for publication 10.11.2020

Антипсихотик нового поколения карипразин (Реагила) в лечении шизофрении: спектр клинической эффективности и безопасности

Иванов С.В.^{1,2}, Смулевич А.Б.^{1,2}, Воронова Е.И.^{1,2}

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

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

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Цель: по данным научных публикаций представить анализ свойств новейшего антипсихотика третьего поколения карипразина, частичного агониста дофаминовых рецепторов с уникальным предпочтительным взаимодействием с D3- относительно D2-рецепторов. **Материалы и метод:** по ключевым словам «шизофрения», «негативные расстройства», «терапия», «карипразин» проведен поиск и анализ научных статей в базах данных MEDLINE, PubMed и в других библиографических источниках за период с 2000 по 2020 г. **Заключение:** обобщены данные преclinical и клинических исследований препарата с последовательным анализом параметров фармакодинамики, фармакокинетики, клинической эффективности, переносимости и безопасности на всех этапах терапии шизофрении, включая купирующую терапию обострений и длительную поддерживающую терапию с профилактикой рецидивов. Сформулированы предварительные рекомендации по применению карипразина в клинической практике с учетом особенностей фармакологических и клинических характеристик препарата.

Ключевые слова: шизофрения; позитивные расстройства; негативные расстройства; терапия; антипсихотики; карипразин.

Для цитирования: Иванов С.В., Смулевич А.Б., Воронова Е.И. Антипсихотик нового поколения карипразин (Реагила) в лечении шизофрении: спектр клинической эффективности и безопасности. *Психиатрия*. 2020;18(4):139–148. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-139-148>

Конфликт интересов отсутствует

The New Generation Antipsychotic Cariprazine (Reagila) in the Treatment of Schizophrenia: a Spectrum of Clinical Efficacy and Safety

Ivanov S.V.^{1,2}, Smulevich A.B.^{1,2}, Voronova E.I.^{1,2}

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

²FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

REVIEW

Summary

The aim of the paper: was to present an analysis of the properties of the newest third generation antipsychotic drug cariprazine, a partial dopamine receptor agonist with a unique preferential interaction with D3 over D2 receptors. **Materials and methods:** using the keywords "schizophrenia", "negative disorders", "therapy", "cariprazine", we searched and analyzed scientific articles in the MEDLINE, PubMed databases and other bibliographic sources for the period from 2000 to 2020. **Conclusion:** the data of preclinical and clinical studies of the drug are summarized with a sequential analysis of the parameters of pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical efficacy, tolerability and safety at all stages of schizophrenia therapy, including relief therapy of exacerbations and long-term maintenance therapy with the prevention of relapses. Preliminary recommendations for the use of cariprazine in clinical practice are formulated, taking into account the specificities of the pharmacological and clinical characteristics of the drug.

Keywords: schizophrenia; positive disorders; negative disorders; therapy; antipsychotics; cariprazine.

For citation: Ivanov S.V., Smulevich A.B., Voronova E.I. The New Generation Antipsychotic Cariprazine (Reagila) in the Treatment of Schizophrenia: a Spectrum of Clinical Efficacy and Safety. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):139–148. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-139-148>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — относительно распространенное (примерно 1% мировой популяции) прогрессирующее

хроническое заболевание, сопряженное с тяжелым социально-экономическим бременем и сокращением продолжительности жизни [1–3]. Шизофрения характеризуется значительной гетерогенностью клиниче-

ской динамики и полиморфизмом психопатологических проявлений, включая позитивные, негативные, аффективные и когнитивные расстройства [4].

Несмотря на значительный прогресс в разработке антипсихотиков (АП), составляющих основу психофармакотерапии шизофрении, как относительно кратковременную купирующую (при острых психозах), так и длительную (многолетнюю) поддерживающую (контроль резидуальных симптомов, повышение уровня функционирования, профилактика рецидивов), в большинстве случаев результаты лечения остаются неудовлетворительными [5]. АП как первого (АПП), так и второго (АВП) поколения оказываются эффективными примерно у половины пациентов (в контексте восстановления способности к самостоятельной жизни) вследствие целого ряда существенных недостатков. В первую очередь — это неравномерность терапевтического воздействия (редуцируются преимущественно позитивные симптомы, в значительно меньшей степени — негативные симптомы и когнитивные нарушения) и частота тяжелых побочных эффектов (неврологических, метаболических, эндокринных и др.), препятствующих длительному применению препаратов в адекватных дозах [6–8].

Соответственно особо актуальными представляются новые препараты с инновационными механизмами действия, способными расширить спектры терапевтической эффективности и улучшить профиль переносимости и безопасности психофармакотерапии шизофрении. Необходимым условием решения такой задачи во многом удовлетворяют новейшие антипсихотики т.н. третьего поколения (АТП), созданные, в отличие от АПП и АВП, на базе концепции частичного (парциального) агонизма к дофаминовым рецепторам D2- и D3-типа и представляющие современный этап длительной эволюции антипсихотиков начиная с открытия хлорпромазина [9].

Уникальность частичного агонизма обеспечивает возможность значительно продвинуться вперед в решении ряда задач в терапии шизофрении за счет следующих свойств [10, 11]:

- как минимум сопоставимая с АПП и АВП эффективность в купировании позитивной симптоматики путем редукции аномальной гиперактивности дофамина в мезолимбической области, но не за счет блокады, как АПП и АВП, а действуя на рецептор как «ослабленный» естественный дофамин;
- эффективная коррекция негативных, когнитивных и депрессивных симптомов в результате компенсации дефицита дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре, т.е. умеренной стимуляции рецептора в отсутствие естественного дофамина — эффект, недоступный для АПП и АВП, а в случае АПП возможно усугубление перечисленной симптоматики (включая нейролептическую депрессию; индуцированный нейролептиками дефицитарный синдром);

- улучшение спектра переносимости и безопасности: низкий риск экстрапирамидных симптомов (ЭПС), минимальный риск или отсутствие риска стимуляции аппетита, прибавки массы тела, метаболических нарушений, гиперпролактинемии.

На сегодня арсенал антипсихотиков третьего поколения включает три препарата: арипипразол (первый в этом классе, применяется с 2002 г.) и два новейших антипсихотика, внедренных в практику в 2015 г., — брекспипразол («модификация» арипипразола; в РФ пока не зарегистрирован) и карипразин. Несмотря на общий принцип механизма действия — частичный агонизм к рецепторам дофамина, каждый из трех АТП имеет индивидуальные особенности в фармакологических и клинических характеристиках, определяющие уникальность спектра эффективности и переносимости этих антипсихотиков [12]. В данной публикации будут представлены более подробные данные по карипразину (Реагила).

КАРИПРАЗИН: ПОКАЗАНИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Карипразин — новый антипсихотик, зарегистрированный в Российской Федерации в марте 2019 [13] для купирующей и поддерживающей терапии шизофрении у взрослых в дозах от 1,5 до 6 мг/сут¹.

Карипразин занимает особое место среди всех антипсихотиков, поскольку это первый препарат в данном классе с предпочтительным действием на D3-рецепторы: аффинитет к D3 примерно в 10 раз выше, чем к D2 [14]. Другие два АТП, арипипразол и брекспипразол, обнаруживают противоположные соотношения [15]. Предполагаемые терапевтические эффекты воздействия на D3-рецепторы включают редукцию негативных, депрессивных и когнитивных симптомов вследствие стимуляции выброса дофамина и, что важно в контексте когнитивных нарушений, ацетилхолина в префронтальной коре [16]. Дополнительные фармакодинамические показатели, соучаствующие в формировании профиля клинической эффективности и переносимости препарата, включают [9, 15]:

- парциальный агонизм к серотониновым 5HT1A-рецепторам с высоким аффинитетом, антагонизм к серотониновым 5HT2B- и 5HT2A-рецепторам с высоким и умеренным аффинитетом определяют соответственно антидепрессивный, анксиолитический и прокогнитивный эффекты, снижение риска экстрапирамидных симптомов, гиперпролактинемии, половых дисфункций;
- слабое взаимодействие (антагонизм) с серотониновыми 5HT2C- и гистаминовыми H1-рецепторами: снижение риска повышения аппетита, прибавки в весе, метаболических и эндокринных побочных эффектов, минимальный уровень седации;

¹ В США применяется с 2015 г. (кроме шизофрении, одобрен также для лечения биполярного аффективного расстройства), в Европе — с 2017 г. в том же диапазоне доз [15].

- отсутствие аффинитета к норадренергическим $\alpha 1A$ -, холинергическим M1- и другим рецепторам, следствием чего является минимизация риска целого ряда нежелательных эффектов, включая ортостатическую гипотензию, тахикардию, запоры, задержка мочи и др.

Эффективность купирующей терапии больных шизофренией

Информация по эффективности карипразина в купировании острых состояний при шизофрении включает результаты четырех кратковременных (6 недель) рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (со сходной методологией оценки) с участием 2144 взрослых пациентов [17–20]. В каждом исследовании предусматривался вводный период wash-out (1–7 дней), затем 6 недель назначения препарата в условиях двойного слепого исследования с последующим периодом катamnестической оценки безопасности до 4 недель. Основным инструментом оценки эффективности служила шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS).

Данные этих исследований в последующем были использованы для уточнения профиля клинической эффективности и безопасности карипразина в двух метаанализах [21, 22] и дополнительном анализе влияния препарата на агрессивное поведение [23].

В совокупности в 4 исследованиях оценивался широкий диапазон суточных доз — от 1,5 до 12 мг. По результатам как отдельных исследований, так и метаанализа карипразин в зарегистрированных дозах 1,5–6 мг/сут и более высоких дозах 6–12 мг/сут превосходил плацебо как по основному показателю: редукция стартового среднего суммарного балла PANSS (MD = 7,26, 95% CI: 4,83–9,68 и MD = 9,71; 95% CI: 6,78–12,65 соответственно), так и по всем другим параметрам оценки: PANSS позитивные симптомы, PANSS негативные симптомы, PANSS эффект (респондеры), шкала качества жизни при шизофрении 4-го пересмотра (Schizophrenia Quality of Life Scale — revision 4) и субшкала улучшение шкалы общего клинического впечатления (CGI–improvement). Значимых различий в уровне эффекта относительно плацебо между дозами 1,5–6 мг/сут и 6–12 мг/сут не выявлено ни по одному из приведенных показателей.

В результате заочного сравнения карипразина и 15 других атипичных антипсихотиков на основании стандартизованной разницы средних значений эффекта применения каждого из АП в сравнении с плацебо установлена сопоставимость эффективности карипразина с лurasидоном, аzenапином, zipрасидоном и арипипразолом при менее выраженном эффекте в сравнении с рисперидоном, кветиапином и оланзапином [21]. При дифференцированной оценке по подшкалам PANSS карипразин уступал по эффективности купирования негативных симптомов при обострении шизофрении амисульприду, затепину (не зарегистрирован в РФ), клоzapину и кветиапину, но превосходил остальные 10 антипсихотиков, включая АП арипипразол. По сте-

пени редукции позитивных симптомов карипразин ранжирован на 7-м месте [21]. При аналогичном заочном (на основании отличий каждого препарата от плацебо) сравнении трех АП третьего поколения в стандартных (зарегистрированных) дозах обнаруживаются сопоставимые показатели эффективности при купирующей терапии. Показатель NNT (число пациентов, которых надо лечить)² в сравнении с плацебо для достижения редукции стартового суммарного балла PANSS на $\geq 30\%$ для карипразина (1,5–6 мг/с) составил 10 против 8 для арипипразола и 7 для брекспипразола [12].

Установлен ряд факторов, определяющих связь между уровнем дозы и эффективностью карипразина в купирующей терапии. По данным регрессионного анализа, в больших дозах карипразин был более эффективен (относительно плацебо) при максимальной тяжести состояния (наибольший суммарный балл PANSS) у пациентов более молодого возраста и с наименьшей длительностью заболевания. При увеличении продолжительности заболевания и соответственно возраста пациентов преимущество высоких доз нивелировалось. По мнению авторов анализа, эти данные могут отражать индивидуальные особенности клинического профиля карипразина, так как в выполненных ранее обобщающих оценках предикторов, эффективности антипсихотиков в купировании обострений шизофрении возрастной фактор либо не влиял на показатели эффективности, либо, напротив, обнаруживал связь с более высоким эффектом плацебо [15].

В дополнительном анализе объединенных данных трех из указанных выше исследований установлено значимое превосходство карипразина над плацебо по эффективности коррекции агрессивности и враждебности у пациентов с обострением шизофрении — учитывалась динамика стартовых баллов по пункту «враждебность» шкалы PANSS через 6 недель лечения [23]. Это свойство, вероятно, представляет дополнительный специфичный эффект препарата, поскольку степень редукции проявлений агрессивности не была полностью обусловлена ослаблением позитивной симптоматики по PANSS (галлюцинации, бред), регистрировалась в отсутствие признаков седации (отсутствие седативных свойств согласуется с рецепторным профилем препарата) и была максимально выраженной у пациентов с наибольшими уровнями враждебности/агрессивности [23].

Длительная поддерживающая терапия шизофрении

Наряду с купирующей терапией обострений карипразин зарегистрирован как средство поддерживающей терапии для профилактики рецидивов заболевания. Эффективность препарата в предотвращении

² NNT (number needed to treat) — среднее число больных, которых нужно пролечить, чтобы добиться определенного эффекта в отсутствие такого эффекта в группе сравнения. Чем меньше NNT, тем выше эффективность препарата. Идеальный NNT равен 1: эффект у всех пациентов в группе исследуемого препарата и ни у одного из пациентов в группе контроля.

обострений шизофрении при постоянном и регулярном приеме подтверждена в длительном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [24]. В исследование включались взрослые пациенты в обострении, которые сначала получали открытую купирующую 20-недельную терапию карипразином. Препарат назначался в стартовой дозе 1,5 мг/сут, далее предусматривался гибкий режим дозирования с возможностью повышения дозы (начиная со 2-го дня лечения) в интервале от 3 до 9 мг/сут для достижения оптимального эффекта. После завершения открытой стадии терапии начиналась основная фаза рандомизированной контролируемой терапии длительностью от 26 до 72 недель, в которую включались пациенты, соответствовавшие установленным критериям стабильного состояния: суммарный балл PANSS < 60 и его снижение как минимум на 20% от стартовых значений; балл шкалы CGI-S (тяжесть) < 4; балл по каждому из 7 пунктов позитивных симптомов PANSS < 4; отсутствие значимых проблем с переносимостью. В фазе поддерживающей терапии участвовало 200 пациентов в стабильном состоянии, из них в результате рандомизации 101 получал карипразин в одной из фиксированных доз (3, 6 или 9 мг), 99 — плацебо в течение 26–72 недель. Главным критерием эффективности было время до наступления рецидива заболевания в соответствии с критериями: увеличение баллов по пунктам PANSS, госпитализация в психиатрический стационар, агрессивное поведение или суицидальный риск. По результатам данного исследования, время до рецидива было значимо больше в группе карипразина относительно плацебо (HR 0,45, 95% CI 0,28–0,73). Доля пациентов с рецидивом составила 24,8% для карипразина против 47,5% для плацебо, с NNT, равным 5 (95% CI 3–11). Следует отметить, что значимые различия между группами начинались только с 50-го дня терапии, что, как предполагается, может быть связано с длительным периодом полужизни карипразина и его активного метаболита (фармакологические характеристики препарата представлены ниже) [15].

Эффективность в отношении негативных симптомов

Накопление данных о ключевой роли негативных симптомов в контексте клинического и социального прогноза при шизофрении, а также недостаточной эффективности антипсихотиков в коррекции негативной симптоматики послужило поводом к актуализации проблемы фармакологической коррекции негативных симптомов. Управляющими органами здравоохранения североамериканских и европейских стран (FDA и EMA) негативные симптомы были внесены в список возможных официальных показаний для регистрации новых лекарственных средств и разработаны соответствующие методические рекомендации, определяющие критерии отбора, методы оценки и основные требования к дизайну соответствующих исследований [25, 26]. В результате переоценки публикаций по данной проблеме с учетом современной

модели первичных (ядерных)/вторичных негативных симптомов и критериев их оценки констатирован дефицит методологически корректных исследований эффективности антипсихотиков в отношении ядерных негативных (дефицитарных) симптомов и подчеркивается актуальность поиска новых методов их лечения [27]. В итоге признано, что на сегодня карипразин выступает в качестве единственного антипсихотика с доказанным в соответствии с современными методологическими требованиями превосходством в терапии первичных негативных симптомов [27, 28]. Доказательства эффективности карипразина в лечении негативных симптомов получены в 26-недельном рандомизированном двойном слепом сравнительном (без плацебо-контроля) исследовании карипразина 4,5 мг/сут и рисперидона 4 мг/сут у 460 взрослых пациентов [29]. В исследование включались пациенты с преобладающими и стойкими негативными симптомами. Преобладание негативной симптоматики предусматривало оценку ≥ 24 баллов по PANSS-NFS (фактор негативных симптомов шкалы PANSS) и как минимум умеренную тяжесть избранных негативных симптомов (уплощенный аффект, пассивная/апатическая социальная отгороженность, утрата спонтанности и плавности речи), минимальную выраженность либо отсутствие факторов вторичных негативных симптомов: позитивных (< 19 баллов по PANSS-PFS — фактор позитивных симптомов шкалы PANSS) и депрессивных, а так же отсутствие клинически значимых явлений паркинсонизма. В исследование не включались пациенты, принимавшие антидепрессанты или антихолинергические корректоры для коррекции аномальных движений. Стабильность состояния обеспечивалась следующими критериями невключения: обострение позитивных симптомов (госпитализация или клинические признаки экстацербации) в течение предшествующих 6 месяцев; выраженные флюктуации позитивных или негативных симптомов в течение вводного периода наблюдения; прием клозапина в течение последних 12 месяцев. После рандомизации пациентам в течение первых 2 недель проводилась титрация стартовой дозы до целевой дозы карипразина 4,5 мг/сут или рисперидона 4 мг/сут, однако по завершении третьей недели двойной слепой терапии допускалось снижение дозы до 3 мг/сут в связи с плохой переносимостью. В случае рецидива психоза допускалось повышение дозы до 6 мг/сут.

В итоге 77% из 460 пациентов завершили фазу двойного слепого исследования. Средняя суточная доза карипразина составила 4,2 мг, рисперидона 3,8 мг. У подавляющего большинства (95%) пациентов каждой группы модальные дозы соответствовали целевым: 4,5 мг/сут для карипразина и 4 мг/сут для рисперидона. По завершении 26 недель терапии доля респондеров по критерию PANSS-NFS (редукция стартового балла на $\geq 20\%$) на 26-й неделе составила 69% для карипразина и 58% для рисперидона с NNT, равным 9 (95% CI 5–44). С целью коррекции псевдоспецифичного эффекта, т.е. исключения влияния факторов вторичных

симптомов на показатели эффективности, проводилась сравнительная оценка динамики стартовых баллов позитивных симптомов по PANSS, симптомов депрессии и паркинсонизма, в соответствии с которой различия между препаратами были минимальными или отсутствовали. В результате получены доказательства того, что превосходство карипразина в редукции негативных симптомов не связано с более эффективным его воздействием на позитивные и депрессивные симптомы и не обусловлено более благоприятным профилем экстрапирамидных симптомов.

Карипразин также превосходил рисперидон по дополнительным параметрам эффективности, включая шкалу персональной и социальной продуктивности (PSP; Personal and Social Performance Scale). Установлено достоверно более выраженное улучшение по всем, кроме одного (раздражающее или агрессивное поведение), показателям шкалы PSP, включая самообслуживание, личные и социальные взаимосвязи, социально полезную активность, с клинически значимым (в контексте сравнительной оценки антипсихотиков) общим размером эффекта 0,48 [29].

На основании данных исследования был проведен дополнительный анализ динамики стартовых баллов по каждому из пунктов негативных симптомов шкалы PANSS [30]. В результате установлено достоверное ($p < 0,05$) превосходство карипразина в редукции тяжести большинства (5 из 7) показателей: уплощенный аффект, эмоциональная отгороженность, пассивно/апатическая социальная отгороженность, малоcontactность, нарушение абстрактного мышления. Улучшение по двум другим пунктам (утрата спонтанности/плавности речи и стереотипность мышления) было одинаковым при терапии карипразином и рисперидоном. По мнению авторов, учитывая, что разные негативные симптомы теоретически связаны с разными базисными патофизиологическими механизмами, значительное превосходство карипразина над рисперидоном в степени редукции большинства показателей предполагает широкий спектр клинической эффективности карипразина в отношении негативных симптомов шизофрении [30].

Кроме того, информация, полученная в ходе исследования, использовалась для моделирования, связанного с эффективностью терапии увеличения лет жизни с поправкой на качество жизни (QALY; quality adjusted life years), в результате которого также показано превосходство карипразина: через 1 год терапии карипразином в сравнении с рисперидоном прогнозируемый прирост QALY на 1 пациента составил 0,029 лет [31].

Переносимость и безопасность карипразина

Согласно накопленной на сегодня информации, карипразин в установленном действующей инструкцией интервале доз (1,5–6 мг/сут) обладает одним из наиболее благоприятных профилей переносимости и безопасности среди всех антипсихотиков. В исследованиях тестировались также более высокие дозы — от 9 до 12 мг/сут, однако их назначение было связано

с ухудшением показателей безопасности. Установлено увеличение частоты ряда побочных эффектов, включая акатизию и экстрапирамидные симптомы (ЭПС). Выявлены случаи повышения диастолического артериального давления (д-АД): средний прирост 3,4 мм рт. ст., у пяти (6,8%) пациентов с нормальным АД до назначения карипразина диагностирована артериальная гипертензия I стадии на фоне приема препарата в дозах 9–12 мг/сут [32]. На основании этих данных, а также с учетом только незначительного прироста в эффективности при использовании доз свыше 9 мг/сут в процессе регистрации рекомендуемые дозы карипразина были установлены в диапазоне от 1,5 до 6 мг/сут [15]. Соответственно, далее будут рассматриваться показатели переносимости и безопасности карипразина для стандартного интервала суточных доз.

Безопасность при кратковременной купирующей терапии

В совокупности в проведенных исследованиях частота преждевременной отмены карипразина в стандартных дозах из-за нежелательных явлений (НЯ) была ниже, чем в группах плацебо: 9% против 12%. Кроме того, не выявлено ни одного НЯ, ставшего причиной преждевременной отмены препарата у $\geq 2\%$ пациентов, либо в 2 и более раза чаще в сравнении с плацебо [15].

Профиль переносимости и безопасности карипразина при кратковременной купирующей терапии исчерпывающе представлен в обобщенном анализе данных четырех рандомизированных контролируемых исследований [32].

Общая частота НЯ для карипразина в дозах 1,5–3 мг/сут была сопоставима с плацебо, но выше относительно плацебо при использовании препарата в дозах 4,5–6 мг/сут. Преждевременная отмена карипразина в купирующей терапии отмечалась реже, чем в группах плацебо, и не зависела от дозы: 10,8% в дозах 1,5–3 мг/сут и 9,2% в дозах 4,5–6 мг/сут против 12,2% для плацебо. Единственным НЯ, ставшим причиной преждевременной отмены более чем в 2% случаев, в обеих группах было обострение шизофрении.

К наиболее частым побочным эффектам относятся ЭПС и акатизия, обнаруживающие отчетливую дозозависимость: 14,8% и 18,8% для ЭПС, 9,1% и 12,5% для акатизии в дозах 1,5–3 мг/сут и 4,5–6 мг/сут соответственно. В большинстве случаев эти НЯ оценивались как легкие или умеренные. В сравнении с плацебо препараты для купирования ЭПС значительно чаще назначались при терапии карипразином — 21,9% против 8,7% для плацебо. Тяжелые ЭПС и связанные с ними побочные эффекты (включая акатизию и неусидчивость) выявлены только у 1,3% пациентов, получавших карипразин, и только в дозах 4,5–6 мг/сут. Тяжелая акатизия отмечалась только в 2,7% (против 1% для плацебо) терапии карипразином, преимущественно в дозах 4,5–6 мг/сут. Пик развития акатизии отмечался на 2–3-й неделе терапии карипразином. Средняя продолжительность акатизии была одинаковой в группах карипразина и плацебо (24 и 29 дней соответственно).

Карипразин не обнаруживал признаков кардиотоксичности: не выявлено значимых изменений в показателях АД, увеличения интервала QTc > 500 мс. Частота ортостатической гипотензии также была одинаковой для карипразина (13,4%) и плацебо (12,3%). Отсутствовали сообщения о случаях синкопальных состояний.

Случаев гиперпролактинемии и метаболических нарушений не зафиксировано. В рамках кратковременной купирующей терапии применение карипразина сопряжено с минимальным риском прибавки в весе без признаков дозозависимости: 9,2% пациентов в группе карипразина и 4,7% в группе плацебо, 23 (95% CI 15–46). Признаков дозозависимости не установлено: доля пациентов с прибавкой в весе на $\geq 7\%$ составила 7,6% и 7,7% для доз 1,5–3 и 4,5–6 мг/сут соответственно, индекс потенциального вреда NNH³ в сравнении с плацебо 35 (95% CI 18–1,248) и 34 (95% CI 18–443) соответственно.

Значимых различий в изменениях уровней триглицеридов натошак, общего холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, а также глюкозы натошак в группах карипразина и плацебо не выявлено.

Безопасность при длительной поддерживающей терапии

Данные по переносимости и безопасности карипразина при длительном применении регистрировались в двух открытых 48-недельных исследованиях с гибким режимом дозирования от 1,5 до 9 мг/сут [34, 35], а в последующем были использованы в анализе общей базы данных этих двух исследований с участием в общей сложности 679 пациентов [33]. В результате в целом был подтвержден представленный выше благоприятный профиль переносимости и безопасности карипразина, установленный на основании кратковременных исследований купирующей терапии. Наиболее частыми побочными эффектами, которые отмечались у 10% и более пациентов при длительной терапии карипразином, были акатизия, инсомния, прибавка в весе и головная боль. Связанные с приемом карипразина двигательные нарушения, возникавшие с частотой более 5%, включали ЭПС, акатизию и неусидчивость.

Единственным побочным эффектом в числе нежелательных явлений, послуживших причиной преждевременной отмены терапии у $\geq 2\%$ пациентов, была акатизия (другие причины — обострение психотической симптоматики).

Изменения в показателях сердечно-сосудистой системы, включая АД и частоту сердечных сокращений, не достигали уровня клинической значимости. Случаев значимого увеличения интервала QTc не зафиксировано. Связанные с терапией явления артериальной гипертензии отмечались у 2,8% пациентов в сумме, без признаков дозозависимости: 3,5% и 1,9% пациентов

в группах 1,5–3 мг/сут и 4,5–6 мг/сут соответственно. Ортостатическая гипотензия, снижение систолического АД на ≥ 20 и диастолического АД на ≥ 10 мм рт. ст. выявлена у 20,3% пациентов, принимавших карипразин, также без признаков дозозависимости (21,3% и 19,0% в группах 1,5–3 мг/сут и 4,5–6 мг/сут соответственно).

Динамика уровней общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП была минимальной и проявлялась в снижении значений: –5,3, –3,5 и –0,8 мг/дл соответственно. Средняя прибавка в весе в течение 48 недель терапии равнялась 1,58 кг, доли пациентов с увеличением массы тела на $\geq 7\%$ составили 13,5% и 10,5% в группах доз 1,5–3 мг/сут и 4,5–6 мг/сут соответственно. Средние изменения показателей функции сердечно-сосудистой системы, включая АД, частоту сердечных сокращений, не были клинически значимыми. Концентрации пролактина снижались при использовании любых доз препарата в среднем на 15,4 нг/мл. Выявленные изменения в уровнях АСТ и АЛТ были минимальными, не имели клинической значимости и не обнаруживали дозозависимости.

Клинические и фармакологические характеристики в контексте практического применения

В соответствии с установленным в исследованиях клиническим профилем карипразин обладает широким спектром эффективности, определяющим возможности успешного его применения на всех этапах терапии шизофрении — купирование психотических обострений и длительная профилактическая терапия с предотвращением рецидивов в пределах всего диапазона зарегистрированных доз от 1,5 до 6 мг/сут. Благоприятный профиль переносимости с минимальным уровнем эстрапирамидных побочных эффектов, отсутствие эндокринных и метаболических изменений, признаков кардиотоксичности при долгосрочной терапии определяют приоритетность карипразина, минимальный риск значимой прибавки в весе дополнительно подтверждает обоснованность выбора карипразина для длительной многолетней поддерживающей терапии пациентов с шизофренией. Особого внимания заслуживают данные о способности карипразина редуцировать первичные (ядерные) негативные симптомы — свойство, верифицированное в сравнении с рисперидоном и пока подтвержденное только для карипразина, — в соответствии с современной моделью ядерных негативных симптомов и новыми методологическими рекомендациями. Вероятно, это уникальное свойство карипразина опосредовано особенностями механизма действия, к которым относится частичный агонизм с высоким аффинитетом к D3-рецепторам, не свойственный ни одному из других антипсихотиков как второго, так и третьего поколения. В совокупности с профилактической эффективностью в предотвращении рецидивов и благоприятным профилем безопасности эти качества определяют место карипразина в качестве препарата первого выбора в рекомендациях по лечению больных шизофренией с преобладающими негативными симптомами [28].

³ NNH (number needed to harm) отражает среднее число больных в определенной группе, которые должны получить данное вмешательство, чтобы у одного дополнительного больного развился неблагоприятный исход.

Выявленные в исследованиях предикторы эффективности позволяют определить потенциальные группы пациентов, у которых можно предполагать целесообразность применения более высоких доз (4,5–6 мг/сут) на этапе купирующей терапии — тяжесть психоза и молодой возраст, тогда как у пациентов с большой длительностью заболевания применение высоких доз может быть менее обосновано [21].

Карипразин также отличается от других антипсихотиков рядом фармакокинетических свойств, исчерпывающе представленных в инструкции препарата, которые имеют определенное практическое значение, так как могут влиять на выбор оптимальной тактики дозирования карипразина и его предпочтительность для определенных подгрупп пациентов с шизофренией.

Хотя специальных оценок, касающихся оптимальных параметров практического применения препарата (режим дозирования, оптимальное время суток для приема, комбинация с другими психотропными средствами и проч.) не проводилось, можно сформулировать некоторые предварительные рекомендации до накопления достаточного клинического опыта для более обоснованного решения подобных практических вопросов.

Карипразин обладает длительным периодом полужизни, который в совокупности с основным активным (повторяющим основные свойства карипразина) метаболитом (дидезметилкарипразин, DDCAR) составляет от 1 до 3 недель. При регулярном длительном приеме препарата через 1 неделю после резкой отмены суммарная концентрация карипразина и его активного метаболита DDCAR в плазме снижается лишь на 50%. Данное свойство может рассматриваться как дополнительное преимущество в терапии (особенно поддерживающей) пациентов с риском недостаточной комплаентности. Столь длительный период полужизни позволяет упростить режим терапии до однократного суточного приема, нивелирует риск рецидива симптоматики и синдрома отмены в случае пропуска суточной дозы, исключает необходимость титрации перед отменой препарата. Кроме того, дополнительным удобством в применении карипразина является то, что одновременный прием с едой (даже насыщенной жирами) не влияет на концентрацию препарата, соответственно выбор времени суток для приема препарата не зависит от приема пищи.

Однако следует учитывать, что большая длительность периода полужизни может создавать и определенные проблемы. Во-первых, в случае развития выраженных побочных эффектов их редукция после отмены может быть более продолжительной, чем для других пероральных антипсихотиков. Во-вторых, с увеличением длительности периода полужизни возрастает время становления стабильной терапевтической концентрации, достигающее в случае карипразина 1–2 недель после начала лечения. Соответственно полное развертывание терапевтического эффекта стартовой и каждой последующей дозы может значительно задерживаться

(до нескольких недель), а попытки слишком быстрого наращивания дозы, что может потребоваться в купирующей терапии, могут привести не только к ускорению терапевтического действия, но также и нарастанию побочных эффектов.

Приведенные особенности карипразина необходимо учитывать в выборе тактики его замены на другой АП или, наоборот, другого АП на карипразин. Независимо от свойств других препаратов (например, АП с выраженными антихолинергическими свойствами, такие как клозапин, кветиапин, требующие титрации дозы для снижения риска эффектов отмены) в обоих случаях целесообразно использовать метод перекрестной замены. В случае перевода с другого АП на карипразин медленное снижение дозы предыдущего препарата позволит компенсировать замедленное становление стабильной концентрации карипразина. При замене на другой АП карипразин можно отменять без титрации, но не использовать полную эквивалентную дозу другого АП, а наращивать ее постепенно, чтобы избежать избыточной суммарной дозы, учитывая очень медленное снижение концентрации карипразина.

Также следует отметить особенности сочетанного применения карипразина с другими препаратами, также приведенными в инструкции в совокупности с соответствующими рекомендациями. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме карипразина, является цитохром CYP3A4. С учетом длительного периода полужизни сочетание карипразина с сильными ингибиторами CYP3A4 требует особого внимания. Например, если прием терапии карипразином начинается на фоне регулярного приема сильного ингибитора CYP3A4, то рекомендуется даже пропуск дозы на 2-й день лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карипразин является антипсихотиком третьего поколения, частичным агонистом рецепторов дофамина, но с уникальным в своем классе 10-кратным преобладанием аффинитета к D3- относительно D2-рецепторов. На сегодня карипразин зарегистрирован в РФ как средство купирующей и поддерживающей терапии шизофрении у взрослых пациентов. Связанные с особым механизмом действия теоретические преимущества карипразина перед другими АП, включая расширение спектра фармакологической активности, прежде всего эффективность воздействия на ядерные негативные симптомы, уже получили первые подтверждения в клинических исследованиях (сравнение с АВП рисперидоном). Другую отличительную особенность карипразина составляет благоприятный профиль переносимости и безопасности. Кроме того, препарат обладает длительным периодом полувыведения, что обеспечивает дополнительные преимущества в длительной поддерживающей терапии. В совокупности установленный на сегодня клинический профиль карипразина определяет целесообразность его примене-

ния на всех этапах терапии шизофрении. Но учитывая потенциальные возможности в коррекции наиболее резистентных к терапии дефицитарных симптомов, пока не верифицированные у других препаратов этого класса, можно считать карипразин антипсихотиком первого выбора для лечения пациентов с шизофренией с преобладанием негативных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):187–93. DOI: 10.1038/nature09552. PMID: 21068826
- Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007;64(10):1123–31. DOI: 10.1001/archpsyc.64.10.1123 PMID: 17909124
- Chong HY, Teoh SL, Wu DB, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016;12:357–73. DOI: 10.2147/NDT.S96649 PMID:26937191;PMCID:PMC4762470
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr. Res.* 2009;110(1–3):1–23. DOI: 10.1016/j.schres.2009.03.005 Epub 2009 Mar 27. PMID: 19328655
- Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8):2087. DOI: 10.3390/molecules23082087 PMID: 30127324; PMCID: PMC6222385
- Stroup TS, Lieberman JA, Swartz MS, McEvoy JP. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs in schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2000;2(4):373–9. PMID: 22033808; PMCID: PMC3181620
- Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bäcker S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am. J. Psychiatry*. 2017;174(10):927–942. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16121358 Epub 2017 May 25. PMID: 28541090
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939–951. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3 Epub 2019 Jul 11. Erratum in: *Lancet*. 2019;394(10202):918 PMID: 31303314; PMCID: PMC6891890
- Быков ЮВ, Беккер РА, Морозов ПВ. Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018;5:27–37. Портал CON-MED.RU: http://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-05-2018/effektivnost_kariprazina_v_lechenii_shizofrenii_osobenno_s_preobladaniem_negativnoy_simptomatiki
- Bykov YuV, Bekker RA, Morozov PV. The efficacy of cariprazine in the treatment of schizophrenia, especially with prominent or predominant negative symptoms. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2018;5:27–37. Портал CON-MED.RU: http://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-05-2018/effektivnost_kariprazina_v_lechenii_shizofrenii_osobenno_s_preobladaniem_negativnoy_simptomatiki (In Russ.).
- Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press. 4rd Ed. 2013.
- Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2017;7(1):29–41. DOI: 10.1177/2045125316672136 Epub 2016 Oct 17. PMID:28101322; PMCID: PMC5228714.
- Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists — aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int. J. Clin. Pract.* 2015;69(11):1211–20. DOI: 10.1111/ijcp.12752 Epub 2015 Oct 18. PMID:26477545
- ГРЛС pharm-portal. https://grls.pharm-portal.ru/grls/70311075-c0fe-42d6-af96-826453027a7f?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=реагила&filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Bexact%5D=0&search=реагила&sort%5Breg_date%5D=desc#summary
- Kiss B, Horváth A, Némethy Z, Schmidt E, Laszlovszky I, Bugovics G, Fazekas K, Hornok K, Orosz S, Gyertyán I, Agai-Csongor E, Domány G, Tihanyi K, Adham N, Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010;333(1):328–40. DOI: 10.1124/jpet.109.160432 Epub 2010 Jan 21. PMID:20093397
- Correll CU, Jain R, Meyer JM, Periclou A, Carrothers T, Barabássy Á, Patel M, Earley W. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019;15:2537–2550. DOI: 10.2147/NDT.S210340 PMID:31507322

16. Stahl SM. Dazzled by the dominions of dopamine: clinical roles of D3, D2, and D1 receptors. *CNS Spectr.* 2017;22(4):305–311. DOI: 10.1017/S1092852917000426 PMID:28758887
17. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr. Res.* 2014;152(2–3):450–7. DOI: 10.1016/j.schres.2013.11.041 Epub 2014 Jan 10. PMID:24412468
18. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, Laszlovszky I, Durgam S. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Results From an International, Phase III Clinical Trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2015;35(4):367–73. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000346
19. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, Németh G, Meltzer HY. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2015;76(12):1574–82. DOI: 10.4088/JCP.15m09997. PMID: 26717533
20. Durgam S, Litman RE, Papadakis K, Li D, Németh G, Laszlovszky I. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2016;31(2):61–8. DOI: 10.1097/YIC.000000000000110 PMID: 26655732
21. Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2017;32(6):309–318. DOI: 10.1097/YIC.000000000000189 PMID: 28727644
22. Zhao MJ, Qin B, Wang JB, Zhang YP, Zhao JT, Mao YG, Zhang XY, Zhang RL. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2018;38(1):55–59. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000834 PMID: 29257786
23. Citrome L, Durgam S, Lu K, Ferguson P, Laszlovszky I. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials. *J. Clin. Psychiatry.* 2016;77(1):109–15. DOI: 10.4088/JCP.15m10192 PMID: 26845266
24. Durgam S, Earley W, Li R, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Fleischhacker WW, Nasrallah HA. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* 2016;176(2–3):264–271. DOI: 10.1016/j.schres.2016.06.030 Epub 2016 Jul 15. Erratum in: *Schizophr Res.* 2018 Feb;192:493. PMID: 27427558
25. Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014;24(5):788–799. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.10.010
26. Bitter I. *Managing Negative Symptoms of Schizophrenia.* Oxford University Press, 2020.
27. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, Leucht S. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018 Oct;268(7):625–639. DOI: 10.1007/s00406-018-0869-3 Epub 2018 Jan 24. PMID:29368205.
28. Мосолов СН, Ялтонская ПА. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении. *Современная терапия психических расстройств.* 2020;(2):2–10. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.26.17.001 Mosolov SN, Yaltonskaya PA. Algorithm for the Treatment of Primary Negative Symptoms in Schizophrenia. *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv.* 2020;(2):2–10. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.26.17.001 (In Russ.).
29. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, Barabássy Á, Debelle M, Durgam S, Bitter I, Marder S, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10074):1103–1113. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0 Epub 2017 Feb 7. Erratum in: *Lancet.* 2017 Mar 18;389(10074):1102. PMID:28185672
30. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, Szatmári B, Barabássy Á, Acsai K, Szalai E, Harsányi J, Earley W, Patel M, Németh G. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur. Psychiatry.* 2019;58:1–9. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.015 Epub 2019 Feb 7. PMID: 30738380
31. Németh B, Molnár A, Akehurst R, Horváth M, Kórczián K, Németh G, Götze Á, Vokó Z. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone. *J. Comp. Eff. Res.* 2017;6(8):639–648. DOI: 10.2217/cer-2017-0024 Epub 2017 May 17. PMID:28511548
32. Earley W, Durgam S, Lu K, Laszlovszky I, Debelle M, Kane JM. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2017;32(6):319–328. DOI: 10.1097/YIC.000000000000187 PMID: 28692485; PMCID: PMC5625952
33. Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ, Wang Y, Lu K, Laszlovszky I, Németh G, Durgam S. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):305. DOI: 10.1186/s12888-017-1459-z PMID: 28836957; PMCID: PMC5571492
34. Durgam S, Greenberg WM, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Németh G, Migliore R, Volk S. Safety and tolerabil-

ity of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(2):199–209. DOI: 10.1007/s00213-016-4450-3 Epub 2016 Nov 2. PMID:27807604; PMCID: PMC5203812

35. Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, Migliore R, Lu K, Laszlovszky I, Németh G. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectr*. 2018;23(1):39–50. DOI: 10.1017/S1092852917000220 Epub 2017 May 8. PMID: 28478771

Сведения об авторах

Иванов Станислав Викторович, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; кафедра психиатрии и психосоматики, ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9532-7150>

E-mail: stanislvi@gmail.com

Смулевич Анатолий Болеславович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

Воронова Евгения Ивановна, кандидат медицинских наук, кафедра психиатрии и психосоматики, ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

E-mail: voronova_e@mail.ru

Information about the authors

Stanislav V. Ivanov, Professor, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), “Mental Health Research Centre”, Sechenov University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9532-7150>

E-mail: stanislvi@gmail.com

Anatoly B. Smulevich, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI “Mental Health Research Centre”, Sechenov University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

Evgeniya I. Voronova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Sechenov University; “Mental Health Research Centre”; Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

E-mail: voronova_e@mail.ru

Автор для корреспонденции

Воронова Евгения Ивановна/Evgeniya I. Voronova

E-mail: voronova_e@mail.ru

Дата поступления 10.10.2020
Received 10.10.2020

Дата рецензии 01.11.2020
Revised 01.11.2020

Дата принятия 10.11.2020
Accepted for publication 10.11.2020

Памяти Дианы Дмитриевны Орловской

In Memory of Diana D. Orlovskaya



17 октября 2020 г. ушла из жизни Диана Дмитриевна Орловская, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической нейроморфологии НЦПЗ, заместитель главного редактора «Журнала неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова».

Диана Дмитриевна окончила Второй государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова и поступила в клиническую ординатуру на кафедру психиатрии того же института. Вся дальнейшая профессиональная и научная деятельность Д.Д. Орловской была связана с ее работой в области психиатрии в Институте психиатрии Минздрава СССР (в дальнейшем Институт психиатрии АМН СССР и ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» РАН). Она была младшим научным сотрудником, ученым секретарем института, старшим научным сотрудником лаборатории патофизиологии. В 1971 г. Д.Д. Орловская стала руководителем лаборатории клинической нейроморфологии, в которой в течение 23 лет проводила научную работу в области

экспериментальной нейробиологии, в 1972 г. получила научное звание профессора. С 1995 по 2005 г. работала в должности заместителя директора Научного центра психического здоровья по научной работе. С 2005 г. была главным научным сотрудником лаборатории клинической нейроморфологии. Широкую известность получили работы Д.Д. Орловской и ее сотрудников по изучению ультраструктуры мозга плодов, развивающихся в организме больных шизофренией матерей, синапсоархитектонике и цитохимии дофаминергической системы мозга, особенностям строения желудочковых поверхностей мозга и амилоидозу при болезни Альцгеймера и ультраструктурной морфометрии клеточных элементов при шизофрении. На основе этих исследований были созданы многолетние международные научные программы по биологии шизофрении. Результаты научной деятельности Д.Д. Орловской опубликованы в 185 статьях в отечественных и зарубежных журналах. Д.Д. Орловская — соавтор и научный редактор двух изданий «Руководства по психиатрии» и 7 монографий, в том числе 4 зарубежных. Она подготовила 3 докторов наук и 10 кандидатов наук. В период работы заместителем директора НЦПЗ РАМН в большой мере проявились ее научно-организаторские способности, когда ей удалось осуществить научное взаимодействие разных лабораторий с клиническими отделами центра. Д.Д. Орловская внесла большой вклад в создание и организацию НИИ психического здоровья в Томске, особенно лаборатории нейроморфологии, которой она фактически руководила в течение нескольких лет, подготовив там 4 кандидатов наук. При ее непосредственном участии был создан Музей истории НЦПЗ.

Много времени и внимания Д.Д. Орловская уделяла редакционной работе. С 70-х годов прошлого века она была членом редколлегии, ответственным секретарем, а с 2008 г. — заместителем главного редактора «Журнала неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова». Д.Д. Орловская входила в состав редакционных коллегий журнала «Психиатрия» и журнала РАН «Общественные науки за рубежом» по разделу «Наукосодение», была научным редактором целого ряда монографий, выпущенных издательством «Медицина». Она постоянно проводила большую повседневную работу с авторами, оказывая им необходимую редакторскую

помощь в подготовке научных публикаций. Ее профессиональная деятельность была отмечена орденом «Знак почета» и медалями.

Диана Дмитриевна была безгранично предана работе в нашем центре и в редакции «Журнала неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова». Ей помогли в жизни ее талант научного сотрудника и редактора.

Каждый сотрудник нашего центра, общаясь с Дианой Дмитриевной, был благодарен ей за обсуждение и помощь в подготовке публикаций, где она проявля-

ла высокую требовательность и доброжелательность. Она всегда выступала за сохранение научных традиций центра, сохраняла верность и преданность своим учителям. Диана Дмитриевна прошла долгий профессиональный путь, до последних дней не прекращала работу. Она была оптимистом и строила планы на будущее.

Диана Дмитриевна навсегда останется в нашей памяти как яркая и уникальная личность, прекрасный, талантливый, всесторонне образованный, интеллигентный человек. Пусть земля ей будет пухом.

Лев Саввич Круглов (1958–2020)

Lev Savvich Kruglov (1958–2020)



Редакция журнала «Психиатрия» с прискорбием сообщает, что ушел из жизни член редколлегии журнала профессор Лев Саввич Круглов, главный научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и неврологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Более 30 лет Л.С. Круглов работал в от-

делении гериатрической психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева.

Тяжелую утрату понесла отечественная геронтопсихиатрия. Профессор Л.С. Круглов широко известен в стране и за рубежом уникальными исследованиями в области гериатрической психиатрии. Лев Саввич регулярно представлял российскую науку на международных психиатрических и неврологических форумах, являясь докладчиком и председателем симпозиумов.

Среди более чем 90 научных работ Льва Саввича особую известность получило монографическое исследование «Клинико-социальные аспекты лечения пациентов пожилого возраста с психоорганическим синдромом сосудистого генеза». Неоценимую поддержку диссертантам Лев Саввич оказывал в качестве рецензента журнальных публикаций и официального оппонента на заседаниях диссертационных советов. Профессор Л.С. Круглов внес существенный вклад в подготовку врачей и психиатров, регулярно оказывал консультативную помощь практикующим врачам психиатрических больниц.

Лев Саввич был активным членом редколлегии журнала «Психиатрия», регулярно рецензировал статьи, добиваясь своими ценными критическими замечаниями соответствия публикуемых работ требованиям современности.

Уникальная образованность, истинная интеллигентность, мягкое обаяние Льва Саввича Круглова навсегда останутся в памяти коллег.

Избрание профессора П.В. Морозова Генеральным секретарем Всемирной психиатрической ассоциации

Election of Professor Petr Morozov as General Secretary of World Psychiatric Association



Профессор Петр Викторович Морозов — первый отечественный Генеральный секретарь Всемирной психиатрической ассоциации (World Psychiatric Association, WPA).

16 октября 2020 г. на сессии ВПА абсолютным большинством голосов Петр Викторович Морозов избран на высокий пост Генерального секретаря ВПА.

Всемирная психиатрическая ассоциация — это самая многочисленная медицинская организация, объединяющая 140 психиатрических обществ из 120 стран, в ее составе более 250 тысяч психиатров. За 70 лет существования ВПА впервые российский профессор-психиатр удостоен такого доверия и признания заслуг.

Петр Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, вице-президент Российского общества психиатров по международным вопросам, ректор суздальских школ молодых психиатров, куратор Академии ВПА–Сервье для молодых специалистов стран СНГ, автор 10 книг и более 250 научных публикаций, изданных на 9 языках, основатель и главный редактор журнала «Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина» и научно-публицистической газеты «Дневник психиатра».

В течение многих лет Петр Викторович достойно представляет нашу страну в различных международных организациях, является инициатором и модератором многих проектов сотрудничества в области психиатрии. ВПА способствует совместной работе в области психиатрии через свои научные секции, образовательные программы, публикации и мероприятия. Генеральный секретарь обеспечивает поддержку работы исполкома ВПА, осуществляет связь между руководством, региональными представителями, советом, комитетами и информирует членов ВПА об их решениях. Генеральный секретарь ВПА возглавляет также комитет по аккредитации.

Избрание российского профессора-психиатра П.В. Морозова Генеральным секретарем ВПА свидетельствует о признании отечественной психиатрии международным психиатрическим сообществом.

СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ПСИХИАТРИЯ» В 2020 г.

Рубрика/статья

№ стр.

Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

Амбулаторные случаи психических нарушений в период коронавирусной пандемии COVID-19 (Осколкова С.Н.).....	3	49
Асимметрии ЭЭГ у пациенток юношеского возраста при депрессиях с разными видами аутоагрессивного поведения (Изнак Е.В., Дамянович Е.В., Левченко Н.С., Олейчик И.В., Изнак А.Ф.).....	3	14
Глутамат в сыворотке крови больных с расстройствами шизофренического спектра и биполярным аффективным расстройством (Серёгин А.А., Смирнова Л.П., Дмитриева Е.М., Васильева С.Н., Семке А.В., Иванова С.А.).....	3	22
Доказательная психиатрия: параклиническая диагностика астенического синдрома в рамках шизофрении на основе определения лейкоцитарно-ингибиторного индекса (Симонов А.Н., Ключник Т.П., Зозуля С.А.).....	2	6
Истерия и эндогенно-процессуальная патология: комментарий к обзору литературы С.М. Попова «История формирования концепций и современные представления об истерии при эндогенных психических расстройствах» (Смулевич А.Б., Жилин В.О., Лобанова В.М.).....	2	46
Клинико-динамические характеристики терапевтических ремиссий после острых параноидных психозов у больных шизофренией на лечении нейролептиками разных поколений (Столяров С.А.).....	2	21
Когнитивные изменения при коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройствах (Галкин С.А., Пешковская А.Г., Кисель Н.И., Васильева С.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А.).....	3	42
Комплексные показания для госпитализации депрессивных больных пожилого возраста (Ротштейн В.Г., Ряховский В.В., Сафарова Т.П.).....	1	21
Кто обращается к психиатру с запросом на изменение пола: результаты 30-летнего исследования (Дьяченко А.В., Бухановская О.А., Солдаткин В.А., Перехов А.Я.).....	3	32
Метод «Тромбодинамика» в оценке показателей коагуляции при психофармакотерапии эндогенных психических заболеваний (Карпова Н.С., Брусков О.С., Олейчик И.В., Фактор М.И., Левченко Н.С., Сизов С.В., Николаева Е.Р.).....	4	16
Нейропсихиатрические симптомы и антипсихотическая терапия у пожилых пациентов с деменцией (Колыхалов И.В.).....	4	6
Нейропсихологический профиль эндогенных депрессий со сверхценными образованиями (Попов М.М., Коляго О.О.).....	4	63
Особенности внутрибольничных инфекций в специализированных психиатрических стационарах (Митрофанова Н.Н., Анцыферова Д.В.).....	4	72
Особенности ЭЭГ у девушек с несущидальным самоповреждающим поведением при эндогенных депрессиях (Дамянович Е.В., Изнак Е.В., Олейчик И.В., Изнак А.Ф.).....	2	39
Паттерны табачной и алкогольной зависимости у госпитализированных больных шизофренией: медико-социологическое исследование (Светличная Т.Г., Воронов В.А., Смирнова Е.А.).....	4	51
Прогнозирование риска развития депрессии у пожилых по иммунологическим показателям (Симонов А.Н., Ключник Т.П., Андросова Л.В., Сафарова Т.П.).....	4	26
Психокоррекционный подход к шизофренической идентичности: между психоанализом и dasein-анализом (Овчинников А.А., Лобастов Р.Л.).....	1	27
Расстройства половой самоидентификации в рамках непсихотических форм эндогенных заболеваний и расстройств личности (клинико-психопатологический аспект) (Попова Г.А.).....	2	13
Роль антипсихотической терапии в развитии акатизии у больных шизофренией (Гончарова А.А., Корнетова Е.Г.).....	2	32
Синдром Рейе у пациента психиатрической больницы (Штинов А.Е., Бочкова С.О.).....	1	35
Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера (Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И.).....	1	6
Тромбоцитарные ферменты метаболизма глутатиона у больных с поздней манифестацией расстройств шизофренического спектра (Савушкина О.К., Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Шешенин В.С., Почуева В.В., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш.).....	4	41
Факторы риска увеличения частоты и ранней манифестации депрессий в современной подростковой популяции (Мазаева Н.А., Кравченко Н.Е.).....	3	6
Феноменология негативных расстройств в раннем детском возрасте (Козловская Г.В., Калинина М.А.).....	1	16
Эффективность и безопасность цитиколина в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное исследование (Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Пономарева Е.В.).....	4	33
Прагсох-Gefühl в классических и современных исследованиях (Горнушенков И.Д., Плужников И.В.).....	3	58

Научные обзоры

Антипсихотик нового поколения карипразин (Реагила) в лечении шизофрении: спектр клинической эффективности и безопасности (Иванов С.В., Смулевич А.Б., Воронова Е.И.).....	4	139
Деменции позднего возраста: клинические паттерны прогрессирования. Часть 1 (Михайлова Н.М.).....	3	108
Деменции позднего возраста: факторы, ассоциированные со скоростью прогрессирования деменции. Часть 2 (Михайлова Н.М.).....	4	93

Диагностика психических расстройств у пожилых: современные классификации (Савина М.А., Шешенин В.С., Абдуллина Е.Г.)	1	59
Исторический аспект изучения феномена депрессивного бреда (Юматова П.Е.)	3	65
К вопросу о патологической религиозности в контексте клинической психиатрии (Попович У.О., Романенко Н.В., Каледа В.Г.)	4	114
Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 2 (Васильева Е.Ф., Брусов О.С.)	4	81
Клинические предпосылки высокого риска развития эндогенного психоза: вопросы диагностики и терапии (Омельченко М.А.)	2	82
Нозологическая дилемма и клинический полиморфизм феномена кататонии (Борисова П.О.)	2	61
Оправдано ли назначение антидепрессантов при биполярной депрессии с точки зрения доказательной медицины? (Потанин С.С., Морозова М.А.)	2	51
Особенности патогенеза депрессий позднего возраста (Сафарова Т.П.)	1	41
Психопатии и психопатические реакции: концепция О. Витке (Пятницкий Н.Ю.)	3	86
Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. Часть 1 (Васильева Е.Ф., Брусов О.С.)	3	76
Современные представления о терапии депрессивных расстройств позднего возраста (Сафарова Т.П.)	3	95
Социально-психологические факторы комплаентности больных шизофренией (Алиева Л.М., Солохина Т.А.)	2	71
Способы повышения и восстановления когнитивных функций (Мирошниченко И.И.)	1	71
Хронические эндогенные депрессии в юношеском возрасте (Мигалина В.В.)	1	50
Эволюция представлений о синдроме эмоционального выгорания (Зражевская И.А., Быков К.В., Топка Э.О., Пешкин В.Н., Исаев Р.Н., Орлов А.М.)	4	127

Юбилей

Андрей Федорович Изнак	2	92
Светлана Григорьевна Ворсанова	2	94

Некрологи

Лев Саввич Круглов (1958–2020)	4	151
Памяти Дианы Дмитриевны Орловской	4	149

Информация

7-я Европейская конференция, посвященная проблеме исследования шизофрении (Абдуллина Е.Г., Рупчев Г.Е., Тхостов А.Ш.)	2	96
Избрание профессора П.В. Морозова Генеральным секретарем Всемирной психиатрической ассоциации	4	152
О трендах современной суицидологии, представленных на 30-м Всемирном конгрессе Международной ассоциации превенции суицидов (Чистопольская К.А.)	1	79
Российская научно-практическая конференция с международным участием «Профилактика расстройств поведения: семейный аспект биопсихосоциодуховного подхода» (Магай А.И., Солохина Т.А., Копейко Г.И.)	3	121

